

Formación del recurso humano en atención primaria de la salud en regiones con emergencias sanitarias

Training of human resources in primary health care in areas under health emergencies



Olindo A. L. Martino, Columnista Experto de SIIC
Académico, Prof. Dr., Academia Nacional de Medicina; Ex Jefe
Unidad 9 Hospital de Enfermedades Infecciosas "Francisco J.
Muñiz", Buenos Aires, Argentina

Abstract

Within the implementation framework of health policies, primary care is considered the essential backbone and objective of actions geared to achieve complete community health at a reasonable cost and in the shortest possible time. This approach to community health care aims at a new type of physician, specially trained in rural medicine, very knowledgeable and skillful so as to diagnose, in the first level of care, regional endemic and epidemic diseases. In rural practice, primary health care demands, aside from a judicious use of medical tools, a good knowledge of the environment (ecosystem) where PCPs carry out their specific duties. Thus, the strategy of primary health care must undoubtedly lead to higher levels of community health and welfare. Consequently, this medical practice has a deep humanistic sense.

Key words: primary health care, health emergencies, human resources

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

Introducción

Cuando fui honrado como Miembro de la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires, mi primera propuesta como Miembro Titular fue consolidar las bases para la formación del recurso humano en el primer nivel de asistencia sanitaria. Esta se hallaba justificada en la imperiosa necesidad de adiestrar médicos generalistas en aquellas regiones del noroeste argentino en constante riesgo sanitario y frente a la posibilidad de ingreso al país del "vibrium" colérico, vehiculado por corredores hídricos contaminados procedentes del Perú y Bolivia, hecho que lamentablemente sucedió entre fines de 1991 e inicios de 1992.

Con el objetivo de consolidar e institucionalizar tal formación del recurso humano, el 21 de septiembre de 1993 fue creada la Comisión de Estudio de la Patología Regional del Noroeste Argentino (CEPRA), a través de la firma del respectivo convenio.

Entre los motivos que además impulsaron su creación se destacaron la todavía preocupante vigencia de importantes enfermedades endémicas infecciosas (microbianas, víricas, parasitarias y micóticas) y no infecciosas como el hidroarsenicismo crónico regional endémico, la desnutrición y el bocio endémico; además, la emergencia del

Resumen

Dentro del marco de ejecución de políticas nacionales de salud, la Atención Primaria representa el pilar y la meta esenciales para alcanzar en el menor tiempo posible y con un soportable costo social una completa salud comunitaria. Esta filosofía sanitaria apunta a la formación de un nuevo modelo de médico, especialmente ruralista, imbuido de fortalezas en sus conocimientos y destrezas en su accionar que le permiten reconocer, en un primer nivel de atención, las patologías regionales endemoepidémicas. En la práctica rural la Atención Primaria en Salud exige, más allá del uso juicioso de la herramienta médica, el oportuno conocimiento del ambiente (ecosistema) allí donde el médico desarrolla su tarea específica. Así, la estrategia de atención primaria debe conducir, sin excepción, a la obtención de niveles más dignos de salud y bienestar. En consecuencia, esta práctica médica posee claramente un profundo sentido humanista.

Palabras clave: emergencias sanitarias, recursos humanos, atención primaria en salud

hantavirus responsable del distrés respiratorio del adulto. Finalmente, el potencial ingreso al país de entidades infecciosas transmisibles exóticas procedentes de Brasil, Paraguay y Bolivia, sobre todo desde este último país, donde se mantiene un permanente corredor humano.

La CEPRA fijó como objetivo primordial estimular el desarrollo del recurso humano en la Atención Primaria de la Salud (APS) tomando como marco de referencia la región del Noroeste Argentino (NOA) por considerarla un área ecológica con una geografía médica bien definida y en constante alerta sanitaria.

Los ministerios de Salud de la Nación, de la provincia de Salta y la CEPRA fijaron como sede para la formación de tan importante recurso humano la provincia mencionada. Se creó así la Residencia Médica en Medicina General con orientación en Atención Primaria de la Salud (REMGAPS), con asiento físico en el Hospital "Joaquín Castellanos", situado en el departamento de General Güemes de la mencionada provincia. A partir de octubre de 1994 iniciaron sus tareas los primeros cuatro médicos residentes seleccionados tras riguroso concurso. Desde entonces, la REMGAPS ha continuado alineando en forma ininterrumpida a jóvenes médicos regionales en el primer nivel de asistencia de la comunidad.

Estaba claro que en el contexto de formar un nuevo modelo de médico ruralista en áreas en constante devenir de enfermedades emergentes y reemergentes, el futuro médico *apeseísta*, sobre todo aquel que desarrollará su liderazgo en regiones geográficas de difícil acceso y aleja-

Recepción: 7/9/2006 - Aprobación: 15/3/2008
Primera edición, www.siic.salud.com: 8/5/2008

Enviar correspondencia a: Olindo A. L. Martino. Academia Nacional de Medicina, Av. Las Heras 3092, C1425ASU, Buenos Aires, Argentina
oamartino@intramed.net

das de los centros asistenciales debía esgrimir destreza técnica y nivel cultural acordes con las exigencias y desafíos generados en la comunidad bajo su cuidado. Debía contar, entonces, con atributos criteriosos que le permitieran proponer, ejecutar y mantener soluciones humanamente posibles que alentaran un futuro y sostenido desarrollo psicoorgánico y social de la comunidad amparada bajo su asistencia. En consecuencia, el auténtico *target* de nuestro joven recurso humano debería apuntar al bienestar de las personas, no apenas a través de una concreta medida sanitaria curativa o preventiva; más aun, elevando la condición del individuo a la plena categoría del "bien ser".

En definitiva, tal propuesta de formación profesional entrañaba, además, el claro e ínsito compromiso por parte del cuerpo docente de asegurar este modelo de posgrado. Por su parte, el médico egresado asumiría con la sociedad un indisoluble compromiso de transformarse en un idóneo y ambicioso médico generalista con visión integral, especializado en el primer nivel de asistencia individual y colectiva y, todavía más, consustanciado con el intrincado ecosistema del Noroeste Argentino.

Marco doctrinario de la disciplina *apeseísta*

Dentro del marco de ejecución de políticas nacionales de salud, la estrategia vinculada con la Atención Primaria representa el pilar y la meta esenciales para la obtención de una salud comunitaria lograda en el *menor tiempo posible* y con un *soportable costo social*. A priori, es menester aceptar que el verídico significado de salud debe respetarse desde su primigenia concepción como un "completo estado de bienestar físico, psíquico y espiritual y no solamente la ausencia de enfermedad o invalidez". Atento a esta profunda e irremplazable concepción holística, el futuro profesional dedicado a la disciplina *apeseísta*, deberá perfilarse como un auténtico "guardián de la salud", capacitado para cumplir en el primer nivel de asistencia con estas básicas acciones: hacia el diagnóstico y tratamiento, hacia la prevención y promoción y, además, extensivas a la rehabilitación física y psicosocial del individuo. En definitiva, una actitud deontológica con elevada calificación humanística.

La declaración de Almaty, Kazajistán (Alma Atá, ex Unión Soviética) señala además que tal asistencia sanitaria básica, verdaderamente rastreadora, debe afirmarse en "*métodos y tecnología prácticos, científicamente fundados y socialmente aceptables, puesta al alcance de todos los individuos y familias pertenecientes a una comunidad y a un costo que la comunidad y el país pudieran soportar durante todas y cada una de las etapas de su desarrollo, con espíritu de autorresponsabilidad y autodeterminación...*". La lectura atenta de ese enunciado permite advertir atributos que definen claramente el alcance operativo de la disciplina *apeseísta*, los cuales podrían sintetizarse en cuatro principios:

Universalidad: todo individuo, familia o comunidad debe tener acceso a los servicios de salud;

Equidad: la oportunidad para acceder a los servicios debe ser igualitaria para todos los individuos y cualquiera fuese su nivel de complejidad;

Integralidad: para alcanzar las metas en atención primaria, las acciones deben integrarse, es decir ejecutarse armónicamente conjugadas. Así, la prevención *primaria* (promoción y protección de la salud), la prevención *secundaria* (curación) y la prevención *terciaria* (rehabilitación) deberán ejecutarse "*aplicando el concepto integrador que define la historia natural de la enfermedad*" (Kroeger A, Luna R; 1992), y finalmente,

Continuidad: la atención sanitaria en el primer nivel de asistencia debe mantenerse ininterrumpidamente, asegurando el logro de las metas mínimas (indicadores mínimos regionales) dentro de la política propuesta.

Las esenciales facultades que identifican el ejercicio de la atención primaria permiten, a su vez, reafirmar los siguientes principios:

- que la estrategia de Atención Primaria debe conducir ineludiblemente a la ganancia de niveles más dignos de salud y bienestar;

- que este indudable y magnífico desafío de imaginación, voluntad y capacidad técnica exige un criterioso accionar que permita a cada miembro responsable del proyecto *apeseísta* protagonizar una nueva "ideologización" en la práctica de la atención en salud a través de la práctica de la "inteligencia compartida", vale decir una labor cooperativa e interdisciplinaria cuyo objetivo sea alcanzar un *minimum status* de bienestar comunitario;

- que no basta entonces con ejecutar los diferentes niveles de prevención. Es menester comprender que la infraestructura sanitaria de una región se halla inmersa en su oriundo ecosistema social, cultural, económico, institucional y político y, por ello, variablemente influida por sus mutuas interrelaciones. De allí que el éxito de una estrategia en Atención Primaria dependerá del marco receptivo con que se cuente para cumplir con su programa;

- finalmente, para obtener un mínimo nivel de eficiencia, el arquetipo prestatario de la Atención Primaria deberá contar con un sistema mancomunado de apoyo, incluyendo braceros interdisciplinarios como agrónomo, veterinario, ingeniero, maestro, agente sanitario, enfermero, médico, como también un eficiente sistema de administración, suministros (materiales y drogas), transporte, comunicaciones, sistemas de información, y mantenimiento. Pero sólo será practicable si dicho sistema se encuentra garantizado por un claro compromiso político y mantenido con recursos financieros adecuados.

El recurso humano en la Atención Primaria de la Salud

La práctica de la Atención Primaria en Salud exige poseer, más de allá de la necesaria idoneidad profesional, un meridiano sentido común. Importa destacar que el ejercicio del criterio personal no pasa siempre por el uso juicioso de la herramienta médica, recurso éste que en la práctica rural resulta a veces insuficiente. Es sobre todo en este ámbito, entre polvareda y aislamiento, donde el profesional de la salud debe realmente "emponcharse" de coraje y paciencia y apelar a las armas que tiene a su alcance, pero más todavía a su dilecto sentido de observación. Con escasas posibilidades técnicas y compensador desarrollo de sus destrezas, el médico *apeseísta* debe ocuparse del individuo, de la familia y de la comunidad por representar el genuino depositario de su confianza. Este rol ya lo diferencia del profesional que cumple una atención médica convencional (curativa e individualista). Significa decir que el médico enrolado en la atención primaria *no suele esperar al enfermo*. Todo lo contrario, su ardua como benemérita tarea se extiende hasta el propio ambiente donde reside el individuo y su entorno societario. Su función se convierte así en una genuina "rastreadora" de enfermedad, también de carencia social y, por extensión, de necesidades esenciales insatisfechas.

Es comprensible entonces que la formación del arquetipo de profesional idóneo para el desempeño de la Atención Primaria de la Salud deba reunir los siguientes atributos:

- a) Contar con una formación interdisciplinaria que le

permita enfocar los problemas sanitarios regionales con visión *universitaria*, es decir, ecológica, médico-asistencial y sociocultural.

b) Poseer una adecuada percepción y suficiente aculturamiento para acomodar sus procedimientos y técnicas de asistencia a la comunidad de acuerdo con el nivel de exigencias locales y la complejidad que le enfrenta el sistema regional de salud.

c) Lograr un adiestramiento en el propio terreno donde radicará su futuro accionar, hecho que le permitirá familiarizarse con el ecosistema imperante.

Es frecuente observar que los médicos que acceden a formarse para esta benemérita tarea son en su mayoría profesionales ya "atemperados" en la práctica de la medicina rural. Se trata de profesionales jóvenes, con clara vocación hacia la "medicina societaria", legítimo blasón de una salud pública equitativa. En definitiva, el médico consagrado al ejercicio de la atención primaria deberá poseer adecuada formación universitaria y cultural, cuya proyección educativa le facilitará la interrelación y el abordaje de otras áreas programáticas, tales como la administrativa, docente, de investigación sobre el terreno y socioeconómica, vinculables con el ecosistema sanitario bajo su jurisdicción.

Es a través de este generoso accionar colectivo y cooperativo donde el profesional *apeseísta* se diferencia de aquel dedicado primordialmente a la medicina curativa (quien apenas atiende la consulta del paciente), asumiendo además de ésta la responsabilidad de coordinar por propia iniciativa un equipo dedicado a la prevención y la promoción de la salud. Tal como lo expresan Axel Kroeger y Rolando Luna: "*su responsabilidad requiere mayor comprensión y complejidad que la del médico ante el paciente individual*". Con tal actitud "*comparte la responsabilidad de la salud de la población en su área*".

Organización curricular de la Residencia Médica en Medicina General con orientación en Atención Primaria de la Salud (REMGAPS)

Contenidos curriculares básicos

- Área atención de la salud de las personas (asistencial).
- Área salud pública (salud comunitaria).
- Área atención primaria de la salud (APS).
- Desarrollo de talleres grupales.

Identificación de los contenidos temáticos según las áreas programáticas de la REMGAPS, en jurisdicción del NOA

Área asistencial. Medicina interna
Enfermedades prevalentes

Infecciosas: tuberculosis, paludismo autóctono, leishmaniosis, leptospirosis, enfermedad de Chagas-Mazza, enfermedades por transmisión sexual (ETS), lepra, micosis profundas, enteroparasitosis, neurocisticercosis, sida, hantavirus, síndromes neurológicos debidos a infecciones por virus HTLV-1, rickettsiosis, dengue, síndrome urémico hemolítico.

Infecciosas con posibilidades de reemerger: cólera, ehrlichiosis, tracoma, difteria, rabia, fiebre amarilla.

No infecciosas: bocio regional endémico (BRE), hidroarsenicismo crónico regional endémico, desnutrición, accidentes por animales ponzoñosos (zoopatías médicas), diabetes, hipertensión arterial, accidentes de tránsito, violencia familiar.

Dentro del área temática se *profundiza* el reconocimiento sistemático de las siguientes patologías:

- Tuberculosis

Elaboración e interpretación de los siguientes indicadores: para vigilar el esfuerzo en la pesquisa de casos; del esfuerzo en el control de contactos; de la calidad de la muestra y del laboratorio; de la calidad técnica del programa.

- **Parasitosis regionales: enfermedad de Chagas-Mazza, paludismo, leishmaniosis**

Área asistencial. Obstetricia y neonatología

Reconocimiento sistemático en atención materna y neonatal. De acuerdo con la metodología aconsejada por la Organización Panamericana de la Salud, el Centro Latinoamericano del Instituto de Higiene Tropical y Salud Pública de la Universidad de Heidelberg (1992) y la Organización Mundial de la Salud (OMS, 1996) en el sector de la Atención Primaria de la Salud, son prioritarios los siguientes contenidos temáticos:

Atención sanitaria prenatal

Asistencia del parto: atención del alumbramiento y atención final del parto; factores de riesgo diagnosticables durante el trabajo de parto que requieren derivación; problemas específicos vinculados con el reconocimiento sistemático en la atención sanitaria prenatal (éstos serán discutidos en seminarios y talleres bajo supervisión del jefe de Ginecología y Obstetricia del Hospital Joaquín Castellanos, de Güemes, y del instructor en Atención Primaria de la Salud de la REMGAPS).

Atención sanitaria neonatal

Área Pediatría (Macfarlane y col., 1989; OMS, 1996)

El reconocimiento sistemático en la atención sanitaria de los lactantes y menores de 6 años de edad. El manejo de la enfermedad diarreica aguda. El manejo de la enfermedad diarreica persistente. El manejo de infecciones respiratorias agudas. (IRA) en los niños. Problemas específicos vinculados con la Atención Primaria de los lactantes y menores de 6 años. Creación de un comité permanente interdisciplinario (agente sanitario, comunicador social, médico *apeseísta*, promotor de la salud de la comunidad, maestro de escuela, etc.) con el fin de preparar un plan de acciones preventivas y accesibles para la comunidad. El reconocimiento sistemático en atención sanitaria a niños de edad escolar y adolescentes. Inmunizaciones.

El reconocimiento sistemático en la atención primaria de las personas adultas

Enfermedad cardiovascular y cerebrovascular

Área Cirugía

Desde el punto de vista de la atención primaria se consideran los temas siguientes: bases para la organización de un programa de cirugía en área rural. Heridas (antigüedad, profundidad, presencia de contaminantes, prevención de tétanos, técnicas de reparación). Conducta frente a heridas consecutivas a mordeduras de animales (con especial atención la de ofidios ponzoñosos). Quemaduras. Traumatismos: craneofaciales, torácicos, abdominales. Problemas específicos vinculados con el reconocimiento sistemático en la Atención Primaria Quirúrgica. Manejo del bocio regional endémico. Manejo del megacolon (con especial atención hacia el de origen chagásico). Conducta frente al cáncer de piel (quirúrgico-oncológico).

Cuidados intensivos. Medicina crítica

Criterios para la interconsulta y la derivación del enfermo crítico. Adiestramiento y habilidades en resucitación

cardiopulmonar. Intubación endotraqueal. Ventilación asistida. Valoración del medio interno en el enfermo crítico. Traslado del enfermo crítico.

Area Epidemiológica

Area Salud Pública

Area Antropología Social. Contenidos mínimos

Area específica de Atención Primaria de la Salud

Marco conceptual de la Atención Primaria de la Salud (APS)

Declaración de Almaty. La estrategia de la Atención Primaria de la Salud como programa en la provincia de Salta. Contexto sociocultural. La administración de programas de salud bajo la óptica de la atención primaria.

Area Planificación Educativa

Capacitación del recurso humano (el médico residente en APS). Programa de Atención Primaria. En consecuencia, los objetivos perseguidos son los siguientes: fortalecer la capacitación del médico residente en las disciplinas clínicas; adiestramiento en las doctrinas y actividades básicas que caracterizan el primer nivel de atención; lograr una formación interdisciplinaria con el fin de permitirle alcanzar un mayor nivel de *comprensión* y de *decisión* frente a la variabilidad de causas que definen sanitariamente a una región; estimular en el médico *apeseísta* la necesidad de usar la metodología científica para la solución de problemas como también para la formulación de propuestas de salud a nivel comunitario; desarrollar habilidades en la aplicación de procedimientos y técnicas de APS en todos los niveles de complejidad que conforma la red de salud (Arias LM, Latigano M); promover en los médicos residentes aptitudes gerenciales como también de liderazgo que le permitan conducir grupos sanitarios en el marco de la Atención Primaria de la Salud.

- Perfil del egresado

La residencia médica en APS tiene por finalidad conformar un arquetipo de profesional para la salud que conjugué los siguientes atributos: poseer una adecuada formación interdisciplinaria abarcativa de la medicina general, la salud pública y la socioantropología; capacidad de liderar equipos de salud dentro del ámbito de la atención primaria; transformarse en un eficiente educador comunitario; evaluación de la marcha de la Residencia Médica en APS.

- En relación al educando (Médico Residente)

El progreso académico se evalúa a través de: exámenes parciales para cada disciplina siguiendo, en principio, un cronograma trimestral; grado de participación y eficiencia en coloquios grupales; evaluación de monografías; presentación y debate de un proyecto sobre el terreno, vinculado con la Atención Primaria de la Salud; evaluación de la conducción de talleres de discusión interdisciplinaria relacionados con la Atención Primaria de la Salud (tarea reservada para el residente de tercer año).

Evaluación de los Programas de Atención Primaria de la Salud

- Procedimiento. Esta etapa evaluativa tomará en consideración la calidad de las actividades involucradas en el programa de APS, de acuerdo con las siguientes valoraciones: calidad de los diagnósticos; calidad de los análisis de laboratorio; oportunidad y calidad de los tratamientos instituidos; calidad de la relación médico-paciente; calidad de la metodología epidemiológica utilizada (registro de datos, graficaciones, análisis de significaciones, etc.); calidad de la

Tabla 1. Disciplinas, períodos académicos y extensión horaria.

Referencias	Períodos y Extensión Horaria
Duración total de la Residencia	36 meses (3 años)
- Carga en semanas	144
- Carga anual en semanas	48
- Carga horaria total	5 746 horas
- Carga horaria anual	1 915 horas
- Carga mensual	160 horas
- Carga horaria semanal	44 horas
- Carga horaria diaria	Lunes a viernes: 8 horas Sábado: 4 horas

Disciplina	Periodo	Extensión Horaria		
		Semanas	Horas	
Atención de la Salud de las Personas (Area Asistencia)	Primer año	13	572	1 716
	Segundo año	13	572	
	Tercer año	13	572	
Area Salud Pública (Salud Comunitaria)	Primer año	9	381	1 143
	Segundo año	9	381	
	Tercer año	9	381	
Area Atención Primera de la Salud	Primer año	22	962	2 886
	Segundo año	22	962	
	Tercer año	22	962	
Total				5 745

metodología epidemiológica utilizada en trabajos de campo (saneamiento ambiental, entomología sanitaria, manejo de brotes epidémicos, muestreos ecológicos, etc.

- Evaluación de número de actividades realizadas en relación con el número de actividades programadas. Mide el grado (porcentaje) de cumplimiento programado (eficiencia en salud).

Capacitación del recurso humano en Atención Primaria de la Salud en regiones con emergencias sanitarias y carencia social

Introducción. La atención primaria (o esencial) de la salud representa el genuino portal de acceso del individuo, la familia y la comunidad al sistema de salud. Ello significa llevar dicha asistencia lo más contigua al hábitat y actividad del núcleo social. Pero esta acción que se inicia en el individuo y se extiende al égido comarcal solo puede ser efectiva si reúne los atributos siguientes:

a) regularidad en su contenido y continuidad en su ejecución;
b) participación de la comunidad en la planificación y ejecución de aquellos cambios esenciales que provean servicios con tecnología aceptable para la gente, y a un costo soportable para el sistema;

c) que el primer nivel de asistencia a la comunidad sea incorporado como "bien societario", bajo el amparo de una responsabilidad compartida por parte del *prestador*: agente sanitario, médico *apeseísta*, enfermero, supervisor intermedio, y el *prestatario*: individuo, comunidad.

En un interesante documento la Organización sobre Educación Médica, celebrada en Edimburgo, Escocia, en 1998, se fijaron las premisas siguientes:

a) las propuestas de formación de recursos humanos para la solución de los problemas de la salud debían responder a las exigencias de cada región, provincia o país;

b) aconsejaba *integrar* la enseñanza de las ciencias con la de los servicios, con participación activa de los estudiantes en proyectos comunitarios;

c) los educandos debían mantener el hábito de un aprendizaje permanente hacia las disciplinas básicas; a la vez, incorporar aptitudes que les permitieran una fluida comunicación con sus pacientes, con sus familiares y con otros profesionales y trabajadores de la salud;

d) en todos los casos la actividad de APS debía sustentarse en una labor de equipo, mancomunada con otras *disciplinas cooperativas* tales como: epidemiología, salud comunitaria, medicina preventiva, promoción y educación para la salud, administración, interrelación entre salud y economía, geografía médica, efectos de los estilos de vida en la salud, medicina antropológica.

Elaboración de la estrategia pedagógica

Es sabido que en la jurisdicción ecológica del norte de la Argentina existen amplias regiones con enfermedades endemoepidémicas amparadas y sustentadas por bioclimas coadyuvantes. Entre las noxas transmisibles figuran tuberculosis, paludismo, leptospirosis, micosis profundas, dengue, hantavirus, cólera, rickettsiosis, leishmaniosis tegumentaria y, como emergente desde los últimos meses un brote de kala-azar autóctono denunciado por primera vez en la provincia de Misiones.

Frente a tamaño y constante desafío epidemiológico el proceso de aprendizaje requirió por parte del educando el cabal compromiso de cumplir a pleno con su actividad médica y social. A la par, le cupo al cuerpo docente la relevante tarea de brindarle el ropaje intelectual y volitivo necesario para el desarrollo de *habilidades* que le permitieran reflexionar, fundamentar, elaborar, crear, decidir, integrar y resolver problemas. Ello transformó así la enseñanza, más allá de la habitual actitud "transmisiva", en una auténtica y dinámica propuesta participativa (basado en el principio pedagógico que identificaba la antigua mayéutica socrática). Se configuró entonces un panel metodológico que consistió en la articulación de estas cardinales actividades: prácticas de atención en consultorio ambulatorio en el primer nivel; visitas domiciliarias, por lo general en compañía del agente sanitario; reuniones científicas teórico-prácticas; talleres grupales; presentación y discusión de diferentes problemas de la comunidad; análisis de casos vinculados con los padecimientos; concientización de las necesidades básicas sociales gravitantes para la salud; elaboración individual y grupal de informes; generación de propuestas de acción; investigaciones en el terreno; participación de los Residentes en los cursos pre-ronda; planificación conjunta de actividades con los agentes sanitarios y los supervisores intermedios.

Las actividades mencionadas vienen así desarrollándose bajo la propuesta que rige el Modelo de Competencias, asentado en el conocimiento, habilidades y capacidades necesarias para realizar una tarea, cumplir una función o desempeñar un papel determinado. Entre los varios atributos del modelo que permitieron la evaluación integral de actividades del médico en ejercicio del primer nivel de atención, fueron considerados esenciales los siguientes:

- a) Muestra de Competencia para desempeñar un trabajo: conocimientos técnicos, seguridad clínica, comunicación oral y escrita, comunicación interpersonal, relaciones humanas, manejo de computadoras/programas de informática, iniciativa, creatividad.
- b) Muestra de Competencia para desempeñar una función o un papel: raciocinio analítico, raciocinio conceptual, capacidad de ejercer influencia, liderazgo, responsabilidad/autonomía, personalidad equilibrada, toma de decisiones, capacidad para la negociación.

Recursos

La Residencia Médica en Medicina General con Orientación en APS se sostuvo, hasta el presente, gracias a los recursos siguientes:

a) **Humanos:** instructores del área Atención Primaria, instructores del área Clínica y Quirúrgica con especial dedicación al primer nivel de atención; docentes invitados; docentes de institutos nacionales y privados afectados al programa curricular, tanto a través de la colaboración directa como por acuerdos de intercambios; apoyatura docente del programa de APS, perteneciente al área operativa y principalmente realizada por los agentes sanitarios y los supervisores intermedios; apoyatura del área administrativa del programa de Recursos Humanos del Área Operativa XXII.

b) **Materiales:** aulas; material didáctico; equipos de proyección de diapositivas, retroproyectores y videos. A partir del 2004 proyección por el sistema Power-Point; formularios de registros del Área Operativa (AO); útiles de librería; biblioteca del AO y material didáctico de la REMGAPS; apoyo logístico y de movilidad. A estos materiales se agregaron aquellos aportados por la comunidad y escuelas del AO XXII.

c) **Financieros:** los recursos financieros provenientes de la Dirección de Recursos Humanos del Ministerio de Salud Pública de la Nación; Dirección de Recursos Humanos de la provincia de Salta; Delegación Sanitaria Federal con sede en Salta y recursos puestos a disposición por el AO XXII.

Resultados

Fortaleza y debilidades en la formación del recurso humano en APS

Tras 10 años de capacitación ininterrumpida, el ejercicio de la Atención Primaria en la provincia de Salta permitió acumular consistentes vivencias acerca de una modalidad de asistencia integrada, continua y longitudinal (en el tiempo) de la enfermedad como de la salud, especialmente ejercitada en zonas rurales con riesgo sanitario, carenciadas y aisladas por una geografía física accidentada.

En este lapso egresaron 47 residentes, 24 de los cuales se encuentran actualmente trabajando en distintos destinos en Salta y nueve en otras provincias, desarrollando tareas propias de APS cerca del 70% de su total. Otros cinco optaron por continuar su capacitación en áreas específicas afines, dos de ellos actualmente trabajan en el medio privado como médicos generales, uno ejerce la función de jefe de residentes y seis son becarios en el Plan de Médicos Comunitarios. De los cinco residentes que no concluyeron su capacitación, tres siguen desarrollando actividades de APS.

El balance general es positivo, lo que obliga a persistir en el afianzamiento y continuidad del proyecto. Sin embargo, importa destacar que se han identificado, desde el área de APS, las siguientes restricciones.

- a) El desarrollo simultáneo de las distintas áreas de aprendizaje de la currícula, necesarias para la integración docente-educando, permitió evidenciar una restricción importante para el tiempo dedicado a las actividades del área de APS.
- b) El apoyo logístico mejoró sustancialmente pero debe ser optimizado.
- c) Las tareas administrativas no articuladas adecuadamente con los programas correspondientes han restado tiempo a las actividades docentes de los instructores, limitando el desarrollo de sus funciones específicas.
- d) La indefinida demarcación de las competencias y jurisdicciones entre los niveles nacionales y provinciales de conducción ha generado inconvenientes para el aprovechamiento de distintas oportunidades docentes y desencuentros en la aplicación de procedimientos administrativos.

e) La falta de recursos materiales enlenteció los trabajos de investigación programados a nivel de campo y, específicamente, en las tareas de vigilancia epidemiológica.

f) Por último, debe contabilizarse como una restricción particularmente importante la dificultad para acceder a material bibliográfico, particularmente de Internet, por falta de conexión propia, a pesar de su abundante existencia, debido a insuficientes recursos financieros y de comunicación con los centros de producción de los mismos.

g) La escasez de recursos financieros propios y la no generación por parte de los propios participantes de recursos extras ha limitado las oportunidades de realización de otras actividades complementarias para la formación del Médico Residente en APS.

Tabla 2. Residencia de medicina general con orientación en atención primaria de la salud.

Cuerpo docente	
Director	Profesor Dr. Olindo A. Martino
Coordinador Docente	Dr. Miguel Angel Latigano
Instructores	
APS	Dra. Marcela Cortez Dr. Luis Mario Arias
Pediatría	Dr. Sergio Jaime Quispe
Tocoginecología	Dra. Doris Loboda
Clínica Médica	Dr. Ramón Astigueta
Clínica Quirúrgica	Dr. Horacio Mdalel
Jefe de Residentes	Dra. Mónica Chalub

Expectativas

Nuestro anhelo es llegar a formar la Primera Escuela de Atención Primaria de la Salud en la Argentina, extendiendo la capacitación a los restantes miembros del equipo de salud, para lo cual se diseñó, como proyecto de extensión, un curso de capacitación, de un año de duración, para agentes sanitarios y enfermeros. Además se pretende elaborar un proyecto de integración sanitaria del NOA para la optimización de la calidad de vida, el cual partiría de experiencias piloto en pequeñas comunidades que permitan integrar los esfuerzos de la región como elemento insoslayable del desarrollo de sus comunidades.

Vigilancia epidemiológica en jurisdicción ecológica del Noroeste Argentino

a) Una importante actividad desarrollada por el médico *apeseísta* está dirigida a la vigilancia epidemiológica, la cual es encarada desde una práctica activa conforme la *priorización* de enfermedades prevalentes, o bien desde una actividad pasiva tomando en cuenta aquellas patologías agudas (infecciones respiratorias altas, diarreas, enfermedades infectocontagiosas), crónicas (censo de pacientes diabéticos, hipertensos, hidroarsenicismo crónico endémico, etc.) y, fundamentalmente, la vigilancia de las embarazadas y de los niños desnutridos.

La ejecución de esta esencial tarea, orientada hacia el monitoreo y control, sobre todo de las enfermedades transmisibles, consiste en la obtención de una información básica vinculada con la incidencia y prevalencia de las enfermedades presentes en la jurisdicción noroestina, a partir de las variables edad, sexo, grupo étnico, tasas de mortalidad y letalidad por padecimientos, tasas de ataque, etc. Cabe destacar que la primordial meta propuesta por esta disciplina es reducir la morbilidad de las enfermedades endémicas y, sobre todo, controlar las epidemias.

En consecuencia, los objetivos primordiales que tiene en cuenta esta estructura técnico-administrativa son: vigi-

lancia, prevención y control; investigación aplicada y respaldo a través de una adecuada infraestructura local, provincial y nacional.

Entre las acciones específicas que exigen prioridad en la vigilancia epidemiológica del noroeste argentino figuran:

- dengue, hantavirus, fiebre amarilla, enfermedades transmisibles por agua y alimentos, con especial atención al cólera, disentería bacilar;
- paludismo, chagas, parasitosis intestinales, neurocisticercosis, leishmaniosis tegumentaria y visceral, sida;
- las enfermedades emergentes prevenibles por vacunas;
- la prevalencia de microorganismos y sus perfiles de resistencia, entre los cuales interesan las micobacterias;
- control de vectores y reservorios vehiculadores de enfermedades.

b) Rol del nivel provincial en la vigilancia epidemiológica departamental (jurisdicción regional), el que deberá identificarse con las acciones siguientes: recolección de datos; provisión técnica y asistencia material a las Unidades Sanitarias Regionales; procesamiento estadístico de la información; ofrecer asistencia en la investigación de brotes; brindar asistencia en los estudios epidemiológicos; elaboración de guías de prevención y control; ofrecer laboratorios de referencia; desarrollar programas de capacitación en los tres niveles (regional, provincial y nacional), que contribuyan a la implementación de programas de vigilancia y control de las enfermedades infecciosas.

Bases para el desarrollo sustentable de la región noroestina a través del liderazgo *apeseísta*

El modelo profesional abocado al ejercicio de la Atención Primaria de la Salud, egresado del proyecto CEPRA, con jurisdicción operativa en la provincia de Salta, posee atributos cognoscitivos que lo ameritan como genuino prototipo de *médico humanista*. En otra dimensión conceptual, significa decir que el médico *apeseísta* posee ingredientes culturales que, más allá de su específica actitud frente a la enfermedad, lo acercan con entera solvencia universalista al logro del bienestar del individuo (y de la comunidad) bajo su amparo. Un estado que va más allá del bienestar físico, psíquico y espiritual. Una actitud hacia la persona (y por extensión hacia la sociedad) que lo ayuda a elevarse a un utópico "bien ser", sin duda la máxima excelencia del espíritu.

La experiencia ya ha demostrado la inestimable labor humanista e integradora de algunos médicos formados en esta disciplina y que hoy desempeñan múltiples y beneméritas funciones en regiones inhóspitas, carenciadas y marginadas del NOA. Su necesario liderazgo ha logrado a ojos vista rescatar del piélago social a comunidades enfermas y sumergidas desde el mismo ayer histórico.

Más allá de su labor específica, este vital y optimista profesional está capacitado para extrapolar la fortaleza de sus conocimientos hacia el desarrollo de miniemprendimientos regionales que ayuden a elevar la calidad de vida de la comunidad que tiene a su cargo. Todo ello producto de la experiencia acumulada durante su óptima capacitación como Médico Residente que permite mantenerlo en contacto permanente con el propio hábitat del individuo, la familia y la comunidad. Porque su bagaje de información lo autoriza a evaluar, para luego proponer y elaborar un proyecto de desarrollo sustentable basado en los parámetros siguientes: indicadores de educación (alfabetismo), indicadores de salud y cobertura, indicadores de producción (actividades económicas), necesidades básicas insatisfechas, tipo de vivienda, provisión de agua potable,

disposición de las excretas, composición del grupo familiar, escolaridad del grupo infantil, mapa de riesgo sanitario, presencia de noxas transmisibles, presencia de reservorios y vectores potenciales, población susceptible.

De acuerdo con lo expresado, el médico *apeseísta* se halla facultado para cumplir con las siguientes actividades de asesoramiento y apoyo al equipo de salud comunitario (operarios básicos de salud).

En el mejoramiento de la vivienda: intervención con respecto a la construcción de la casa campesina, es decir la elección de los materiales de acuerdo con el bioclima y referida particularmente a la temperatura exterior y su influencia en relación con las instalaciones domésticas.

En la elaboración de medidas higiénicas para una conveniente *eliminación de excrementos* (construcción de la letrina, materiales, profundidad, distancia a la vivienda, etc.).

En el abastecimiento de la cantidad y calidad del agua (recolección, purificación, desinfección con cloro).

En la producción y elaboración de alimentos de acuerdo con la región, posibilidades edafológicas, folclore, etc.

En el manejo de los medicamentos: selección, obtención, almacenamiento, control de existencias, prescripción, entrega; medios para mejorar el cumplimiento de la prescripción; suministro de los medicamentos al personal auxiliar; reconocimiento de la terminología y manejo de medicamentos folclóricos; fitoterapia basada en las plantas medicinales regionales.

Actividades complementarias que desarrolla la REMGAPS

La REMGAPS posee una página web: www.aps.org.ar. Periódicamente informa sobre sus actividades específicas, concursos de residencia, resultado de las rondas cumplidas con los supervisores intermedios, seminarios, ateneos hospitalarios, tareas realizadas en los Centros de Salud y en el Hospital Regional "Joaquín Castellanos", actualizaciones de temas médicos de interés vinculados con la atención primaria, etc.

Elaboración de un vademécum herborístico (complementario del vademécum de genéricos adaptado al primer nivel de asistencia), el cual fue elaborado por el equipo conformado por el director de la REMGAPS, el supervisor docente, un instructor de Clínica Médica, Cirugía y Pediatría, y dos médicos residentes.

Emisión de audiciones radiales. Durante los años 2000 a 2003 fueron emitidas comunicaciones radiales vinculadas con temas de salud para la comunidad, a través de la radio LRK317, Radio Universidad Nacional de Salta. Cabe destacar que en las dos oportunidades el programa fue ternado para el Martín Fierro, como mejor programa de salud de la radiotelefonía nacional.

Actualmente existe un programa radial confeccionado y emitido por los médicos residentes a través de una radio local, situada en la localidad de Güemes (Salta), sede de la REMGAPS.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.com

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

Bibliografía recomendada

1. Contreras S, Fernández MR, Agüero F, Dese J, Orduña T, Martino O. Enfermedad de Chagas-Mazza congénita en Salta. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 32(6):633-636, 1999.
2. Moreno E, Crivello V, Kestelman N, Male M, Passarell N, Shajiva E, Viñas M. Calidad de la atención primaria: un aporte metodológico para su evaluación. Ediciones Magua, San Miguel de Tucumán, Argentina, 1998.
3. Moreno E, Crivello V, Kestelman N, Malé M, Passarell N. Guía de programación local. Actividades de salud materno infantil en el primer nivel de atención. Ministerio de Salud. Secretaría de Atención Sanitaria, 2000.
4. Ministerio de Salud de la Provincia de Salta. Manual del Agente Sanitario: Tomo I, Salta, Argentina, 1996.
5. Inés Durana y col. Estrategias de enseñanza aprendizaje en la atención primaria de la salud. OPS/OMS, México, 1984.
6. Kroeger A y co. Atención primaria de la salud, principios y métodos. OPS/OMS, Editorial Pax, México, 1992.
7. McMahon R y col. Guía para la gestión de atención primaria de la salud. OPS/OMS, Washington, 1997.
8. Moreno E y col. Calidad de la atención primaria, aporte metodológico para su evaluación. Proyecto UNI-Tucumán, 1997.
9. Vaughan P y co. Salud comunitaria: Manual de epidemiología para la gestión de los sistemas locales de salud. OPS/OMS, Editorial Pax, México 1997.
10. Galli A y col. Programa de formación docente-pedagógica: Estrategias de enseñanza Módulo 4, OPS, 1992.
11. La reforma de la educación médica, un desafío inaplazable: basado en el informe de la Conferencia Mundial sobre Educación Médica de Edimburgo, Escocia 1988, Boletín de la OPS 107(2), 1989.
12. McMahon, Barton, Piot. Administración de la aten-

13. Ministerio de Salud Pública de Salta. Programa de atención primaria de la salud: Manual del agente sanitario. Tomos I-II, 1997.
14. Banco Interamericano de Desarrollo - Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo. Reforma social y pobreza: hacia una agenda integradora de desarrollo. Washington DC, 1993.
15. Whitehead M. The concepts and principles of equity and health. Copenague: World Health Organization, Regional Office for Europe, 1990.
16. Braveman P, Toomey K. Screening in preventive care for adolescents. Wet J Med 146:490-493, 1987.
17. Braveman PA, Tarimo E. El reconocimiento sistemático en atención primaria de salud, determinación de prioridades con recursos limitados. Publicación de la Organización Mundial de la Salud 1:47-51, 1996.
18. Cabrera AJ. La vegetación de la Puna argentina. Rev Invest Agr 4:317-412, 1957.
19. Guangung K. Tuberculosis and its control in Beijing. Clin Med J 94(10):685-690, 1981.
20. Márquez Miranda F. Cuatro viajes de estudio al más remoto noroeste argentino. Extracto de la Revista del Museo de la Plata (Nueva Serie), T. I, Sección Antropología.
21. OMS. Task force on appropriate technology for pregnancy and perinatal care. Report of the first meeting of the steering committee. Ginebra, Organización Mundial de la Salud (documento inédito WHO/FHE/MCH 84.2 Rev. 1; obtenido del Servicio de Salud de la Madre y el Niño, Organización Mundial de la Salud, 1211) Ginebra, 1984.
22. OMS. Aplicación de la Estrategia Mundial de lucha contra el paludismo: informe de un Grupo de Estudio de la OMS. Organización Mundial de la Salud (OMS Serie de Informes Técnicos, N° 839) Ginebra, 1993.

23. OMS/UNICEF. Atención primaria de salud. Informe de la Conferencia Internacional sobre Atención Primaria de Salud, Alma-Ata. Organización Mundial de la Salud (Serie «Salud para Todos» N° 1), 1978.
24. Palma NH. La medicina popular en el noroeste argentino. Ediciones Huemul, Buenos Aires, 1978.
25. Estudio Antropológico de la Medicina Popular de la Puna Argentina. Ediciones Cabargón, Buenos Aires, 1973.
26. Terris M. The primacy of prevention. Prev Med 10:689-699, 1981.
27. Wilson JMG, Jungler G. Principios y métodos del examen colectivo para identificar enfermedades. Organización Mundial de la Salud (Cuadernos de Salud Pública, N° 34) Ginebra, 1968.
28. Braveman PA, Tarimo E. El reconocimiento sistemático en atención primaria de salud, determinación de prioridades con recursos limitados. Publicación de la Organización Mundial de la Salud 1:47-51, 1996.
29. Burenkov SP, Glasunov IS. URSS: El criterio preventivo en salud pública. Foro Mundial de la Salud 3(1):60-64, 1982.
30. Hamburg BA. Adolescent health care and disease prevention in the Americas. En: Hamburg D, Sartorius N (eds.). Health and behaviour: selected perspectives. Cambridge, Cambridge University Press, 1988.
31. Institute of Medicine. Prenatal care. Reaching mothers, reaching infants, Washington DC, National Academy Press, 1988.
32. Macfarlane A, y col. Child health. The screening test. Oxford University Press, 1989.
33. McKeown T, Lowe C (Eds.). An introduction to social medicine. 2a ed. Oxford, Blackwell Scientific, 1974.
34. La ficha de crecimiento en la asistencia a los lactantes y niños. Ginebra, OMS, 1986.

Evaluación farmacoeconómica del tratamiento de la depresión bipolar

Pharmacotherapy for bipolar depression: An economic assessment



Charles Bowden, Columnista Experto de SIIC
Clinical Professor of Psychiatry & Pharmacology, Department of Psychiatry, University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, EE.UU.

Jodi Gonzalez, Assistant Professor, Department of Psychiatry, University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, EE.UU.

Abstract

Bipolar disorders I and II (BPD) is a common, severe and recurrent mood disorder associated with high rates of comorbidities, suicide, dysfunction and a high socio-economic burden. Although the management of BPD has traditionally focused on the acute treatment of mania, the chronic nature of BPD necessitates long-term maintenance treatment. Bipolar depression is the predominant mood state in BPD and causes greater disability and economic burden than mania. Maintenance pharmacotherapy can reduce rates of future episodes, and subsequently, the associated risks, functional disability and economic burden of bipolar illness.

Key words: bipolar depression, bipolar disorder, maintenance treatment, pharmacoeconomics, pharmacotherapy

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

Resumen

Los trastornos bipolares I y II (TB) son trastornos del estado de ánimo frecuentes, graves y recurrentes asociados con tasas elevadas de comorbilidades, suicidio, disfunción y una carga socioeconómica considerable. Aunque tradicionalmente el tratamiento de los TB se ha concentrado en la terapia inmediata de la manía, la naturaleza crónica de estos trastornos exige un tratamiento de mantenimiento prolongado. La depresión bipolar es el trastorno del estado de ánimo predominante en los TB y produce mayor discapacidad y carga económica que la manía. La farmacoterapia de mantenimiento puede reducir las tasas de episodios futuros y, en consecuencia, los riesgos asociados, la discapacidad funcional y la carga económica de la enfermedad bipolar.

Palabras clave: depresión bipolar, trastorno bipolar, tratamiento de mantenimiento, farmacoeconomía, farmacoterapia

Introducción

El trastorno bipolar (TB) es un trastorno del estado de ánimo frecuente y grave caracterizado por episodios recurrentes de manía o hipomanía y depresión. Más del 90% de los sujetos con TB sufren episodios recurrentes,^{1,2} de éstos, casi el 50% tiene una recaída dentro de los 2 años del tratamiento en el período agudo.³ El TB se asocia con tasas elevadas de comorbilidades, deterioro funcional y carga económica.⁴⁻⁹ En años recientes, la opinión de lo que abarca la "evaluación económica" se ha ampliado para incluir muchos indicadores de discapacidad y secuelas del uso prolongado de la medicación. En este trabajo, actualizamos el artículo de 2004 de Bowden y Krishnan¹⁰ para aportar una perspectiva actual sobre las consideraciones económicas del TB.

Tratamiento del TB

Los estabilizadores del estado de ánimo son tratamientos de primera línea en todas las fases del TB.^{11,12} Muchos tratamientos de la manía incluyen litio, divalproato, carbamazepina y antipsicóticos para los cuidados inmediatos. Los tratamientos del período agudo de la depresión incluyen quetiapina, lamotrigina y litio.^{11,12} En general, sólo se recomiendan los antidepresivos (p. ej., bupropión, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y venlafaxina) como auxiliares de los esta-

bilizadores del estado de ánimo, ya que pueden aumentar la labilidad del estado de ánimo o incrementar la frecuencia de los ciclos.¹¹⁻¹⁴ Los antipsicóticos atípicos están indicados como auxiliares de los estabilizadores del estado de ánimo en la psicosis asociada al TB (p. ej., olanzapina y risperidona) y en la manía aguda (p. ej., aripiprazol, ziprasidona y quetiapina). La tolerabilidad de la farmacoterapia es una consideración importante del manejo, ya que las terapias convencionales se asocian con efectos colaterales que a menudo conducen a falta de adhesión y a un aumento de la sintomatología y deterioro funcional.¹⁵ Por ejemplo, el litio puede producir malestar gastrointestinal, aumento de peso y fatiga, y el divalproato y la olanzapina se asocian con aumento de peso.¹⁶⁻¹⁸ Se recomienda la terapia electroconvulsiva en los pacientes graves, los que no toleran la medicación o los que son refractarios al tratamiento.

La psicoeducación, sobre todo en relación con el manejo efectivo de los factores de riesgo de la enfermedad y el cumplimiento de los programas terapéuticos, es un componente fundamental de los tratamientos psicosociales. Se ha mostrado que la psicoterapia estructurada agregada a medicaciones apropiadas retrasa la recaída y la aparición de nuevos episodios, y algunos estudios indican beneficios, principalmente sobre los estados maníacos¹⁹, mientras que otros han comunicado más beneficios en los estados depresivos^{20,21} o en cualquier episodio bipolar.²²

Terapia de mantenimiento

Los episodios recurrentes de alteraciones del estado de ánimo aumentan la discapacidad funcional, incluso du-

Recepción: 10/4/2007 - Aprobación: 13/11/2007
Primera edición, www.sicisalud.com: 18/12/2007

Enviar correspondencia a: Charles Bowden, Department of Psychiatry, University of Texas Health Science Center at San Antonio, TX 78229-3900, San Antonio, EE.UU.
bowdenc@uthscsa.edu

rante los períodos de eutimia.²³ El enfoque terapéutico óptimo reduce proactivamente la sintomatología sub-sindrómica y la frecuencia de los episodios mediante una terapia de mantenimiento. Los enfoques terapéuticos tradicionales a menudo han sido reactivos y se reserva el tratamiento para los episodios agudos. Aunque es fundamental un tratamiento agresivo de los episodios agudos, esta estrategia no destaca el tratamiento a largo plazo del TB. Globalmente, la terapia de mantenimiento disminuye la morbimortalidad asociada con el TB.²⁴ Se ha mostrado que la terapia de mantenimiento con lamotrigina y valproato como monoterapia es eficaz para retrasar el tiempo hasta la depresión.²⁴⁻²⁶

Impacto humanístico del TB

Deterioro funcional y calidad de vida

El TB ocupa el sexto lugar entre las diez causas principales de discapacidad en todo el mundo en personas de 15 a 44 años. Esto representa un grado mayor de discapacidad que la artrosis, infección por VIH, diabetes o asma.²⁷ En consecuencia, en muchos sujetos que tienen un TB, sobre todo cuando no son tratados, la calidad de vida es baja. Una encuesta respondida por los propios pacientes bipolares durante el período de eutimia demostró que la calidad de vida era similar a la de otros trastornos clínicos crónicos, o inferior a la de ellos.²⁸ Un estudio del gobierno de los Estados Unidos estimó que una mujer con un inicio del TB a los 25 años pierde 9 años de vida, 12 años de salud normal y 14 años de funcionamiento efectivo.²⁹ El TB se asocia con tasas elevadas de desempleo y baja productividad ocupacional. En dos encuestas grandes de los Estados Unidos la tasa de desempleo fue del 60%, aun entre los que tenían estudios universitarios.^{30,31} El 88% de los que respondieron informaron dificultades laborales.³⁰

La encuesta *Depressive and Bipolar Support Alliance 2000* observó que el 65% de los que respondieron tenían dificultades para mantener relaciones íntimas prolongadas y el 64% tenía relaciones difíciles con sus hijos.³⁰ El TB se asocia con deterioros importantes del funcionamiento, que incluyen una carga agregada de enfermedad de 1 200 a 1 800 años de vida ajustados por discapacidad perdidos por 1 millón de habitantes. Esto constituye el 5.8% de la carga de enfermedad neuropsiquiátrica en el mundo. En Latinoamérica y el Caribe, la carga de la enfermedad del TB es del 4.7% y en los países desarrollados es del 3.4% (OMS, 2001).

Depresión bipolar comparada con depresión unipolar

La depresión bipolar difiere sustancialmente de la depresión unipolar. En un estudio de gran tamaño de pacientes con depresión bipolar y unipolar, los pacientes con TB experimentaron síntomas depresivos significativamente más frecuentes, mayor deterioro funcional y más interrupciones de su carrera y su vida social y familiar que los sujetos con depresión unipolar.³⁰ Los días perdidos por año por trabajador enfermo son significativamente mayores en el TB (49.5%) que en la depresión mayor (31.9%).³² Las comparaciones de calidad de vida en depresión unipolar y bipolar mostraron que los sujetos con depresión bipolar tenían puntajes significativamente más bajos en la subescala de calidad de vida que aquellos con depresión unipolar.^{33,34} A pesar de los aspectos más problemáticos de la depresión bipolar (peor calidad de vida comparable), la mayor tasa de prevalencia en la depresión unipolar conduce al doble del costo y la discapacidad en todo el mundo, incluso en Latinoamérica.³⁵

Suicidio

El riesgo de suicidio es mayor en el TB que en cualquier otra enfermedad mental o clínica.³⁶ Chen y Dilsaver,³⁷ sobre la base de las tasas de suicidio durante toda la vida calculadas a partir del estudio *Epidemiologic Catchment Area (ECA)*, informaron que el *odds ratio* para los intentos de suicidio en el TB era de 6.2, mayor que para cualquier otro trastorno psiquiátrico del Eje I, incluida la depresión, con 3.1. Kessler y col.³⁸ en el estudio *National Comorbidity Survey Replication*, también observaron que los antecedentes de intentos suicidas durante toda la vida eran mayores en el TB que en cualquier otro trastorno psiquiátrico.

Impacto de la depresión comparada con la manía en el TB

A menudo se subestima el impacto de la depresión bipolar, probablemente como consecuencia de que los síntomas depresivos no invaden las vidas de los otros, como lo hacen los síntomas maníacos. Un estudio prospectivo prolongado del nivel de sintomatología mostró que los pacientes bipolares tenían síntomas depresivos y maníacos durante el 31.9% y el 8.9% de la cantidad total de semanas de seguimiento, respectivamente.³⁹ El registro Stanley Center también observó que los pacientes bipolares tenían más episodios depresivos y hospitalizaciones por depresión que por manía.³¹

La recuperación de la depresión es más lenta que la de la manía y más del 20% de los pacientes tienen depresión crónica.⁴⁰ Un estudio naturalista de 18 meses de duración observó que el 46% y el 36% de los episodios maníacos y depresivos respectivamente se resolvían después de 1 mes; 64% y 44% después de 2 meses, y 93% y 78% luego de 18 meses.⁴¹

Suicidio y depresión bipolar

El suicidio es más frecuente durante los episodios depresivos que maníacos del TB.^{23,42} En el registro de trastornos bipolares Stanley, el 50% de los que llenaron la encuesta habían intentado suicidarse; en este grupo, el 46% lo hizo mientras estaba depresivo y el 14% durante el período maníaco.³¹ Se observó que el riesgo relativo de la ideación suicida asociada a la depresión bipolar comparada con la manía era de 34.9 entre 129 pacientes hospitalizados con depresión bipolar; el 80% de los pacientes depresivos informó tener pensamientos suicidas, comparado con el 2.3% de los pacientes maníacos.⁴³ En un estudio llevado a cabo en Finlandia, el 21% de los suicidios completados tuvo un diagnóstico de TB I y el 79% de las muertes por suicidio ocurrieron durante una fase depresiva de la enfermedad bipolar.⁴² Entre los pacientes con TB inscriptos en el registro, el 50% tuvo un intento de suicidio y entre ellos, el 35% llevó a una internación.³¹ La tasa de suicidios es de hasta el 20% de los intentos.⁴⁴ La asociación de riesgo suicida con depresión bipolar tiene implicaciones en los cuidados clínicos dado que los pacientes con TB I pasan tres veces más tiempo con sintomatología depresiva que hipomaniaca/maníaca, y los pacientes con TB II pasan casi cuarenta veces más tiempo depresivos que maníacos.³⁹

Discapacidad funcional y calidad de vida en la depresión bipolar

La depresión bipolar tratada de forma apropiada conduce a mayor mejoría en las medidas de calidad de vida y cognitiva que la manía tratada del mismo modo. Durante la fase de tratamiento inmediato abierto de un estudio de

mantenimiento, los pacientes con depresión bipolar tratados con lamotrigina coadyuvante o como monoterapia mostraron mejorías estadísticamente significativas en comparación con la basal en la calidad de vida.⁴⁵ Los pacientes tratados con lamotrigina también tuvieron mejorías estadísticamente significativas en el funcionamiento cognitivo evaluado mediante la escala *Medical Outcomes Study Cognitive* (75% y 33% en los pacientes depresivos y maníacos, respectivamente) y menos efectos colaterales neurocognitivos evaluados mediante la *AB-Neurological Assessment Scale* (-58% y -29% para pacientes depresivos y maníacos, respectivamente).⁴⁶

El resultado funcional también se correlaciona con los síntomas depresivos y no con los maníacos. Un estudio de la *Veteran's Administration* de 43 pacientes bipolares tratados durante 48 meses observó que la mejoría en los síntomas depresivos era el elemento de predicción más fuerte del resultado funcional.²³ Otros estudios indican que el estado funcional óptimo en el TB, aun durante la eutimia, depende del tratamiento agresivo y el enfoque a largo plazo de la depresión bipolar.⁴⁷⁻⁴⁹ Los individuos con TB I tuvieron puntuaciones significativamente más disfuncionales cuando fueron evaluados con la escala *Quality of Life SF-36* que los sujetos con depresión unipolar, sobre todo en las medidas de roles sociales, roles emocionales y vitalidad³⁴ (Tabla 1).

Estudios farmacoeconómicos del TB

El TB es la segunda enfermedad mental más costosa, comparable a la depresión mayor y sólo es excedida por la esquizofrenia. En 1991, en los Estados Unidos se estimó que el costo total del TB fue de 45 000 millones de dólares (u\$s) a partir de distintas organizaciones de salud públicas y privadas y compañías de seguro médico de todos los estados y territorios del país. Un estudio realizado en el Reino Unido en 1999/2000 estimó que el costo total fue de 2 000 millones de libras esterlinas a partir de los datos del *National Health Service* (Tabla 1). Estos dos estudios sobre el costo de la enfermedad utilizaron un enfoque basado sobre la prevalencia para estimar los costos para una cohorte idéntica de pacientes bipolares durante un año dado. Los costos pueden ser separados en costos directos (es decir, internaciones y visitas ambulatorias, asilos, costo de asistencia domiciliaria, medicación, albergues y tratamiento por drogadicción) y costos indirectos (es decir, productividad perdida e indemnizaciones). Ambos estudios observaron que los costos indirectos excedían a los costos directos y los costos de las medicaciones eran < 2% de los costos directos del TB.

Por lo tanto, el TB implica una carga económica importante para la sociedad. Los estudios farmacoeconómicos del TB y su tratamiento pueden ser clasificados en dos categorías: estudios sobre base de datos observacionales en el mundo real y modelos de simulación.

Estudios sobre bases de datos observacionales en el mundo real

Los análisis de las bases de datos son evaluaciones en el mundo real del uso real de los recursos, los patrones de tratamiento y los resultados en el TB. Se han llevado a cabo varios análisis de bases de datos de economía en salud en el mundo real del TB, principalmente en poblaciones pertenecientes a asistencia dirigida en los Estados Unidos. Un estudio de una base de datos de asistencia dirigida de 1997 del nordeste de los Estados Unidos de 3 000 pacientes con seguro privado y un diagnóstico primario de TB observó un aumento de tres a cuatro veces en el uso de recursos de asistencia de la salud y aumentos de más de cuatro veces en los costos totales por paciente con TB en comparación con los pacientes sin TB.⁵⁰ Más del 50% de los costos totales fueron por hospitalizaciones (36%) y atención en salud mental (22%) (Tabla 1). Los costos anuales de medicaciones (agentes con acción sobre el sistema nervioso central y sin ella) fueron el 18% de los costos totales. Además, la depresión bipolar produjo más costos totales en asistencia de la salud que la manía (Figura 1).

Un estudio de una base de datos de 1996 identificó 3 000 pacientes bipolares a través del uso de los códigos diagnósticos del ICD-9 de una base de datos de asistencia dirigida de gran tamaño de los Estados Unidos.⁴⁶ El costo de las consultas médicas en pacientes con TB fue de u\$s 16 millones y el 45% de estos costos fue de salud mental. Los costos farmacéuticos ascendieron a u\$s 2 millones y los costos por internación fueron de u\$s 4 millones. En comparación con una muestra control sin TB, los pacientes bipolares contactaron a sus médicos cuatro a cinco veces más y estas visitas fueron casi cuatro veces más costosas.

En un contexto de asistencia dirigida, la depresión bipolar implicó una carga económica significativamente mayor que la manía.⁵¹ Se comparó la utilización y los costos de asistencia de la salud entre los pacientes asegurados que presentaron trastornos del espectro bipolar (ciclotimia, TB y trastorno esquizoafectivo) con pacientes de medicina general, pacientes con depresión y pacientes con diabetes mediante el uso de diagnósticos de internación y am-

Tabla 1. Resumen de análisis de datos retrospectivos de costos de recursos de asistencia de la salud en el trastorno bipolar.

Estudio	Costos de asistencia de la salud						
	Total	Clínicos generales	Salud mental y drogadicción	Internación	Medicaciones	Depresión	Manía
Bryant-Comstock y col. ⁶⁸ dólares/paciente (n = 2 883)	7 663	n/a	n/a	2 779	1 413	5 130	4 775
Stender y col. ⁵¹ dólares totales (n = 3 000)	16 230 804	n/a	n/a	4 846 311	2 803 673	n/a	n/a
Simon y col. ⁵² dólares/paciente (± DE), (n = 1 346)	3 416 (6 862)	1 805a (5 331)	1 566b (3 243)	525 (2 874)	329 (310)f	n/a	n/a

^aLos costos incluyen asistencia primaria y de especialidades, sala de emergencias, servicios de radiación y laboratorio ambulatorios, prescripción de fármacos no psicotrópicos y otros servicios.

^bLos costos incluyen tratamiento ambulatorio y de internación de salud mental y drogadicción y agentes psicotrópicos.

^fAgentes psicotrópicos solamente.

Tabla 2. Efectos de las intervenciones sobre los días libres de discapacidad en América.

Las Américas	Población total en millones	Carga ^a	Días libres de discapacidad ^b			
			Litio	Valproato	Li*	AVP*
América A (Estados Unidos, Canadá)	325.2	516	54.5	53.5	59.7	58.9
América B (p. ej., Brasil, México)	430.9	1 037	56.8	55.6	62.2	61.2
América D (p. ej., Ecuador, Perú)	71.2	176	59.2	57.5	64.8	63.3

^aAños de vida ajustados por discapacidad ponderados por edad descontados totales (AVAD) atribuibles al trastorno bipolar en el año 2000 (Organización Mundial de la Salud, 2001).

^bAVAD no ponderados por edad ni descontados desviados, convertidos en días y divididos por la cantidad total de casos tratados.

*Litio o ácido valproico (AVP) más tratamiento psicosocial.

bulatorios y los datos de prescripción del *Group Health Cooperative of Puget Sound*, Washington.⁵² Los costos totales de los pacientes con TB fueron significativamente mayores que cualquiera de los grupos de comparación; por ejemplo, los costos del TB fueron 2.5 veces mayores que la muestra de pacientes ambulatorios generales. Los costos medios para la especialidad de salud mental o drogadicción fueron 6 veces mayores en los pacientes bipolares que en aquellos con depresión unipolar y 20 veces mayores que los pacientes de los otros grupos de comparación. El 5% de los pacientes bipolares explicó el 40% de las consultas de los servicios de salud mental y drogadicción y el 90% de los costos de internación en estos servicios. Los gastos adicionales pagados por el paciente ascendieron hasta el 43% de los gastos pagados por el plan de salud, lo que sugiere que la carga económica de la asistencia en salud mental a menudo recae en el paciente y su familia.

Se utilizaron los datos de reclamos administrativos del *Group Health Puget Sound* para examinar la calidad de la asistencia en el TB. El estudio identificó 1 246 pacientes bipolares adultos de la gran base de datos de esta organización mediante el uso de los datos de farmacia e historias clínicas y evaluó la continuidad y la dosificación de los estabilizadores del estado de ánimo (litio, carbamazepina o valproato) en el TB. En un año, la mayoría de los pacientes (60%) recibieron estabilizadores del estado de ánimo en dosis apropiadas; sin embargo, la monitorización de las concentraciones en sangre fue irregular (el 50% de los pacientes presentaba largas interrupciones en la monitorización). Sólo el 58% de los pacientes realizó una visita de seguimiento dentro de los 30 días de alta del hospital y sólo el 68% dentro de los 90 días de interrumpir el tratamiento estabilizador del estado de ánimo. Los resultados de este estudio sugieren que la mejoría de la adhesión al tratamiento de los estabilizadores del estado de ánimo y la proporción de pautas al personal profesional en relación con la supervisión de las medicaciones podría mejorar los resultados en los pacientes bipolares.

En otro estudio de calidad de la asistencia llevado a cabo en 3 349 pacientes de *Medicaid* de California que tenían TB, los archivos de reclamos pagados mostraron que el tratamiento de mantenimiento con estabilizadores del estado de ánimo con valproato, carbamazepina o litio en el primer año después del tratamiento redujo significativamente los costos directos por paciente debido a una reducción de la asistencia ambulatoria (u\$s 2 329) y la hospitalización (u\$s 3 614) a pesar de los costos totales más altos en medicaciones de prescripción de u\$s 430. Por el contrario, cuando el tratamiento se difirió o los pacientes no eran adherentes, los costos directos aumenta-

ron significativamente (u\$s 5 565) debido a mayores costos de asistencia ambulatoria (u\$s 1 697) y hospitalización (u\$s 3 844).⁵³ Del 42.4% de los pacientes estudiados que fueron tratados con un estabilizador del estado de ánimo, sólo el 5.5% fueron adherentes durante todo el año. Este estudio indica que el tratamiento subóptimo del TB es frecuente y conduce, paradójicamente, a mayores costos generales en los contextos de salud pública. También destaca la importancia de un enfoque del TB desde una perspectiva a largo plazo como lo recomiendan las pautas de tratamiento.

Modelos de simulación

Los modelos de simulación recopilan datos de distintas fuentes (p. ej., ensayos clínicos aleatorizados y metanálisis) para proporcionar un enfoque sistemático para identificar diferentes estrategias terapéuticas y sus resultados cuando no existen datos del mundo real. Estos modelos reflejan los caminos típicos de la práctica clínica y proporcionan a la persona encargada de tomar decisiones un enfoque sistemático cuantitativo para elegir entre posibles intervenciones terapéuticas bajo condiciones de incertidumbre.

Modelo de Begley y colaboradores: Begley y col.⁵⁴ desarrollaron un modelo de costos durante toda la vida para estimar el valor social de evitar un caso incidente de TB. Se calculó que el costo del TB durante toda la vida en los Estados Unidos en 1998 era de u\$s 24 000 millones (Tabla 1); el costo anual promedio por paciente era de u\$s 251 847. Los costos directos de los servicios de salud mental por estado afectivo fueron u\$s 1 605 447 para la depresión bipolar aguda y de u\$s 2 702 en la manía bipolar aguda. Este modelo proporciona nueva evidencia de los costos mayores del polo depresivo comparado con el polo maníaco y de los beneficios del tratamiento de mantenimiento.⁵³ De los costos totales en 1998 del TB (u\$s 7 210 427), el 13%, el 22%, el 17% y el 34% fueron atribuibles al tratamiento de la manía aguda, la depresión aguda, los estados mixtos agudos y a la condición recuperada, respectivamente; mientras que el mantenimiento representó sólo el 14% de los costos totales.

Modelo de Keck y colaboradores: Keck y col.⁵⁵ compararon divalproato con litio en el tratamiento de la fase aguda y de mantenimiento del TB en un período de un año. El punto de inicio de este modelo fue la internación por manía aguda y siguió el tratamiento con divalproato o litio. Se estimaron las probabilidades de respuesta terapéutica a partir de los estudios publicados sobre tratamiento del episodio agudo. Se asumió el tratamiento de mantenimiento luego de la respuesta y se utilizaron las probabilidades de recaída y hospitalización a causa de recaídas para calcular una simulación al año. Como no existían datos de mantenimiento para divalproato, un panel de psiquiatras determinó las estimaciones clave de probabilidades. El modelo no diferenció entre las recaídas depresivas y maníacas; por lo tanto, los costos del tratamiento de las recaídas fueron el promedio estimado de los tratamientos con divalproato y litio. El costo total medio anual del tratamiento con litio de los episodios agudos excedió al del divalproato (u\$s 43 400 versus u\$s 39 643). El tratamiento de mantenimiento representó menos del 5% de los costos totales. No se comunicaron medidas de eficacia, como días sin síntomas o años de vida salvados.

Modelo de Steffens-Krishnan: El modelo analítico de decisiones de Steffens-Krishnan para el tratamiento de la

manía aguda evaluó seis tratamientos (carbamazepina, clonazepam, terapia electroconvulsiva, clorpromazina y valproato).⁵⁶ Un panel de médicos desarrolló un consenso en relación con las consideraciones clínicas de las decisiones terapéuticas y proporcionó información de parámetros clave que incluyen eficacia, tolerabilidad y factores de costos mediante un procedimiento ponderado para asignar importancia a cada uno de estos factores cuando se evalúan los tratamientos. Los resultados de este modelo indicaron que valproato, litio y carbamazepina eran tratamientos preferibles y más tolerables de la manía aguda que la terapia electroconvulsiva, la clorpromazina y el clonazepam. Este modelo se construyó para facilitar la toma de decisiones clínicas, no la asignación de recursos en asistencia de la salud, por ende el modelo no proporciona estimaciones de rentabilidad o el impacto sobre los presupuestos. Además, el modelo sólo corresponde a la fase maníaca del TB y no examina los resultados a largo plazo en el curso de la enfermedad.

Modelo de rentabilidad del mantenimiento de Davis y colaboradores: Se creó un modelo farmacoeconómico para comparar el tratamiento de mantenimiento entre tres estados afectivos (es decir, manía, eutimia, depresión).⁵⁷ El modelo se construyó a partir de datos de ensayos clínicos, revisiones de la bibliografía, pautas de tratamiento y opiniones de expertos clínicos para simular una cohorte de 1 000 pacientes con estabilización reciente de un evento agudo del estado de ánimo y controlados durante 18 meses. Los tratamientos incluyeron lamotrigina, litio, litio más lamotrigina y placebo.

El litio se asoció con el número más bajo de episodios maníacos y la lamotrigina con el número más bajo de episodios depresivos. La cantidad de días de eutimia aumentó en un 15% con el mantenimiento con lamotrigina comparado con el tratamiento de fase aguda. Esto representa 38 días adicionales de eutimia por año por paciente. Globalmente, la lamotrigina tuvo la máxima cantidad de años de vida ajustados por calidad y el impacto directo expresado en estos años.

El costo estimado total de la depresión bipolar con lamotrigina fue 33% menor que con placebo y 13% menor que con litio. El costo estimado total de la manía en los individuos con litio fue un 55% más bajo que con placebo y un 36% menor que con lamotrigina. El costo incremental por día de eutimia adicional fue de 114 y 59 libras esterlinas para el tratamiento con lamotrigina y la terapia de combinación, respectivamente, comparado con la monoterapia con litio. Se observó que el costo total de la terapia de mantenimiento con lamotrigina era un 4.5% menor que el tratamiento de todos los episodios agudos y la lamotrigina podría producir ahorros potenciales de costos de 125 libras esterlinas/paciente/año si se utiliza para el mantenimiento del TB.

En resumen, las evaluaciones farmacoeconómicas mostraron que aun cuando la carga económica del TB es alta, las medicaciones representan sólo una pequeña fracción de los costos totales. Los patrones de evaluación del tratamiento en los estudios de las bases de datos mostraron la necesidad de una mayor adhesión a la terapia de mantenimiento a largo plazo.

Los modelos farmacoeconómicos que compararon las opciones terapéuticas y proporcionaron herramientas para las decisiones presupuestarias fueron pocos. La calidad de los modelos creados para simular el curso clínico y los costos del TB también varía. El modelo de Steffens-Krishnan es más bien un algoritmo de decisiones clínicas al que se arriba a través del consenso. El modelo de Keck y col. no

diferencia entre recaídas maníacas y depresivas, y tampoco tiene en cuenta los datos más recientes sobre terapia de mantenimiento. De los cuatro modelos, el modelo de Begley y col. y el de Davis y col. son amplios y abarcan todas las fases de la enfermedad y todas las fases del tratamiento. Ambos modelos de simulación proporcionan soporte adicional al tratamiento a largo plazo del TB comparado con el tratamiento del episodio.

Modelo de rentabilidad de Chisholm y colaboradores: La Organización Mundial de la Salud que elabora recomendaciones de intervenciones rentables, evaluó recientemente el TB. Chisholm y col.⁵⁸ llevaron a cabo un análisis de rentabilidad, que incluyó litio, valproato y enfoques psicosociales, dada la evidencia que sostiene que mejoran la adherencia al tratamiento farmacológico. El criterio de valoración primario fue un cambio en la discapacidad a nivel poblacional asociado con el TB (un promedio ponderado del tiempo que el paciente está en fase maníaca, depresiva o eutímica de la enfermedad). En relación con los tratamientos de fase aguda y preventivo, el litio y el valproato se asociaron con una mejoría del 50% comparado con el TB no tratado. El estudio hizo un ajuste para mejor adhesión al tratamiento con litio que con valproato, presunción inconsistente con los datos.²⁴ Sobre la base de datos retrospectivos que indicaron un posible efecto protector del litio contra el suicidio, los autores adjudicaron la menor tasa de letalidad al litio (1.5 *versus* 2.5). Sobre la base de estas presunciones, ellos recomendaron que la intervención más económica del TB era uno los agentes estabilizadores del estado de ánimo más antiguos y el tratamiento psicosocial en un contexto ambulatorio. Estos cálculos incluyeron el costo del TB tratado en una institución de salud mental.

Las Américas: En las subregiones de altos ingresos, donde los costos de internación son altos, el costo mayor del ácido valproico y los costos psicosociales son superados por su efecto beneficioso (Chisholm y col., 2005). En las regiones de bajos ingresos, incluida Latinoamérica, se estima que el litio es la opción más económica. También se señaló que si no se presume que el litio tiene un efecto antisuicida, el ácido valproico con tratamiento psicosocial o sin él tiene una ventaja sobre el litio. Globalmente, entre América del Norte y Latinoamérica, el litio y el ácido valproico son comparables en días libres de discapacidad, y en la mejoría agregada del tratamiento psicosocial asociado (Tabla 2).

Lamotrigina: Calvert y col. estudiaron la rentabilidad utilizando resultados de ensayos fundamentales con lamotrigina⁵⁹ en el tratamiento del TB I. Sólo se comparó ácido valproico y olanzapina, dado el diseño de los ensayos. Como se completó para el estudio de la OMS, los tres

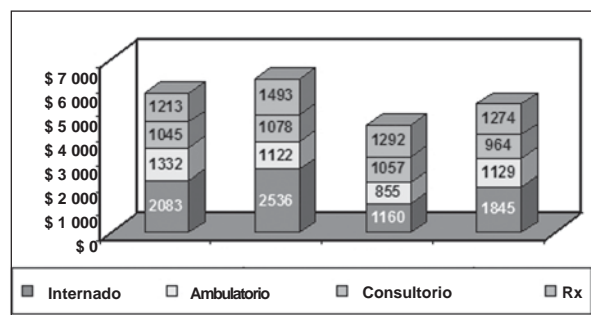


Figura 1. Costos de la depresión bipolar por paciente por año en comparación con manía, trastorno mixto y diagnóstico no especificado. Un estudio de asistencia dirigida de los Estados Unidos en el trastorno bipolar indicó que la depresión implicaba una carga económica significativamente mayor que la manía.⁶⁹

estados de salud fueron manía, depresión y eutimia. Es interesante señalar que los resultados dependieron del estado del cual el paciente se acababa de recuperar. En la manía, la lamotrigina fue más económica. En un episodio depresivo reciente, fue mejor el litio, aunque ambos fueron más económicos comparados con ninguna terapia de mantenimiento.

Efectos colaterales y comorbilidades clínicas

Las comorbilidades clínicas asociadas con el TB y relacionadas con las medicaciones psiquiátricas utilizadas para el tratamiento del TB representan una preocupación importante en términos de morbimortalidad. Tanto el litio como el valproato se asocian con mayor aumento de peso,⁶⁰⁻⁶² que es de hasta el 60% de los pacientes que reciben litio, mientras que el riesgo de aumento de peso es más bajo con carbamazepina y lamotrigina.^{63,64} En términos de medicaciones antipsicóticas atípicas, la preocupación por el aumento de peso y los riesgos clínicos asociados como el síndrome metabólico son de máxima preocupación. Los estabilizadores del estado de ánimo también pueden contribuir a un riesgo mayor de disfunción tiroidea, renal o hepática.⁶⁵ Dados los costos económicos de las comorbilidades clínicas, es necesario considerar también estos efectos colaterales al determinar las decisiones terapéuticas individuales. Por ejemplo, en un paciente que presenta una depresión leve a moderada, el agregado de tratamiento psicosocial puede a largo plazo ser más eficaz que algunos regímenes con múltiples fármacos.

Además de los efectos colaterales farmacológicos, el TB se asocia con distintas enfermedades clínicas. Como es de esperar, estas enfermedades clínicas se asocian con gran morbimortalidad en el TB comparado con la población general.^{66,67} Por lo tanto, los modelos de costos en el TB deben considerar la comorbilidad clínica sobre economía, carga y calidad de vida.

Opinión de los expertos y conclusión

El TB es un trastorno debilitante que requiere terapia de mantenimiento para reducir la discapacidad funcional y la carga socioeconómica causada por los episodios recurrentes del estado de ánimo. Algunos datos recientes indican que los costos individuales del TB durante toda la vida exceden a los de la depresión mayor. Aunque tanto los síntomas maníacos como depresivos y su tratamiento contribuyen a estos costos, la sintomatología depresiva se asocia con mayor carga económica, mayor discapacidad y tasas de mortalidad sustancialmente más altas que la manía. La carga económica del TB se extiende a las familias y la sociedad, fundamentalmente debido a las hospitalizaciones por episodios agudos y a la productividad perdida. El costo del TB se encuentra muy desviado hacia el subgrupo de pacientes que tienen enfermedades no controladas o mal controladas. Por lo tanto, existe la necesidad apremiante de contar en el nivel nacional como política de salud, así como objetivos terapéuticos para el paciente individual, con el compromiso de lograr y mantener el tratamiento eficaz mediante las terapias farmacológica y psicosocial.

La prevención de los episodios y la sintomatología subsindrómica con un tratamiento de mantenimiento a largo plazo reduce los riesgos asociados para la salud y la carga económica de la enfermedad, sobre todo en la depresión bipolar, ya que es la expresión predominante de la enfermedad.

El tratamiento de mantenimiento con estabilizadores del estado de ánimo es más económico que el manejo exclusivo de los episodios agudos. Es considerablemente más probable que estos tratamientos se logren con la expansión reciente de aquellos basados en los hallazgos científicos sobre los distintos componentes del trastorno bipolar y la comprobación de que las terapias de combinación a menudo aumentan los resultados terapéuticos por encima de lo que puede lograrse con el empleo de modalidades únicas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.salud.com

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

Bibliografía

- Hopkins HS, Gelenberg AJ. Treatment of bipolar disorder: how far have we come? *Psychopharmacology Bulletin* 30:27-38, 1994.
- Schulman KI, Tohen M, Kutcher SP. Mood disorders across the life span. New York, USA: John Wiley & Sons, Inc. 1996.
- Tohen M, Hennen J, Zarate CM Jr et al. Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *Am J Psychiatry* 157:220-228, 2000.
- Regier DA, Farmer ME, Rae DS et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study. *Journal of the American Medical Association* 264:2511-2518, 1990.
- Feinman JA, Dunner DL. The effect of alcohol and substance abuse on the course of bipolar affective disorder. *J Affect Disord* 37:43-49, 1996.
- Keck PE Jr, McElroy SL, Strakowski SM et al. Outcome and comorbidity in first-episode compared with multiple-episode mania. *J Nervous and Mental Disease* 183:320-324, 1995.
- Pini S, Cassano GB, Simonini E et al. Prevalence of anxiety disorders comorbidity in bipolar depression,

- unipolar depression and dysthymia. *J Affect Disorder* 42:145-153, 1997.
- Chen YW, Dilsaver SC. Comorbidity for obsessive-compulsive disorder in bipolar and unipolar disorders. *Psychiatry Res* 59:57-64, 1995.
- Ucok A, Karaveli D, Kundakci T et al. Comorbidity of personality disorder with bipolar mood disorders. *Psychiatric Research* 59:57-64, 1998.
- Bowden CL, Krishnan AA. Pharmacotherapy for bipolar depression: an economic assessment. *Expert Opinion Pharmacotherapy* 5:1101-1107, 2004.
- American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* 151:1-36, 1994.
- Sachs GS, Prinz DJ, Kahn DA et al. The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000. McGraw-Hill Companies: A Postgraduate Medicine Special Report 2000.
- Bowden CL. Lamotrigine in the treatment of bipolar disorder. *Expert Opinion Pharmacotherapy* 10:1513-1519, 2002.
- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 60:79-88, 1999.

- Reviki DA, Paramore LC, Sommerville KW et al. Divalproex sodium versus olanzapine in the treatment of bipolar disorder: health related quality of life and medical cost outcomes. *J Clin Psychiat* 64:288-294, 2003.
- Prien RF, Gelenberg AS. Alternatives to lithium for preventive treatment of bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 146:840-848, 1989.
- Bowden CL. Valproate. *Bipolar Disorders* 5:189-202, 2003.
- Sharpe JK, Hills AP. Atypical antipsychotic weight gain: a major clinical challenge. *Aust NZJ Psychiatry* 37:705-709, 2003.
- Perry A, Tarrier N, Morriss R et al. Randomized controlled clinical trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatment. *BMJ* 318:149-153, 1999.
- Miklowitz DJ, George EL, Richards JA et al. A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 60:904-912, 2003.
- Frank E, Swartz H, Mallinger A et al. Adjunctive psychotherapy for bipolar disorder: Effect of changing treatment modality. *J Abnorm Psychol* 1089:579-587, 1999.

Valor diagnóstico de la inhibición de la secreción de ácido en la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Diagnostic value of acid inhibition in gastro-esophageal reflux disease

Joan Monés Xiol, Columnista Experto de SIIC
Consultor Senior, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is one of the most common disorders observed by both primary care physicians and gastroenterologists. In the developed world, between 2.5 and 10% of the adult population has heartburn daily and about 30% experience this condition at least once monthly. This disorder can also be associated with extra-esophageal symptoms, such as non-cardiac chest pain, laryngitis, cough and asthma. Patients with symptoms suggestive of uncomplicated disease are frequently treated empirically with lifestyle modifications and acid suppressive medications. Proton-Pump Inhibitors (PPI) are often used as first-line therapy because they are more effective than other available treatments for GERD. In clinical practice, therefore, many physicians consider that rapid symptom relief after a short course of PPI therapy is a valuable marker for a diagnosis of GERD. This represents the basis for the development of so-called "PPI test". Endoscopy is the most acceptable and recommendable exploratory procedure but results are normal in 50-75% of patients whose symptoms are compatible with GERD. Consequently, endoscopy does not appear to be essential in a large group of patients with GERD with no alarm symptoms. Twenty-four hour pH monitoring has come to be considered the most sensitive and specific test in the diagnosis of GERD, but in a significant proportion of patients (about 25%), symptoms are compatible and 24-h pH monitoring is normal. Despite the fact that this exploration is an excellent diagnostic tool, it is of little use in routine clinical practice; it should thus be limited to tertiary care settings, as it is invasive and costly. Otherwise, the "PPI test" is a simple, sensitive and cost-effective tool, but it has insufficient specificity for its use as an objective criterion alone. Therefore, for patients suspected of having GERD but presenting no alarming symptoms, "PPI test" does not confidently establish or exclude the diagnosis defined by currently accepted reference standards.

Key words: gastroesophageal reflux disease, extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux, proton pump inhibitors, PPI test, 24 hour pH monitoring



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

Introducción

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es frecuente motivo de consulta médica, ya que en los países

Joan Monés Xiol, Columnista Experto de SIIC
Consultor Senior, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España
Recepción: 22/10/2007 - Aprobación: 20/2/2008
Primera edición, www.siic.salud.com: 3/6/2008
Enviar correspondencia a: Joan Monés Xiol, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, 08025, Barcelona, España
jmones@santpau.es

Resumen

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una de las más frecuentes tanto en atención primaria como en atención especializada. En el mundo desarrollado, el 2.5% al 10% de los sujetos tienen pirosis diaria y alrededor del 30% al menos una vez al mes. Esta enfermedad puede también manifestarse con síntomas extraesofágicos, como dolor torácico no cardíaco, laringitis, tos crónica y asma. Pacientes con síntomas sugestivos de enfermedad no complicada son con frecuencia tratados empíricamente con medidas higiénico-dietéticas y medicación antisecretora. Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son escogidos como primera línea de tratamiento por su mayor eficacia en la ERGE. Por ello, en la práctica clínica muchos médicos consideran que el alivio sintomático rápido después de un tratamiento corto con IBP es un marcador adecuado para diagnosticar ERGE. Es la base para que se desarrollara la llamada "prueba de los IBP". La endoscopia es la exploración más recomendada y aceptada en la ERGE, pero 50% a 75% de los pacientes con síntomas compatibles tienen una endoscopia normal. Por ello, la endoscopia no parece ser indispensable, en un considerable número de pacientes con ERGE sin síntomas ni signos de alarma. La medición del pH de 24 horas ha sido considerada como la prueba más sensible y específica en el diagnóstico de la ERGE, aunque un significativo porcentaje de pacientes (alrededor del 25%), tienen síntomas compatibles y pehachimetría normal. Aunque esta exploración es un excelente procedimiento diagnóstico, tiene poca utilidad en la práctica clínica habitual y sólo suele estar disponible en atención especializada ya que es invasivo y costoso. Contrariamente, la "prueba de los IBP" es simple, sensible y costo-efectiva, aunque tiene insuficiente especificidad para ser utilizada como criterio exclusivo. Por ello, si bien para pacientes con sospecha de ERGE la prueba de los IBP no puede asegurar o excluir el diagnóstico cuando la ERGE es definida con los criterios estándar aceptados. Muchos pacientes con ERGE responden a los IBP y, aunque no asegura el diagnóstico, la prueba de los IBP es razonable y con moderada utilidad como "prueba diagnóstica" en sospecha de ERGE y sin síntomas de alarma, sobre todo en ambientes con dificultades para llevar a cabo pruebas objetivas.

Palabras clave: enfermedad por reflujo gastroesofágico, manifestaciones extraesofágicas del reflujo, inhibidores de la bomba de protones, prueba de los IBP, pH de 24 horas

desarrollados, entre el 2.5% y el 10% de los adultos tienen diariamente algún grado de pirosis y alrededor del 30% lo sufre al menos una vez al mes.^{1,2} Según dos estudios españoles recientes la prevalencia de pirosis es algo inferior, pero alta, la anual es de 31%-33%; la semanal, 10%-16%, y la diaria, 2.5%.^{3,4} Este síntoma, considerado típico e incluso específico de la ERGE es frecuentemente tratado de forma empírica con modificaciones dietéticas y con antisecretores, preferentemente inhibidores de la bom-

ba de protones (IBP), ya que son más eficaces que cualquier otra opción.⁵ Además, en la práctica, un gran número de médicos considera que el rápido alivio sintomático de la pirosis después de ingerir un IBP, es un notable marcador diagnóstico de ERGE. Esta constatación ha servido de base para evaluar la llamada "prueba de los IBP" (*PPI test*, en la literatura anglosajona), metodología atractiva por su facilidad, comodidad y economía, aunque habría que considerar su eficacia y utilidad, ya que no es clara su precisión diagnóstica, comparada con medidas objetivas de reflujo, sobre todo la pnehachimetría de 24 horas, con lo que, por ejemplo, falsos positivos de la prueba de los IBP conducirían a largos tratamientos de mantenimiento con estos fármacos en pacientes sin ERGE e, inversamente, falsos negativos llevarían a diagnósticos erróneos en pacientes con ERGE.

Son numerosas las pruebas diagnósticas para el paciente que presenta síntomas compatibles con ERGE (endoscopia, radiología, pnehachimetría, prueba de los IBP, etc.). Todas presentan ventajas e inconvenientes, por lo que el médico las indicará cuando se puedan obtener datos para una correcta evaluación del paciente y para aplicar el tratamiento idóneo. Entre las pruebas diagnósticas se hará especial énfasis en el papel que puede y debe jugar la "prueba de los IBP".

La endoscopia en el diagnóstico de la ERGE

Entre los numerosos pacientes con síntomas sugestivos de ERGE (fundamentalmente pirosis y regurgitación), tan sólo el 5%-20% tienen lesiones en la mucosa esofágica demostrables por endoscopia (esofagitis). En el 80%-95% restante la endoscopia es incapaz de reconocer alteraciones. Además, hay una escasa correlación entre la intensidad de los síntomas y la presencia e incluso la gravedad de la esofagitis y esta desavenencia se produce aun cuando se utilizan cuestionarios de calidad de vida.⁶ Por todo ello, y aceptando que la endoscopia es la técnica de mayor aplicación universal en el diagnóstico de la ERGE, vale la pena hacer algunas consideraciones.

¿La endoscopia se debe hacer a todo paciente con síntomas sugestivos de ERGE, fundamentalmente pirosis y regurgitación?

Como herramienta diagnóstica de primera línea, la endoscopia permite identificar mejor a los pacientes y realizar un pronóstico más preciso, en algunos casos incluso puede condicionar diferentes estrategias de tratamiento.⁷ De hecho, cuando mediante la endoscopia se comprueba la ausencia de esofagitis en pacientes con ERGE, se recomienda que cuando se haya completado el tratamiento con IBP en fase aguda, la medicación puede suspenderse y sugerirse la continuidad de las medidas higiénico-dietéticas. Sin embargo, cuando la endoscopia demuestre la presencia de esofagitis (sobre todo de grados C y D de la clasificación de Los Angeles), se recomienda el tratamiento de mantenimiento con IBP, ya que la recidiva es la regla.⁸ Sin embargo, esta estrategia implica un gran número de endoscopias, lo que conlleva no tan sólo un incremento de los costos asistenciales, sino también una notable "incomodidad" para los pacientes y un incremento en las listas de espera en las unidades de endoscopia digestiva, con un retraso de las endoscopias cuya indicación es más necesaria. Este problema podría ser solventado incrementando los recursos humanos y la asignación de mayores recursos materiales, pero son bien conocidas las limitaciones existentes en este terreno en todos los países.

¿Está establecido qué persona con pirosis se considera paciente con ERGE?

La presencia de reflujo gastroesofágico, definido como paso del contenido gástrico al esófago, sin acompañarse de eructo o vómito, es normal y fisiológico hasta un límite. El reflujo fisiológico está presente en un notable número de sujetos sanos sin provocar síntomas ni lesiones en la mucosa esofágica. Cuando hay ERGE, es que el reflujo esta provocando síntomas, lesiones o ambos en la mucosa esofágica. Hay autores que ante la aparición de síntomas ocasionales, por ejemplo pirosis un día al mes, los catalogan dentro de lo "fisiológico" o "normal", sobre todo si van precedidos de algún exceso en comer o beber. Por tanto, se debería cuantificar y clarificar el rango de normalidad y en qué circunstancias de frecuencia y gravedad hay verdadera ERGE. Según el consenso de Genval,⁹ hay ERGE cuando la frecuencia de pirosis es igual o superior a dos días por semana. Con estos parámetros, la proporción de endoscopias que muestran algún grado de esofagitis se eleva al 45%, como demostró un estudio multicéntrico europeo en que la endoscopia se hizo en pacientes con pirosis al menos dos días por semana y que no habían tomado previamente IBP.¹⁰

¿Puede un paciente con síntomas de ERGE y endoscopia normal ser considerado libre de enfermedad por reflujo?

Tan sólo 5%-20% de los pacientes con pirosis tienen esofagitis, por lo que es obvio que una endoscopia normal no descarta la ERGE, ya que además no hay diferencias en la gravedad de los síntomas y el deterioro de la calidad de vida, entre quienes padecen esofagitis y quienes no la tienen. Por ello no parece que la endoscopia es indispensable en gran número de pacientes con síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico.

¿Está indicada la endoscopia para la pesquisa de esófago de Barrett o de carcinoma escamoso esofágico en pacientes con ERGE?

El reflujo crónico es la causa más importante en la aparición de metaplasia de Barrett (presencia de epitelio cilíndrico con metaplasia intestinal en esófago). Su prevalencia es de 3%-4% en pacientes con ERGE no seleccionados.¹¹ La metaplasia de Barrett se asocia a un incremento del adenocarcinoma de esófago con una estimación del 0.2%-1% anual.¹² Por tanto, tal como indica la guía de práctica clínica de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG): "La baja prevalencia tanto de esófago de Barrett como del adenocarcinoma de esófago no justifica la realización sistemática de endoscopias en pacientes que únicamente tengan síntomas típicos de ERGE".

¿Está indicada la endoscopia ante la presencia de los llamados "síntomas o signos de alarma" (disfagia, anemias, pérdida de peso, odinofagia)?

En estos casos la endoscopia es imprescindible, sobre todo para descartar la presencia de enfermedad maligna esofagogástrica (permite la realización de biopsia), pero también para valorar la existencia de esofagitis, su grado y la posible existencia de esófago de Barrett.

Síntesis: La esofagogastroscofia es un excelente medio diagnóstico para las enfermedades del tracto digestivo alto. Sin embargo, su uso no debe ser sistemático ante la presencia de síntomas sugestivos de ERGE sin síntomas ni signos de alarma, ya que sólo tiene moderado valor diagnóstico en la ERGE, sobre todo en términos de costo-eficacia.

La radiología con contraste en el diagnóstico de la ERGE

Es muy baja la sensibilidad y especificidad de esta prueba para el diagnóstico de la ERGE y sólo tiene utilidad para el diagnóstico de hernia de hiato y en caso de estenosis esofágicas por las que no puede pasar el endoscopio, con el fin de evaluar su aspecto y longitud.⁹

La pehachimetría de 24 horas en el diagnóstico de la ERGE

La pehachimetría se ha considerado como la prueba más sensible y específica para el diagnóstico de la ERGE y probablemente es así, pero tiene desventajas. Por ello, se plantean algunas cuestiones:

¿Debe ser realmente considerada como la prueba más sensible y específica para el diagnóstico de la ERGE?

Este procedimiento diagnóstico es muy atractivo, ya que puede medir de forma objetiva la existencia de reflujo patológico y su importancia, permitiendo estudiar parámetros como el número de reflujos, su duración, su número, número de reflujos de más de 5 minutos, porcentaje de tiempo total de reflujo con un pH inferior a 4, etc. Además, esta técnica permite observar la correlación entre los síntomas y la exposición ácida del esófago, lo que añade valor diagnóstico. Sin embargo, admitiendo que la pehachimetría es un excelente y objetivo procedimiento diagnóstico, no es lo suficientemente sensible como para ser considerada el *gold standard* en el diagnóstico de la ERGE, ya que un significativo porcentaje de pacientes (algunos autores admiten hasta un 25%) con síntomas compatibles con ERGE tienen una pehachimetría normal e incluso se han registrado resultados dentro de la normalidad en pacientes con esofagitis confirmada por endoscopia.¹³

¿Puede considerarse el procedimiento de elección y de primera línea en el diagnóstico de la ERGE?

La pehachimetría es un procedimiento relativamente sencillo y con buena aceptación. Sin embargo, requiere una considerable atención y exquisitez técnica, con una cooperación (incluso complicidad) del paciente, una buena colocación del catéter (puede tener uno o más puntos de registro), ya que su incorrecta colocación lleva a errores, buena evaluación e interpretación de los resultados, etc.¹⁴ Además, la pehachimetría tiene un costo elevado y aunque es generalmente bien tolerada, requiere llevar durante 24 horas un catéter vía nasal, con la consiguiente incomodidad e inconvenientes como pérdida de un día de trabajo, volver a la institución para el retiro del catéter y la valoración de resultados, etc. A pesar de lo indicado la pehachimetría de 24 horas es un procedimiento muy bueno para indicaciones concretas y contrastadas.

¿Es verdad que para un correcto pronóstico y tratamiento de la ERGE son necesarios tanto la endoscopia, como la pehachimetría de 24 horas?

Se acepta que los pacientes con síntomas compatibles con ERGE sin esofagitis, con pehachimetría normal o sin ella, pueden dejar la medicación antisecretora después de un período con IBP y volver a tomarla en caso de recidiva sintomática o escoger la estrategia tratamiento a demanda (IBP solo los días en que el paciente note mínima molestia de ERGE). A los pacientes con esofagitis endoscópica (sobre todo de grados III y IV) o pehachimetría de 24 horas muy patológica o ambas, se les recomienda no dejar la medicación antisecretora y continuar con los IBP en terapia de mantenimiento, ya que la recidiva está práctica-

mente garantizada.¹⁵ Sin embargo, estas razonables recomendaciones no han sido bien contrastadas y además el conocimiento exhaustivo mediante endoscopia y pehachimetría de cada paciente con ERGE llevaría a un enorme gasto sanitario y molestias a los pacientes sin claros beneficios para su manejo.

Síntesis: La pehachimetría está indicada en los individuos con síntomas típicos en los que fracasa el tratamiento antisecretor con IBP, en los pacientes con posibles manifestaciones extraesofágicas del reflujo, o síntomas atípicos, y en aquellos en que se plantea la posibilidad de una intervención quirúrgica antirreflujo con el objetivo de confirmar el reflujo patológico. En general, la pehachimetría no está indicada en pacientes con síntomas de ERGE que responden bien al tratamiento empírico con IBP ni en los que la endoscopia haya demostrado esofagitis, quizá la excepción sean aquellos en los que se piensa en la alternativa terapéutica quirúrgica. Por tanto, la pehachimetría de 24 horas es un excelente método diagnóstico cuando está indicado, pero no puede ser considerado como procedimiento de primera línea en la ERGE.

La prueba diagnóstica de inhibidores de la bomba de protones en pacientes con sospecha de ERGE por manifestaciones típicas

Considerando lo anterior, con la demostración de que el tratamiento antisecretor durante una o dos semanas alcanza altas tasas de mejora e incluso la remisión total de la sintomatología, se planteó la posibilidad de aprovechar esta eficacia para utilizarla como método diagnóstico en la ERGE. Es bien conocida la superior eficacia de los IBP respecto de otros antisecretores y procinéticos. En una revisión Cochrane de Van Pinxteren y col.,¹⁶ publicada en 2006, en 9 457 pacientes con síntomas de ERGE y sin esofagitis endoscópica los IBP fueron mejores que el placebo, los antihistamínicos H2 y los procinéticos.

Con estas premisas no es sorprendente que un considerable número de expertos se plantearan que el tratamiento con IBP en dosis altas y en cortos períodos de tiempo se podría considerar prueba diagnóstica de ERGE. De tal manera que empezaron a aparecer publicaciones que avalaron esta propuesta. Así, Johnsson y col.,¹⁷ en 1998, Fass y col.¹⁸ y Bate y col.,¹⁹ en 1999, iniciaron lo que más adelante se llamó "prueba de los IBP" o *PPI test*,²⁰ como la llaman los autores anglosajones.

Jonsson y col.¹⁷ trataron 160 pacientes con ERGE durante una semana con omeprazol 40 mg/día vs. placebo. Con la "prueba de los IBP", la sensibilidad y especificidad fue del 75% y 55% vs. 17% y 92%, respectivamente. Fass y col.¹⁸ evaluaron 42 pacientes con síntomas compatibles con ERGE: las pruebas objetivas demostraron en 35 reflujo patológico y normalidad en 7 pacientes. La prueba de los IBP fue positiva en 28/35 (sensibilidad del 80%) y en 3/7 sin reflujo objetivo (especificidad del 57%).

Bate y col.¹⁹ realizan endoscopia y pehachimetría en 69 pacientes con clínica de ERGE y "prueba de los IBP" (omeprazol 40 mg/día, 2 semanas) y comparan resultados. La pehachimetría y la "prueba de los IBP" se correlacionaron positivamente, pero no la endoscopia y la pehachimetría. Cuando el criterio de positividad de la "prueba de los IBP" fue la total desaparición de síntomas, la sensibilidad de la prueba fue del 70% y la especificidad del 58%. Cuando el criterio fue una mejoría sintomática, la sensibilidad fue más alta (90%), aunque la especificidad bajó al 31%. Con estos resultados, los grupos de

Johsson, Fass y Bate entienden que la "prueba de los IBP" es sencilla, segura y con suficiente sensibilidad para considerarla prueba de primera línea en el diagnóstico de la ERGE.

Juul-Hansen y col.²¹ llevan a cabo en 2001 la "prueba de los IBP" en pacientes con ERGE y pehachimetría patológica. Los pacientes recibieron lansoprazol 60 mg/día vs. placebo, durante 5 días. La sensibilidad de la prueba fue buena, del 85%, con una aceptable especificidad, del 73%. Fass y col.²¹ estudiaron la eficacia diagnóstica de la "prueba de los IBP" con omeprazol 60 mg/día, comparado con pehachimetría de 24 horas en pacientes con esofagitis endoscópica. Sorprendentemente, la "prueba de los IBP" fue más sensible que la pehachimetría (83% vs. 60%; $p < 0.03$). La sensibilidad de la pehachimetría aumentó del 60% al 80% cuando se consideró patológica con índice sintomático positivo (coincidencia de síntomas con observación objetiva de descenso de pH intraesofágico por debajo de 4).

En 2003, Johsson y col.²³ utilizan para la "prueba de los IBP" esomeprazol 40 mg/día en una sola toma o 20 mg cada 12 horas durante dos semanas en 440 pacientes con ERGE, con la hipótesis de que su discreta mayor eficacia antisecretora que otros IBP podría conseguir un mayor porcentaje de éxito en el diagnóstico de la ERGE. Sin embargo, la sensibilidad de la "prueba del esomeprazol" fue de 80% y 86% con 40 mg/día en una o dos tomas vs. 36% con placebo, con una especificidad baja (45%), estos resultados no son significativamente diferentes con otros IBP. Los autores concluyen que el esomeprazol 40 mg/día tiene alta sensibilidad en el diagnóstico de la ERGE, que se detecta a partir de la primera semana de tratamiento, aunque insuficiente especificidad.

Juul-Hansen y Ryding²⁴ realizan la "prueba de los IBP" con lansoprazol 60 mg/día durante una semana en pacientes con síntomas de ERGE y sin esofagitis. La pehachimetría fue patológica en el 65% y la "prueba de los IBP" fue positiva en todos estos pacientes, pero también en algunos con pehachimetría normal. Si se acepta la pehachimetría como *gold standard* en el diagnóstico de la ERGE, la sensibilidad de la prueba fue excelente (casi 100%), pero con una inaceptable especificidad del 6%. Sin embargo, no es razonable considerar la pehachimetría como "prueba de oro" en el diagnóstico de ERGE, aunque es un excelente método diagnóstico en indicaciones en que su utilidad ha sido contrastada. Madan y col.²⁵ (2005), evaluaron 70 pacientes con síntomas de ERGE a los que les practicaron 6 exploraciones para detectar reflujo: "prueba de los IBP", endoscopia, histología, pehachimetría, radiología baritada y escintigrafía. Se consideró ERGE, cuando había al menos tres pruebas positivas. La sensibilidad de la pehachimetría fue 90%; la de la "prueba de los IBP", 84%; la de la endoscopia, tan sólo 64%, que mejoraba mucho si se unía a la histopatología, cuya sensibilidad fue del 82%.

Un metanálisis de Numans y col.²⁶ publicado en *Annals of Internal Medicine* en 2004, evaluó 15 estudios en los que la pehachimetría se consideró como *gold standard* para el diagnóstico de ERGE. La sensibilidad de la "prueba de los IBP" fue 78% y su especificidad 54%. En sus conclusiones los autores reflejan que "el tratamiento corto con IBP en pacientes con sospecha de ERGE no es definitivo para establecer o descartar el diagnóstico de ERGE, definida por las diversas referencias establecidas. A pesar de esto, ¿es razonable realizar la prueba de los IBP en pacientes con sospecha de ERGE? Aunque el diagnóstico puede resultar dudoso, muchos pacientes responderán al

tratamiento empírico con IBP, lo que sugiere que la prueba de los IBP, es razonable en pacientes sin síntomas de alarma u otras complicaciones de la enfermedad por reflujo". En esa misma revista (*Ann Intern Med* 140[7], 2004) es interesante el comentario del editor en la página dedicada a los pacientes. A la pregunta: ¿qué se ha estudiado?, la respuesta es: "Los autores revisan los resultados de pruebas diagnósticas realizadas en 2 750 pacientes con sospecha de ERGE y las comparan con la prueba de los IBP". Y a la pregunta: ¿qué encontraron los autores en su revisión?, el editor contesta: "Con la toma de IBP durante una semana, alrededor del 70% de los pacientes redujeron sus síntomas, incluso en los que las pruebas objetivas (endoscopia y pehachimetría) no mostraron reflujo patológico, y esto sucedió en una notable proporción (30%). Por otro lado, el 30% de los pacientes con reflujo no llegaron a obtener mejoría significativa en la prueba de los IBP". Estas consideraciones llevan al editor a informar a los pacientes que "la prueba de los IBP no puede ser considerada como diagnóstico inequívoco de ERGE, pero es de ayuda como primera línea de diagnóstico".

Aanen y col.²⁷ publican en 2006 un estudio en 74 pacientes con ERGE, diagnosticada por pehachimetría y utilizando la asociación de síntomas con reflujo objetivo (*symptoms association probability*). Se aplicó un cuestionario específico de ERGE (*reflux disease questionnaire*) y se hizo la "prueba de los IBP" con esomeprazol 40 mg/día durante 2 semanas. Los autores concluyen que el valor diagnóstico del cuestionario es limitado, pero en combinación con la "prueba de los IBP" mejora la capacidad de discriminar entre ERGE y otras patologías con similitud sintomática.

El aspecto más negativo de la "prueba de los IBP" se deriva de su baja especificidad, que se sitúa en un 50%. Des Varannes y col.²⁸ analizaron 83 pacientes con ERGE diagnosticada por presencia de esofagitis, pehachimetría patológica o ambas, y tratados con rabeprazol 20 mg/12 horas o placebo, durante una semana. La sensibilidad de la prueba con el IBP fue del 83% vs. 40% para el placebo, y la especificidad fue del 45% y 67%, respectivamente. La baja especificidad lleva a los autores a poner en cuestión la validez de la prueba para el diagnóstico de ERGE. La baja especificidad de la "prueba de los IBP" se produce porque estos fármacos no tan sólo mejoran o eliminan en pocos días los síntomas de reflujo, sino también de otras patologías esofagogástricas relacionadas con el ácido (casi en el 100% de úlceras pépticas y en el 25%-50% de los pacientes con dispepsia funcional). Este aspecto debería considerarse en estudios de costo-eficacia, ya que la especificidad del 50% en la "prueba de los IBP" puede condicionar un retraso diagnóstico y terapéutico (erradicación de *Helicobacter pylori*) en la enfermedad ulcerosa, y por tanto, la imposibilidad de evitar complicaciones como la hemorragia digestiva alta. De todas maneras, los estudios de costo-eficacia demuestran que la estrategia de iniciar el diagnóstico con la "prueba de los IBP" en pacientes con sospecha de reflujo sin signos ni síntomas de alarma, en lugar de empezar con endoscopia o pehachimetría, reduce el número de endoscopias en un 60% y el de pehachimetrías en un 50%, con un ahorro de unos 300-400 euros por paciente con síntomas compatibles con ERGE.²⁹

En la reciente conferencia latinoamericana sobre enfermedad por reflujo, Cohen y col.³⁰ recomendaron, en cuanto a la prueba diagnóstica con IBP, la siguiente estrategia en pacientes con clínica típica y sin síntomas ni signos de alarma: a) Para los pacientes menores de 45 años, prueba de

los IBP (no hubo consenso en cuando a dosis y duración de la prueba); si hay buena respuesta, seguir el tratamiento durante un período prudencial, evaluar su evolución después de finalizar el tratamiento, si no se produce respuesta positiva con la prueba de los IBP se recomienda la endoscopia. b) Para los pacientes mayores de 45 años se recomienda endoscopia inicial.

Síntesis: La "prueba de los IBP" en pacientes con síntomas típicos de ERGE (pirosis y regurgitación) y sin síntomas ni signos de alarma es suficientemente sensible (70%-75%), pero con una baja especificidad (50%), por ello, la "prueba de los IBP" no puede ser considerada como diagnóstico inequívoco de ERGE, pero es de ayuda como primera línea de diagnóstico, sobre todo en la atención primaria.

La prueba diagnóstica de IBP en la sospecha de ERGE por manifestaciones atípicas

Dolor torácico de posible origen no cardíaco

El dolor torácico es frecuente en la práctica clínica, varios estudios muestran que al menos en el 50% de los pacientes con dolor torácico no hay enfermedad coronaria. Son varias las causas del "dolor torácico no cardíaco o no coronario", pero la más frecuente es la ERGE, que representa el 60%. El 40% restante corresponde a trastornos de la motilidad esofágica, hipersensibilidad visceral, alteraciones neuromusculares y trastornos psicológicos.

Por tanto, no es extraño, que la "prueba de los IBP" también se haya propuesto para conocer si el dolor torácico es secundario a reflujo patológico, una vez descartada la enfermedad coronaria. Uno de los primeros estudios fue el de Fass y col.,³¹ en 1998, con 37 pacientes con dolor torácico y coronarias normales. Se practicó endoscopia y pehachimetría, el 62% (23/37) de los pacientes tenían ERGE y en el 38% (14/37) las pruebas objetivas de reflujo fueron negativas. La "prueba de los IBP" con omeprazol 60 mg/día, por una semana, fue positiva en el 78% de los pacientes con ERGE y negativa en el 14% de los considerados sin enfermedad, lo cual representa una sensibilidad del 78% y una especificidad del 86%, y llevó a la conclusión de que la "prueba de los IBP es sensible y específica para el diagnóstico de ERGE en pacientes con dolor torácico de origen no cardíaco".

En 2002, Pandak y col.³² diagnosticaron ERGE tras detectar esofagitis mediante endoscopia o por pehachimetría patológica en 37 pacientes con dolor torácico no coronario. En este ensayo cruzado los pacientes recibieron IBP durante dos semanas y luego de tres semanas se les administró placebo, también durante 2 semanas. En pacientes con reflujo patológico la "prueba de los IBP" fue positiva en 95% vs. 10% con placebo. Sin embargo, también respondieron positivamente a la "prueba de los IBP" el 40% de los pacientes en los que no se había demostrado reflujo patológico. Xia y col.³³ publicaron en 2003 su experiencia con 68 pacientes con dolor torácico, con coronariografía y endoscopia normales, a los que se les practicó pehachimetría. Se trataron durante 4 semanas con lansoprazol 30 mg/día o placebo. La "prueba de los IBP" se consideró positiva cuando se produjo un descenso sintomático del 50%. En el grupo tratado con lansoprazol mejoraron el 92% de los casos en que se había detectado reflujo patológico vs. el 33% de los que no se demostró anormalidad, mientras que en el grupo placebo el porcentaje de mejoría fue del 34% en ambas circunstancias. A partir de estos hallazgos los autores concluyen que la "prueba de los IBP",

durante un mes, es útil para el diagnóstico de ERGE en pacientes con dolor torácico no coronario y endoscopia negativa.

Dos estudios de 2004 y 2005 del mismo grupo de trabajo en EE.UU. estudiaron pacientes con dolor torácico no cardíaco y con al menos tres crisis semanales. Este estudio cruzado, a doble ciego comparó lansoprazol y rabeprazol, a altas dosis y durante una semana, con placebo. En ambos estudios la sensibilidad y especificidad de la "prueba de los IBP" fue de 80% y el inicio de la respuesta en la mayoría se produjo a los dos días de iniciar el tratamiento, con lo que los autores concluyen que en estos pacientes la "prueba de los IBP" es tan sensible y específica como para ser utilizada como prueba diagnóstica, sobre todo en el ámbito de la atención primaria.^{34,35}

Finalmente, dos metanálisis de reciente publicación^{36,37} claramente demuestran la utilidad de aplicar la "prueba de los IBP" para el diagnóstico del dolor torácico no cardíaco, por su más que aceptable sensibilidad y especificidad. Cuando la frecuencia de dolor torácico es al menos de dos o más crisis por semana, se utilizan altas dosis de IBP durante 7 días. Cuando la frecuencia de las crisis es inferior es mucho más razonable emplear los IBP durante un mes y a doble dosis de la recomendada habitualmente.

Síntesis: La "prueba de los IBP" tiene una indudable aplicación en pacientes con dolor torácico no coronario y sospecha de ERGE, por su buena sensibilidad y especificidad.

Laringitis

El reflujo gástrico es la causa más frecuente de patología laríngea; pequeñas cantidades pueden provocar daño a los tejidos laríngeos y síntomas (disfonía). El reflujo laringofaríngeo se diferencia del gastroesofágico típico en que los síntomas laríngeos no se suelen acompañar de pirosis o regurgitación. En la laringoscopy, aunque no hay signos específicos de la laringitis por reflujo, la "laringitis posterior" es el hallazgo más común. La inhibición de ácido durante 1 a 3 meses es la mejor prueba diagnóstica, ya que la endoscopia suele ser normal e incluso la pehachimetría no encuentra diferencias claras entre controles y pacientes con probable laringitis por reflujo.³⁸

DelGaudio y Waring,³⁹ en 2003, realizaron tratamiento empírico con esomeprazol a pacientes con laringitis por reflujo, con un doble objetivo: determinar la validez diagnóstica y establecer pautas terapéuticas. Treinta pacientes con laringitis por reflujo fueron tratados con esomeprazol 40 mg/día. Ocho (26%) pacientes mejoraron al mes en forma significativa, en tanto que 19 (63%) lo hicieron a los 2 meses. Diez de los 11 que no tuvieron respuesta continuaron con doble dosis de IBP, de ellos 4 (40%) respondieron a los 2 meses. Basándose en estos hallazgos, los autores proponen: ante la sospecha de laringitis por reflujo iniciar el tratamiento con IBP en dosis habituales por 2 meses; para los que no obtuvieran mejoría significativa, doblar la dosis de IBP, 2 meses más; a los pacientes que no responden (en su experiencia, entre el 5% y el 10%) se los estudia por el posible reflujo mediante pehachimetría sin dejar la medicación antisecretora para comprobar si con ella se obtiene el suficiente control ácido. Si se demuestra un control insuficiente se incrementa la dosis de IBP o se plantea la cirugía antirreflujo. Si la pehachimetría demuestra un adecuado control ácido hay tres posibilidades: a) el reflujo ácido está controlado pero existe la posibilidad de que la causa sea reflujo alcalino;

b) el reflujo patológico es intermitente; c) la causa de la laringitis no es el reflujo. En estos limitados casos está indicada la realización de impedancia intraluminal junto con la pehachimetría, para valorar sobre todo la posibilidad de reflujo alcalino.⁴⁰ Ford,⁴¹ en una revisión publicada en 2005, indica en sus conclusiones los consejos para el manejo de esta entidad, que parecen razonables y que asumimos en nuestro resumen.

Síntesis: La laringitis por reflujo debe ser sospechada cuando hay síntomas acompañantes de pirosis o regurgitación o ambas (sospecha fácil) o cuando hay laringitis posterior diagnosticada mediante laringoscopia, aunque no existan los síntomas típicos de la enfermedad por reflujo. La pehachimetría es poco eficaz para esta manifestación extraesofágica del reflujo. El tratamiento durante al menos 3 meses con doble dosis de IBP es eficaz en un notable número de casos. Para los pacientes que no responden se recomienda pehachimetría de 24 horas sin dejar el tratamiento antisecretor para comprobar la correcta inhibición ácida y, si es posible, acompañar la pehachimetría con impedancia para evaluar adecuadamente el problema.

Tos crónica

La tos crónica es una causa frecuente de consulta. En pacientes no fumadores, que no están en tratamiento con inhibidores de la angiotensina, que no tienen goteo nasal posterior ni asma y con placa de tórax normal, la causa más frecuente de tos crónica es el reflujo gastroesofágico y puede representar alrededor del 20% de todos los pacientes con tos crónica. El reflujo puede inducir tos por

activación del reflejo tusígeno esofagobronquial situado en el esfago distal.

Bilgen y col.⁴² llegaron a la conclusión de que *"el mejor medio diagnóstico para conocer si la tos crónica es secundaria a la ERGE, una vez excluidos el asma y el goteo nasal posterior, es el tratamiento con IBP en dosis altas durante 2 semanas para conseguir una inhibición ácida profunda"*. Baldi y col.⁴³ evaluaron si es necesario duplicar las dosis habituales de IBP para el tratamiento de pacientes con manifestaciones extraesofágicas del reflujo. De 45 pacientes con tos crónica de origen no determinado, 35 tenían al menos una prueba positiva entre endoscopia, pehachimetría y "prueba de los IBP" durante un mes. Se trató con lansoprazol 30 mg vs. 60 mg/día durante 3 meses. En 21/35 (60%) desapareció completamente la tos, sin diferencias entre los dos grupos de tratamiento. De los 21 pacientes en los que desapareció la tos, *"la prueba de IBP" previa fue positiva en 17 (80%)*. La conclusión de los autores fue que *"el tratamiento durante 12 semanas con lansoprazol, incluso con la dosis habitual, es efectivo en pacientes con tos crónica. El antecedente de respuesta a la prueba de los IBP es el mejor criterio de selección de quienes responderán al tratamiento"*.

Síntesis: La "prueba de los IBP" tiene aplicación en pacientes con tos crónica de origen incierto (pacientes no fumadores, que no están en tratamiento con inhibidores de la angiotensina, que no tienen goteo nasal posterior ni asma y con placa de tórax normal). Además, si es positiva es un buen indicador de que el paciente responderá al tratamiento con IBP en 3 meses, incluso en las dosis habituales, aunque es preferible utilizar dosis dobles.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.com

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

Bibliografía

- Locke GR, Talley NJ, Zinsmeister AR, Melton LJ. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County. *Minnesota Gastroenterol* 112:1448-56, 1997.
- Van Bommel MJ, Numans ME, de Wit NJ, Stalman WA. Consultations and referrals for dyspepsia in general practice - a one year database survey. *Postgrad Med J* 77:514-8, 2001.
- Díaz Rubio M, Moreno Elola-Olaso C, Rey E, Locke GR III, Rodríguez Artalejo F. Symptoms gastroesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. *Aliment Pharmacol Ther* 19:95-105, 2004.
- Ponce J, Vagazo O, Beltran J, Jiménez J, Zapardiel J, Calle D et al. Iberge Study Group. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Spain and associated factors. *Aliment Pharmacol Ther* 23:175-84, 2006.
- DeVault KR, Castell DO. Update guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux diseases. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 94:1434-42, 1999.
- Numans ME, De Wit NJ. Reflux symptoms in general practice diagnostic evaluation of the Carlsson-Dent gastro-oesophageal reflux disease questionnaire. *Aliment Pharmacol Ther* 17:1049-56, 2003.
- Ellis KK, Oehlke M, Helfand M, et al. Management of symptoms of gastroesophageal reflux disease: does endoscopy influence medical management? *Am J Gastroenterol* 92:1472-4, 1997.
- Howden CW, Castell DO, Cohen S, et al. The

- rationale for continuous maintenance treatment of reflux oesophagitis. *Arch Int Med* 155:1465-71, 1995.
- Dent J, Brun J, Fendrick AM, Fennerty MB, Janssen J, Kahrilas PJ, et al. An evidenced-based appraisal of reflux disease management. The General Workshop Report. *Gut* 44(Suppl.2):S1-16, 1999.
- Jones RH, Pali A, Hungin S. Gastroesophageal reflux disease in primary care in Europe: clinical presentation and endoscopic findings. *Eur J Gen Pract* 1:149-54, 1995.
- Shaheen NJ, Crosby MA, Bozymski EM, Sandler RS. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? *Gastroenterology* 119(2):333-8, 2000.
- Sampliner RE. Adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia: Is there progress in the face of increasing cancer incidence?. *Ann Intern Med* 130(1):559-63, 1999.
- Ghillebert G, Demeyere AM, Janssens J, Vantrappen G. How well quantitative 24-hour intraesophageal pH monitoring distinguish various degrees of reflux disease? *Dig Dis Sci* 40:1317-24, 1995.
- Monés J, Clave P, Mearin F. Esophageal pH monitoring: are you sure that the electrode is properly placed? *Am J Gastroenterol* 96:975-8, 2001.
- Carlsson R, Dent J, Watts R, Riley S, Sheikh R, Hatlebakk J, et al. Gastroesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. International GORD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 10:119-24, 1998.
- Van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, Lau J.

- Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastroesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* CD002095, 2006.
- Johnsson F, Weywadt L, Solhaug JH, Hernqvist H, Bengtsson L. One-week omeprazole treatment in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 33:15-20, 1998.
- Fass R, Ofman JJ, Gralnek IM, Johnson C, Camargo E, Sampliner RE, et al. Clinical and economic assessment of the omeprazole test in patients of symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 159:2161-8, 1999.
- Bate CM, Riley SA, Chapman RW, Durnin AT, Taylor MD. Evaluation of omeprazole as a cost-effective diagnostic test for gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 13:59-66, 1999.
- Dekel R, Morse C, Fass R. The role of proton pump inhibitors in gastroesophageal reflux disease. *Drugs* 64:277-95, 2004.
- Juul-Hansen P, Ryding A, Jacobsen CD, Hansen T. High-dose proton-pump inhibitors as a diagnostic test of gastro-oesophageal reflux disease in endoscopic-negative patients. *Scand J Gastroenterol* 36:806-10, 2001.
- Fass R, Ofman JJ, Sampliner RE, Camargo L, Wendel C, Fennerty MB. The omeprazole test is a sensitive as 24-h oesophageal pH monitoring in diagnosing gastro-oesophageal reflux disease in symptomatic patients with erosive esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 14:389-96, 2000.

Cómo prevenir el filicidio materno

Mothers who kill: perspectives on the act and its prevention



Sara G. West, Columnista Experta de SIIC

Resident, University Hospitals, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, EE.UU.

Susan Hatters Friedman, MD, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, EE.UU.

Abstract

The topic of maternal filicide inevitably provokes a strong emotional response. Whether it engenders feelings of sympathy or disgust, most people are left wondering why mothers may be driven to kill their own children and what can be done to prevent these crimes. This article will focus on characteristics of mothers who commit filicidal acts. Women's role in the history of filicide will be considered. In an attempt to clarify traits common among filicidal mothers, the recent literature will be reviewed. In addition, research on mothers who kill their children will be compared to that of their male counterparts. Finally, suggestions will be offered to assist in the prevention of future filicidal acts.

Key words: filicide, infanticide, neonaticide, child murder



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

Definición de filicidio

El filicidio se refiere al asesinato de los propios hijos (a veces, la definición se amplía para incluir a los hijos adoptivos, además de los biológicos). Cuando la víctima tiene menos de 1 año de edad, el crimen con frecuencia se denomina, en los EE.UU., *infanticidio*. El *neonaticidio*, término acuñado por Resnick en 1970, describe específicamente el asesinato de un recién nacido en el primer día de vida.¹

El filicidio no es exclusivo de ninguna clase ni grupo étnico particular y tiene lugar en todo el mundo.² Existen algunas presiones sociales que potencialmente contribuyen al asesinato del propio hijo e incluyen la falta de recursos para su cuidado, los estigmas asociados con tener un hijo fuera del matrimonio, la discapacidad del niño o su sexo (en algunos países). Resnick (1969) clasificó el asesinato del niño por parte de sus padres basándose en el motivo del progenitor filicida:³

Filicida altruista: se aplica a los padres que matan porque perciben que la muerte es en el mejor interés del niño; esto puede asociarse con la propia ideación suicida del padre o con el deseo de aliviar el sufrimiento real o imaginario del niño.

Ejemplos: Una madre suicida y depresiva mata a su hijo porque siente que sería demasiado cruel dejarlo solo en un mundo tan horrible. Una madre psicótica mata a un niño que a causa de sus ideas delirantes cree que "va ser secuestrado". Otra madre depresiva mata a su lactante gravemente enfermo "por amor".

Resumen

El tema del filicidio materno siempre provoca una fuerte respuesta emocional. Ya sea que genere sentimientos de simpatía o de rechazo, en la mayoría queda el interrogante de por qué las madres se ven impulsadas a matar a sus propios hijos y qué se puede hacer para evitar estos crímenes. Este artículo se centrará en las características de las madres que cometen actos filicidas. Consideraremos el papel de la madre en la historia del filicidio. En un intento por aclarar los rasgos comunes entre las madres filicidas, se revisará la literatura reciente. Además, compararemos la investigación sobre las madres que matan a sus hijos con aquella de sus análogos masculinos. Por último, ofreceremos sugerencias que ayuden a la prevención de actos filicidas futuros.

Palabras clave: filicidio, infanticidio, neonaticidio, asesinato infantil

Filicidio psicótico agudo: se aplica a los padres que matan sin un motivo racional y cuyas acciones pueden ser el producto de alucinaciones, manía, delirio o epilepsia.

Ejemplo: Una madre psicótica cree que su hija ha sido poseída por el diablo y la acuchilla hasta morir después de escuchar alucinaciones auditivas que le ordenan "mata al demonio".

Maltrato fatal (filicidio accidental): se aplica a los padres que (accidentalmente) matan a su hijo como resultado de abuso o negligencia.

Ejemplo: Una madre sumamente estresada que tiene escasas habilidades de afrontamiento sacude enérgicamente a su lactante que no deja de llorar. La madre desconoce que esto produce una hemorragia subdural que conduce a la muerte del niño.

Filicidio del hijo no deseado: se aplica a los padres que matan a un hijo considerado un estorbo.

Ejemplo: Después de ocultar su embarazo a la familia, una madre ahoga a su hijo recién nacido en el inodoro después de dar a luz sola en un baño.

Filicidio por venganza contra el cónyuge (también conocido como "síndrome de Medea"): se aplica a los padres que matan a un niño secundariamente a un esfuerzo deliberado por hacer que el otro padre sufra.

Ejemplo: Medea, figura griega mítica, mata a sus dos hijos para lograr la venganza contra el padre, Jasón, por su infidelidad.

La historia del filicidio materno

En la Antigüedad, el infanticidio era sancionado culturalmente por las civilizaciones griega y romana como forma de eliminar de la población a aquellos considerados débiles y deformes, lo que a menudo se hacía a través de la exposición a los elementos.⁴ Se otorgaba a los padres la

autoridad final, denominada *patria potestas*, de decidir cuál de sus hijos vivía y cuál moría.¹

A pesar de un decreto del siglo III de nuestra era que declaró que el infanticidio era un crimen equivalente a otros homicidios,⁵ siguen existiendo factores contribuyentes que incluyen la pobreza y la ilegitimidad. Las madres que a menudo son las perpetradoras cubren a sus hijos cuando duermen para sofocarlos. Esta práctica, denominada "sofocación" era tan frecuente que la iglesia prohibió a las mujeres compartir la cama con sus hijos.⁴ También se sabe que las mujeres aplicaban opio en sus pezones antes de amamantar como medio de matar a sus hijos.⁶

Durante el Renacimiento se promovió crecientemente el enjuiciamiento del asesinato de los hijos por parte de sus padres y las madres a menudo eran las acusadas. Francia e Inglaterra emitieron leyes que convertían el filicidio en un crimen penado con la muerte. Las mujeres acusadas eran consideradas culpables y debían probar su propia inocencia demostrando que su hijo había muerto por causas naturales.⁷

A comienzos del siglo XX, se produjo nuevamente un cambio notable de los puntos de vista sociales en relación con el filicidio materno. Inglaterra fue el primer país que sancionó una serie de leyes contra el infanticidio, en 1922 y 1938, que excluyeron el uso de la pena de muerte como castigo para las madres que mataban a sus hijos menores de 12 meses. Las mujeres recibían en cambio una sentencia similar a la aplicada al homicidio sin premeditación.⁸ La sanción de estas leyes coincidió con la publicación de un artículo que indicaba que el 70% de las mujeres que amamantan en el momento de sus actos filicidas sufrían inestabilidad mental relacionada con los cambios hormonales asociados con la lactancia.⁹ Aun cuando esta idea de insania de la lactancia ha caído en desuso, desde entonces más de 20 países han establecido leyes que definen el infanticidio como un crimen distinto de otros tipos de homicidio e imponen una pena menos severa. Son excepciones destacables los Estados Unidos, Escocia y Luxemburgo.^{10,11}

Filicidio materno

Por más que sea difícil considerar estos actos desde una perspectiva objetiva, la evolución puede ofrecer cierta explicación para el filicidio materno. Wilson y Daly observaron que las madres jóvenes y los niños más pequeños corrían mayor riesgo de filicidio. Estos autores sugirieron que las mujeres jóvenes tienen tiempo adicional para concebir y planear los futuros hijos cuando se comparan con aquellas que son mayores, quienes pueden tener menos probabilidad de matar a sus descendientes.¹² Stone y col. postularon además que es menos probable que las madres maten a los niños mayores, ya que han invertido más tiempo y energía para criar a esos niños. Sin embargo, no todos los filicidios involucran niños pequeños ni todas las perpetradoras son madres jóvenes. Según Stone y col., la presencia de enfermedad mental puede explicar "esta conducta maladaptativa desde el punto de vista evolutivo y contraintuitiva".¹³

No existe ningún rasgo común único que predisponga a las mujeres a matar a sus hijos; en cambio, estas mujeres están influenciadas por una red compleja de factores biológicos, psicológicos y sociales. Para obtener una perspectiva internacional sobre los rasgos asociados con el filicidio materno, McKee y Shea¹⁴ analizaron sus propios datos en comparación con otros tres estudios. Estos autores identificaron algunas características comunes y declararon que "la coherencia de las características entre estos (estudios) sugiere el patrón de una madre nueva o reciente en el

final de la tercera década de vida, casada, no adicta, de bajos ingresos, mentalmente enferma, de capacidad intelectual promedio baja quien, actuando sola y sin armas, mata sólo a uno de sus hijos, probablemente de edad preescolar".

En 2005, Friedman y col.¹⁵ llevaron a cabo un análisis crítico de la literatura existente en lengua inglesa sobre el filicidio materno en 14 países. Estos autores dividieron los 39 estudios que analizaron en tres categorías tomando como base el origen de los datos. Las mujeres de la población general (información recogida de registros alternativos, como informes de médicos forenses o datos de aplicaciones de leyes) a menudo tenían antecedentes personales de abuso, eran los cuidadores primarios de sus hijos y experimentaban problemas económicos. Algunas de estas madres eran abusivas o negligentes, mientras que otras cumplían sus funciones maternas pero sufrían enfermedad mental. Las madres provenientes de la población psiquiátrica (a menudo hospitalizadas después de sus actos) frecuentemente estaban casadas, eran desempleadas, consumían alcohol y tenían antecedentes de haber sufrido ellas mismas abuso físico. No es sorprendente que el número de aquellas con enfermedad mental fuera alto, que esas mujeres a menudo experimentaran psicosis, depresión e ideación suicida. Las mujeres provenientes de poblaciones correccionales (a menudo encarceladas después de matar a sus hijos) típicamente no estaban casadas y eran desempleadas, con falta de apoyo social, educación limitada y antecedentes de consumo de drogas ilegales o alcoholismo. Algunas de estas mujeres también tenían enfermedad mental.

Una historia personal prolongada de negligencia o abuso parece ser una característica frecuente de las madres que más tarde cometen filicidio. Crimmins y col. indicaron que con muchas mujeres filicidas no se cumplieron los deberes maternos ("madres sin madres") porque no contaron con sus propias madres por distintas razones (como alcoholismo, ausencia, abuso físico o verbal o problemas de salud mental).¹⁶ Para brindar mayor apoyo a esta idea, en un estudio de mujeres que fueron consideradas insanas después de cometer el filicidio, al menos un tercio tenía antecedentes de abuso físico y sexual, y el 50% habían sido "abandonadas" por sus propias madres.¹⁷

Después de cometer el filicidio, las mujeres deben luchar con sus propios pensamientos y sentimientos, además de las opiniones de sus familiares, de sus amigos y del público. Stanton y col.^{18,19} examinaron los días posteriores al filicidio entrevistando a seis madres que habían matado a sus hijos mientras sufrían enfermedad mental. A pesar de la importancia que adjudicaban a ser buenos padres, estas madres señalaron que estar mentalmente enfermas afectaba el modo en que se relacionaban con sus hijos. Sólo tenían recuerdos vagos del acontecimiento y era difícil conversar del tema con ellas. La mayoría de las mujeres experimentaron remordimiento inmediato en relación con sus actos y seguían juzgándose duramente mucho tiempo después.

Neonaticidio

El asesinato de un recién nacido el primer día de vida es un acto distinto de otros filicidios. Las madres casi siempre son las únicas responsables del neonaticidio; existen algunas características en común que comparten a menudo las mujeres que cometen estos crímenes. En la evaluación de 37 casos de neonaticidio de Resnick¹, las madres a menudo eran jóvenes y no estaban preparadas para el nacimiento del niño. Pueden haber sido motivadas a co-

meter neonaticidio porque el niño no era deseado, porque había nacido fuera del matrimonio, su padre era desconocido o por otras razones. Estas madres generalmente tenían poco apoyo social y rara vez buscaron asistencia médica, incluidos los cuidados prenatales. Además, pocas veces tenían antecedentes de enfermedad mental. Sin embargo, un estudio reciente comunicó que un octavo ($n = 32$) de las madres neonaticidas eran psicóticas en el momento del acto.²²

Algunos estudios posteriores apoyaron estos datos y mostraron que las madres que cometieron neonaticidio a menudo eran solteras y primíparas,^{20,21} aunque algunas habían tenido embarazos previos.²² Ellas a menudo ocultaban o negaban sus embarazos.^{23,24} Aunque no habían realizado planes para la llegada del niño, estas mujeres no anticiparon necesariamente dañarlo.¹ En cambio, esperaban que los problemas creados por el embarazo desaparecieran por medio de un aborto o de un niño nacido muerto.

Comparación con el filicidio paterno

Varias tendencias se vuelven evidentes cuando se comparan los actos filicidas de madres y padres. Al parecer, la cantidad de asesinatos infantiles por parte de las madres y los padres es más o menos equivalente.²⁵⁻²⁷ Aunque las acciones de ambos conducen a la muerte de un niño, las madres a menudo utilizan métodos menos violentos^{3,25,28} cuando se comparan con sus análogos masculinos. Aunque cada caso es particular, un estudio indicó que el filicidio paterno era más probablemente resultado de la ira, mientras que el filicidio materno estaba más frecuentemente ligado al estado mental de la madre.²⁹ Además de las distintas tensiones que experimentan las madres, los hombres también pueden estar motivados a matar a sus hijos si dudan de su paternidad (mientras que las mujeres pocas veces cuestionan su condición como madres de sus hijos).³

Fue menos probable que las madres cometieran suicidio que los padres^{3,30} u otros miembros de la familia después de sus actos filicidas. Friedman y col. identificaron treinta casos de filicidio-suicidio, y la madre fue el perpetrador sólo en un tercio de ellos.³⁰ Fue más probable que los hombres y no las mujeres dañaran al otro padre.^{3,25,30} El *familicidio* o asesinato de toda la familia es casi siempre un crimen cometido por perpetradores masculinos. Esto parece surgir del punto de vista de que el padre es el patriarca de la familia y determina su destino.³¹

Una vez que ha ocurrido el acto filicida, los sistemas legales parecen tratar a las mujeres y a los hombres de modo diferente. Con frecuencia, la sociedad opina que las madres filicidas son "locas" o están impulsadas por enfermedad mental, mientras que los padres son vistos como "malos" o motivados por características desviadas.³² En consecuencia, es más probable que las mujeres sean halladas no culpables por razón de insania¹⁷ y hospitalizadas, en lugar de ser encarceladas, que los hombres.³ Como señalamos antes, las leyes en muchos países consideran que el estrés que implica el cuidado de un lactante es un factor mitigador en la sentencia de quienes cometen infanticidio. Estas leyes sólo se aplican a las mujeres. Sin embargo, la investigación indica que los padres también pueden presentar exacerbaciones de síntomas psiquiátricos relacionados con el estrés en el período posparto.^{33,34} Al parecer los padres, cuando son sentenciados por sus crímenes, reciben penas más graves que las madres.^{3,28,29} Un estudio indicó que, incluso cuando se descarta la mayor violencia asociada con el filicidio paterno, los padres aun eran juzgados más duramente.²⁸

Prevención

Aquellos que intentan prevenir el filicidio materno enfrentan algunos problemas. Primariamente, no existe ningún perfil único de mujer en riesgo de matar a sus hijos. Si bien se han identificado algunas características, ninguna es específica y muchas se observan comúnmente en distintas poblaciones de pacientes. Además, es posible que estas mujeres no se presenten para la asistencia clínica o psiquiátrica, situación que es muy frecuente en el caso del neonaticidio.

Cuando estas mujeres son vistas por profesionales de la medicina, el malestar generado por el tema puede impedir que el médico indague específicamente los pensamientos filicidas.³⁵ La investigación indica que otros síntomas psiquiátricos pueden predisponer a las mujeres a tener una ideación y un comportamiento filicida. Un estudio observó que el 41% de las mujeres depresivas ($n = 100$) con hijos de menos de 3 años de edad tenían pensamientos de dañarlos. Las mujeres con depresión psicótica mostraban más este tipo de pensamientos, y el 5% de las mujeres depresivas habían actuado en base a sus pensamientos al dañar a sus hijos.³⁶ Además, un estudio de mujeres indias con enfermedad mental grave indicó que la depresión y la psicosis eran elementos de predicción de la ideación infanticida, mientras que las ideas psicóticas acerca del lactante predecían el comportamiento infanticida.³⁷ Los prestadores de asistencia de la salud pueden subestimar estos riesgos, pero es posible aun que los médicos que asisten a mujeres que consideran el filicidio tengan oportunidad de intervenir.

Mientras se entrevista a las madres que se presentan con ideación suicida, es particularmente importante indagar específicamente sobre los planes acerca de sus hijos.³⁰ Es posible interrogar directamente a las madres si creen que sus hijos podrán vivir sin ellas.³⁵ Es posible entonces que algunas mujeres digan voluntariamente que planean llevarse a sus hijos con ellas ya que sería demasiado terrible abandonarlos en el mundo cruel solos. Puede ser difícil para una madre reconocer los pensamientos de dañar a sus hijos, y algunas formas de facilitar la conversación pueden incluir indagar acerca del estrés que significa ser padre o sobre las técnicas de disciplina. Otro método puede involucrar preguntar a la madre su opinión sobre casos bien conocidos de filicidio.³⁸

Cuando se entrevista a una mujer embarazada, puede ser útil obtener una idea general de sus pensamientos relativos al embarazo y luego interrogar más específicamente acerca de los planes tomados en la preparación para la llegada del niño. Con estas líneas de interrogación se pueden descubrir los sentimientos de ambivalencia, enojo o resentimiento de la madre. En ocasiones, la madre puede incluso poner de manifiesto algunos pensamientos psicóticos acerca del niño. Antes y después del nacimiento, la presencia de psicosis requiere una evaluación psiquiátrica completa con un umbral bajo para el ingreso. Algunos síntomas psicóticos incluyen ideas delirantes acerca de la salud del niño, el potencial de sufrir o el riesgo de estar en un peligro inminente. Otras razones para la evaluación y la hospitalización pueden incluir el miedo que tiene una madre depresiva de dañar a su hijo o la hostilidad hacia el hijo favorito de la pareja odiada.^{39,40}

El nacimiento de un hijo, incluso en las mejores circunstancias, puede ser muy tensionante. Las madres recientes cuyas situaciones se ven complicadas por los niveles hormonales fluctuantes y a menudo por el sueño interrumpido, pueden sentir que no han podido cumplir las expectativas sociales de su deber materno. Estas madres pueden

tener dificultad en admitir el problema del estado de ánimo o los sentimientos de inadecuación y de estar abrumadas luego del nacimiento de sus hijos. El diagnóstico de enfermedad psiquiátrica posparto se hace más difícil por la falta de criterios apropiados,⁴¹ que pueden aplicarse sólo si los síntomas se presentan en el período de cuatro semanas que siguen al parto, de acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico (DSM-IV-TR).⁴²

La Escala de Depresión Posnatal de Edimburgo es una escala breve de 10 ítem ideada para evaluar la depresión posparto en las mujeres.^{43,44} Puede ser un auxiliar útil para valorar rápidamente la depresión posparto. Es importante estar alerta ante el riesgo de recidiva o depresión posparto después de los embarazos futuros, lo que puede ocurrir en el 40% de las mujeres.⁴⁵ Incluso las madres sin enfermedad mental posparto pueden experimentar pensamientos de dañar a sus hijos. Un estudio (n = 23) demostró que casi el 75% de las madres que tienen lactantes con dolores cólicos presentaban "fantasías agresivas explícitas" hacia sus hijos.⁴⁶ Un error fácil de cometer en la evaluación de estas mujeres es asumir que las buenas madres son incapaces de tener pensamientos o tendencias filicidas.¹⁸

Conclusión

El filicidio materno es una tragedia que puede ocurrir en distintas circunstancias. No existe ninguna característica definitoria que indique qué madres son capaces de cometer estos actos. Sin embargo, algunas tendencias se hacen evidentes después de revisar la literatura existente. La presencia de estresantes evolutivos y psicosociales importantes parece aumentar el riesgo de actividad filicida en las mujeres. Además, las madres que cometen filicidio lo hacen con métodos que difieren de sus análogos de sexo masculino. Es menos probable que las mujeres se suiciden o que maten a otras personas importantes luego de sus actos filicidas cuando se las compara con los hombres.

Afortunadamente, existen algunos pasos que los médicos pueden tomar para impedir el filicidio. Cuando las mujeres acceden a la asistencia médica, ya sea a través de visitas prenatales o posnatales o de la asistencia primaria de sus hijos, se puede evaluar el estado de ánimo y el proceso de pensamiento de la madre para detectar depresión o psicosis. Es importante mantener un umbral más bajo para la derivación a la evaluación psiquiátrica y la hospitalización psiquiátrica potencial cuando una madre parece correr un riesgo elevado de filicidio.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.sicisalud.com

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

Bibliografía

- Resnick PJ. Murder of the newborn: a psychiatric review of neonaticide. *Am J Psychiatry* 126(10):1414-20, 1970.
- Finkelhor D. The homicides of children and youth: a developmental perspective. In: Kantor GK, Jasinski JL, editors. *Out of the darkness: Contemporary perspectives on family violence*. Thousand Oaks, CA: Sage Publications, 1997.
- Resnick PJ. Child murder by parents: a psychiatric review of filicide. *Am J Psychiatry* 126(3):325-34, 1969.
- Moseley KL. The history of infanticide in western society. *Issues Law Med* 1(5):345-61, 1986.
- Montag BA, Montag TW. Infanticide: a historical perspective. *Minn Med* 62(5):368-72, 1979.
- Mody CR. *An essay on female infanticide*. Bombay: Education Society's Press 1849.
- Wrightson K. Infanticide in earlier seventeenth century England. *Local Popul Stud* 15:10-22, 1971.
- Palermo GB. Murderous parents. *Int J Offender Ther Comp Criminol* 46(2):123-43, 2002.
- Hopwood FS. Child murder and insanity. *J Ment Sci* 73:95-108, 1927.
- Spinelli MG. Infanticide: contrasting views. *Arch Womens Ment Health* 8(1):15-24, 2005.
- Friedman SH, Resnick PJ. Child murder by mothers: Prevention and patterns. *World Psychiatry* 6:137-41, 2007.
- Daly M, Wilson M. *Homicide*. New York, New York: Hawthorne, 1988.
- Stone MH, Steinmeyer E, Dreher J, Krischer M. Infanticide in female forensic patients: the view from the evolutionary standpoint. *J Psychiatr Pract* 11(1):35-45, 2005.
- McKee GR, Shea SJ. Maternal filicide: a cross-national comparison. *J Clin Psychol* 54(5):679-87, 1998.
- Friedman SH, Horwitz SM, Resnick PJ. Child murder by mothers: a critical analysis of the current state of knowledge and a research agenda. *Am J Psychiatry* 162(9):1578-87, 2005.
- Crimmins S, Langley S, Brownstein HH, Spunt BJ. Convicted women who have killed children: a self-psychology perspective. *J Interpers Violence* 12(1):49-69, 1997.
- Friedman SH, Hrouda DR, Holden CE, Noffsinger

- SG, Resnick PJ. Child murder committed by severely mentally ill mothers: an examination of mothers found not guilty by reason of insanity. 2005 Honorable Mention/Richard Rosner Award for the best paper by a fellow in forensic psychiatry or forensic psychology. *Journal of Forensic Science* 50(6):1466-71, 2005.
- Stanton J, Simpson A, Woudes T. A qualitative study of filicide by mentally ill mothers. *Child Abuse Negl* 24(11):1451-60, 2000.
- Stanton J, Simpson AI. The aftermath: aspects of recovery described by perpetrators of maternal filicide committed in the context of severe mental illness. *Behav Sci Law* 24(1):103-12, 2006.
- Herman-Giddens ME, Smith JB, Mittal M, Carlson M, Butts JD. Newborns killed or left to die by a parent: a population-based study. *JAMA* 289(11):1425-9, 2003.
- Mendlowicz MV, Rapaport MH, Mecler K, Golshan S, Moraes TM. A case-control study on the socio-demographic characteristics of 53 neonaticidal mothers. *Int J Law Psychiatry* 21(2):209-19, 1998.
- Putkonen H, Weizmann-Henelius G, Collander J, Santtila P, Eronen M. Neonaticides may be more preventable and heterogeneous than previously thought - neonaticides in Finland 1980-2000. *Arch Womens Ment Health* 10(1):15-23, 2007.
- Spinelli MG. A systematic investigation of 16 cases of neonaticide. *Am J Psychiatry* 158(5):811-3, 2001.
- Saunders E. Neonaticides following «secret» pregnancies: seven case reports. *Public Health Rep* 104(4):368-72, 1989.
- Rodenburg M. Child murder by depressed parents. *Can Psychiatr Assoc J* 16(1):41-8, 1971.
- Fox JA. *Uniform Crime Reports [United States]: Supplementary Homicide Reports, 1976-1994* [computer file]. ICPRS version. Boston: Northeastern University, College of Criminal Justice [producer]. Ann Arbor, MI: Inter-university Consortium for Political and Social Research [distributor], 1996.
- Goetting A. When parents kill young children: Detroit 1982-1986. *J Fam Violence* 3:339-46, 1988.
- Marks MN, Kumar R. Infanticide in England and Wales. *Med Sci Law* 33(4):329-39, 1993.
- Marks MN, Kumar R. Infanticide in Scotland. *Med Sci Law* 36(4):299-305, 1996.
- Friedman SH, Hrouda DR, Holden CE, Noffsinger

- SG, Resnick PJ. Filicide-suicide: common factors in parents who kill their children and themselves. *J Am Acad Psychiatry Law* 33(4):496-504, 2005.
- Wilson M, Daly M, Daniele A. Familicide: the killing of spouse and children. *Aggress Behav* 21:275-91, 2005.
- Wilczynski A. *Child Homicide*. London: Greenwich Medical Media Ltd, 1997.
- Ramchandani P, Stein A, Evans J, O'Connor TG, ALSPAC study team. Paternal depression in the postnatal period and child development: a prospective population study. *Lancet* 365(9478):2201-5, 2005.
- Leibenluft E. Women and bipolar disorder: an update. *Bull Menninger Clin* 64(1):5-17, 2000.
- Friedman SH, Resnick PJ. Mothers thinking of murder: Considerations for prevention. *Psychiatric Times* 23(10), 2006.
- Jennings KD, Ross S, Popper S, Elmore M. Thoughts of harming infants in depressed and nondepressed mothers. *J Affect Disord* 54:21-8, 1999.
- Chandra VS, Venkatasubramanian G, Thomas T. Infanticidal ideas and infanticidal behavior in Indian women with severe postpartum psychiatric disorders. *J Nerv Ment Dis* 190:475-61, 2002.
- Friedman SH, Sorrentino RM, Stankowski JE, Holden CE, Resnick PJ. Psychiatrists' knowledge about maternal filicidal thoughts. *Comp Psychiatry* 2008 (in press).
- Guileyardo JM, Prahlow JA, Barnard JJ. Familial filicide and filicide classification. *Am J Forensic Med Pathol* 20:286-92, 1999.
- Holden CE, Burland AS, Lemmen CA. *Insanity and filicide: women who murder their children*. New Dir Ment Health Serv 69:25-34, 1996.
- Spinelli MG. Maternal infanticide associated with mental illness: prevention and the promise of saved lives. *Am J Psychiatry* 161:1548-57, 2004.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th edition, text revision). Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2000.
- Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry* 150:782-6, 1987.

Evaluación de los resultados de la dacriocistorrinostomía endoscópica potenciada

Powered endoscopic dacrocystorhinostomy



Peter-John Wormald, Columnista Experto de SIIC
Chair of Otolaryngology H&NS, The Queen Elizabeth Hospital,
Department of Surgery-Otolaryngology Head and Neck Surgery,
Adelaide, Australia

Richard Douglas, MD, FRACS, FRACP, MRCP, Department of Surgery-
Otolaryngology Head and Neck Surgery, Adelaide University, Adelaide,
Australia

Abstract

Epiphora caused by obstruction of the nasolacrimal duct has traditionally been treated with an external dacrocystorhinostomy (DCR). Endonasal DCR can offer similarly high rate of long term duct patency without requiring an external nasal incision and without the disruption of the medial canthal ligament and subsequent effect that this may have on the lacrimal pump mechanism. This review describes the technique of powered endonasal DCR and summarises the results achieved with this technique.

Key words: endoscopic dacrocystorhinostomy, powered



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

Resumen

La epifora producida por obstrucción del conductor nasolagrimal ha sido tratada tradicionalmente con una dacriocistorrinostomía externa (DCR). La DCR endonasal puede ofrecer asimismo una tasa elevada de permeabilidad prolongada del conducto sin requerir una incisión nasal externa y sin interrupción del ligamento de canto medial y el efecto posterior que esto puede tener sobre el mecanismo de bomba lagrimal. Esta revisión describe la técnica de la DCR endonasal de alta potencia y resume los resultados logrados con esta técnica.

Palabras clave: dacriocistorrinostomía endoscópica, potenciada

Introducción

Desde su descripción original en 1989, la dacriocistorrinostomía (DCR) endoscópica se ha convertido en una técnica bien establecida en el tratamiento de la epifora producida por obstrucción del conducto nasolagrimal.¹ La principal ventaja que ofrece esta técnica es la tasa muy alta de éxitos y la ausencia de cicatriz externa. Suele asociarse con un malestar posoperatorio mínimo y si es necesario puede realizarse en forma bilateral como procedimiento en un solo día.

Selección de casos

Se plantea una forma ideal de tratar la epifora en un centro clínico combinado en el cual un oftalmólogo y un cirujano otorrinolaringológico evalúen juntos al paciente, de modo que los conocimientos de ambos se encuentren disponibles en los diferentes momentos de la evaluación. Se descartan otras causas de epifora como blefaritis y extropion y se evalúa la permeabilidad del sistema canalicular colocando una sonda en los canaliculos con una sonda lagrimal de Bowman o con la aguja de 25 gauge roma utilizada para bombear el sistema lagrimal. Un "obstáculo duro" en el progreso medial de la aguja sugiere que su punta ha tocado el hueso lagrimal, lo que indica que los canaliculos están permeables. Un "obstáculo blando" sugiere que existe obstrucción dentro de los canaliculos que impide el progreso de la aguja hasta el hueso lagrimal. Se inyecta solución salina en el sistema nasolagrimal a través de una aguja lagrimal de calibre 25 roma. La ausencia de reflujo confirma la permeabilidad. El grado de presión

necesario para lograr la penetración de solución salina en la nariz y el grado de reflujo a través de los otros canaliculos también proporciona información relativa al sistema lagrimal. La ausencia de reflujo con flujo libre de solución salina en la nariz y poca presión habitualmente indica un sistema permeable. Cuando se necesita una presión importante normalmente habrá reflujo proveniente de otro canaliculo que indica la obstrucción de un conducto nasolagrimal. El reflujo proveniente de un canaliculo que es inyectado habitualmente indica obstrucción de ese canaliculo o del canaliculo común.

Además se realiza la endoscopia nasal y se inspecciona el tabique y la cavidad nasal. Si el tabique compromete el acceso a la región del saco lagrimal entonces se obtiene el consentimiento para realizar la septoplastia. Se investiga la coexistencia de patología nasal si es necesario (la cirugía endoscópica del seno puede realizarse al mismo tiempo que la DCR cuando está indicada).

Si la colocación de la sonda y la aplicación de la pera de goma confirman una obstrucción del conducto nasolagrimal, no es necesaria ninguna otra investigación. Sin embargo, si el sistema es permeable al colocar la pera de goma o si existen dudas sobre la obstrucción del canaliculo, entonces se obtiene un dacriocistograma y una centellografía lagrimal. En algunos casos el dacriocistograma puede mostrar un sistema nasolagrimal permeable, pero debido a que el colorante es inyectado bajo presión suprafisiológica las obstrucciones parciales pueden ser superadas con esta presión. Si el centellograma lagrimal muestra ausencia de penetración del radioisótopo en la cavidad nasal se presenta una obstrucción nasolagrimal funcional. Se cree que estos casos de obstrucción funcional, que explican alrededor de un tercio de los pacientes con disfunción nasolagrimal son el resultado de una combinación de la falla del mecanismo de bomba lagrimal o de la obstrucción parcial del sistema nasolagrimal.² Aun-

Recepción: 16/3/2007 - Aprobación: 29/4/2008

Primera edición, www.sicisalud.com: 23/5/2008

Enviar correspondencia a: Peter-John Wormald, The Queen Elizabeth Hospital
Department of Surgery-Otolaryngology Head and Neck Surgery, 28 Woodville Road,
SA 5011, Woodville, Australia
peterj.wormald@adelaide.edu.au

que la DCR aun sigue siendo beneficiosa en estos pacientes, debe informárseles que si bien sus síntomas pueden mejorar, los problemas continuos con la bomba lagrimal pueden conducir a síntomas persistentes.

Procedimiento

Desde su descripción inicial la técnica de la DCR endoscópica ha sufrido muchas modificaciones.³ La introducción de trépanos nasales de alta potencia ha permitido una exposición muy amplia del saco, lo que posibilita la aposición del saco con la mucosa nasal y reduce así la posibilidad de estenosis posoperatoria.

La DCR endoscópica puede realizarse bajo condiciones de anestesia local o general. Nosotros preferimos una anestesia general inducida y mantenida mediante infusiones de propofol y remifentanilo. Estas medicaciones inducen hipotensión leve y bradicardia relativa sin producir tanta vasodilatación como los agentes inhalatorios, lo que mejora significativamente la calidad del campo quirúrgico.⁴

Se prepara la mucosa nasal colocando lentinillas embebidas en cocaína y adrenalina. Si es necesario para lograr una vista sin restricciones de la pared nasal lateral, se realiza luego una septoplastia endoscópica. El resto del procedimiento se lleva a cabo con un endoscopio en ángulo de 30°. Se infiltra la pared nasal lateral con lidocaína y adrenalina y se levanta un colgajo de mucosa de base posterior con una hoja de bisturí número 15. La incisión del colgajo comienza alrededor de 10 mm por encima de la región axilar del cornete medio, se progresa hacia adelante en paralelo al piso de la nariz aproximadamente 10 mm por delante de la región axilar y después se describe un ángulo vertical hacia abajo por la apófisis frontal del maxilar. La rama inferior se encuentra horizontal hacia atrás hacia la apófisis unciniforme aproximadamente al nivel del tercio inferior y los dos tercios superiores del cornete medio (Figura 1). Se utiliza un elevador de aspiración de Freer para levantar el colgajo, lo que expone parte de la apófisis frontal del maxilar y el hueso lagrimal. Después se utiliza un bisturí redondo de un equipo de oído para disecar el hueso lagrimal del saco nasolagrimal. Se utiliza la rama distal del sacabocado de Hajek-Koeffler para alejar el saco lagrimal de la apófisis frontal del maxilar y se retira este hueso teniendo cuidado en no atrapar el saco. Se extirpa tanto de la apófisis frontal como sea posible con el sacabocado. El hueso es más grueso hacia arriba, lo que requiere el uso de un trépano para DCR con punta romboidal de 2.5 mm (Medtronic ENT, Jacksonville, EE.UU.). Se perfora el hueso de la región axilar, lo que expone la cara anterior y superior del saco hasta que se alcanza la incisión mucosa superior (alrededor de 8 a 10 mm por encima de la inserción anterior del cornete medio). La extirpación de este

hueso también conduce a la exposición de la mucosa celular del *agger nasi* por dentro de la región superior y posterior del conducto lagrimal (Figura 2).

Una vez que el saco se encuentra suficientemente expuesto se coloca la cánula en el canaliculo inferior con una sonda lagrimal. La punta de la sonda eleva la pared medial del saco. Se efectúa después una incisión en la pared elevada longitudinalmente con un bisturí con punta de arpón para DCR (Medtronic ENT, Jacksonville, EE.UU.) (Figura 3). Se utiliza un bisturí hoz de DCR para hacer un corte horizontal en el colgajo anterior en la parte superior e inferior que permite separar el colgajo hacia la apófisis frontal del maxilar. Se utilizan microtijeras para oído de hoja recta para efectuar cortes similares en el colgajo mucoso posterior y en la parte superior e inferior del colgajo que permite rotar este colgajo hacia atrás, lo que marsupializa así el saco en la pared lateral nasal. Este procedimiento tiene dos objetivos principales. El primero es exponer totalmente el saco lagrimal y después marsupializarlo en la pared nasal lateral. El segundo es, donde sea posible, permitir que la mucosa nasal y lagrimal estén en aposición una con otra, lo que minimiza así la formación de tejido de granulación y limita por lo tanto la posibilidad de formación de un tejido cicatricial y la falla de la DCR. Para lograr esta aproximación mucosa a mucosa se recorta el colgajo mucoso original que se levantó con una pinza cortante pediátrica de Blacksley (Medtronic ENT, Jacksonville, EE.UU.) de modo que se forma un colgajo superior e inferior que se aparean con el hueso expuesto por encima y por debajo del saco y se logra así esta aposición de mucosa a mucosa (Figura 4). Se forma un brazo superior e inferior a partir del colgajo de mucosa nasal mediante una pinza cortante pediátrica de Lusk. Una vez que se colocan estos colgajos por encima y por debajo del conducto lagrimal abierto se debe lograr esta aposición de mucosa a mucosa por lo menos arriba, por detrás y por debajo. A menudo hay un trozo de hueso expuesto por delante ya que el colgajo enrollado hacia adelante rara vez alcanza la incisión mucosa anterior. Se pasan a través de los canaliculos superiores e inferiores tubos de silastic O'Donohue (BD Vistec, Bidford-Upon-Avon, Reino Unido) hacia la nariz y luego se extraen a través de la fosa nasal. Se desliza la tubuladura de silastic (4 mm de diámetro y alrededor de 10 mm de longitud) sobre los tubos para que actúe como espaciadora antes de colocar los clips de Ligar por detrás de este espaciador. Se debe tirar de un asa en la región del canto medial antes de la aplicación de los clips para asegurar que el asa de silastic no esté demasiado ajustada ya que perforará los puntos lagrimales en caso contrario. Se pasa un pequeño trozo ovalado de Gelfoam (Farmacia y Upjohn, Kalamazoo, EE.UU.) sobre el tubo de silastic para ligarlo dentro del saco. Este empaquetado asegura que los colgajos del saco estén planos y bien opuestos en los bordes de la mucosa nasal. A continuación se dividen los tubos en la nariz (Figura 5).

Cuidados posoperatorios

En general, los pacientes son dados de alta el mismo día de la cirugía. Reciben un antibiótico de amplio espectro durante cinco días y se aplican gotas

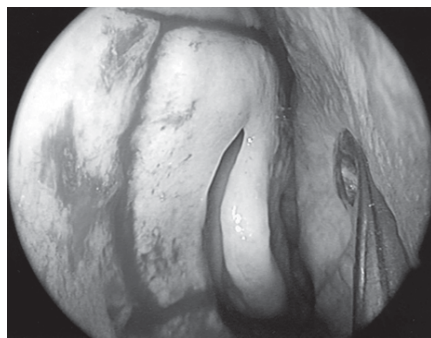


Figura 1. Cavidad nasal derecha, con incisiones para la elevación del colgajo de mucosa nasal por encima y por delante del cornete medio.



Figura 2. Se expuso la mitad inferior del saco lagrimal y se utiliza el trépano romboidal de DCR (Medtronic ENT, Jacksonville, EE.UU.) para extraer el hueso por encima de la mitad superior del saco.

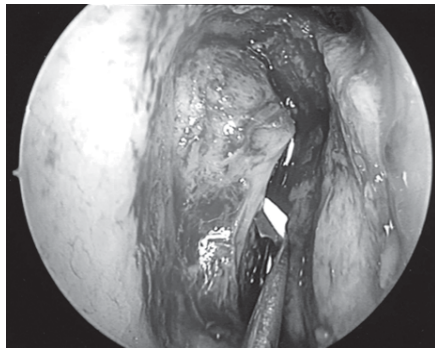


Figura 3. Ahora el saco lagrimal se encuentra completamente expuesto y se puede observar la sonda de Bowman que eleva la pared medial del saco. El bisturí con punta de arpón de DCR comenzó la incisión vertical para abrir el saco.

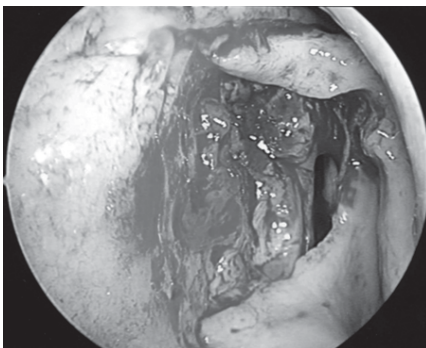


Figura 4. Se cortan los colgajos mucosos nasales superior e inferior y se aproxima la mucosa de la cavidad nasal hasta los bordes superior, posterior e inferior del saco lagrimal.

oculares de cloramfenicol dos veces al día durante tres semanas. Se utilizan duchas nasales de solución salina durante las dos primeras semanas.

Se cortan y extraen los tubos de O'Donoghue a las tres a cuatro semanas. Se confirma la permeabilidad del conducto nasolagrimal colocando colorante de fluoresceína en el saco conjuntival y observando su evacuación en la cavidad nasal con un endoscopio.

Tasas de éxito

Una DCR exitosa ha sido definida como un paciente asintomático con un *ostium* lagrimal permeable y cicatri-

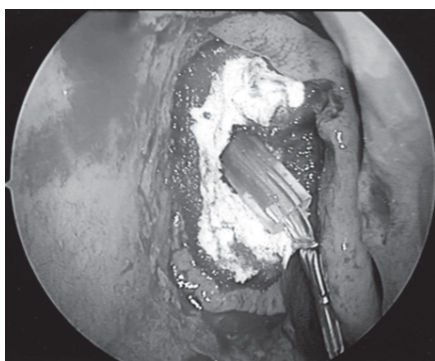


Figura 5. Se colocan tubos de O'Donoghue con un espaciador (tubuladura de silástico de 4 mm) y clips de ligar para completar al asa y evitar el desplazamiento del tubo. Se coloca gelfoam dentro del saco para mantener los colgajos enrollados hacia fuera y en aposición con la mucosa nasal.

zado con flujo libre de fluoresceína desde las conjuntivas hasta la nariz. Estos criterios son más estrictos que la mayoría de los utilizados en la literatura ya que el éxito requiere tanto un paciente asintomático como una operación exitosa desde el punto de vista anatómico. Con estos criterios se ha logrado una tasa de éxito del 97% en la obstrucción anatómica y del 84% en la obstrucción funcional.² La mayoría de los pacientes que presentan una obstrucción funcio-

nal y que aún presentan síntomas comunicaron una mejora pronunciada de estos síntomas.

Recientemente se informó estabilidad del tamaño del *ostium* nasal en los 12 primeros meses posteriores al uso de la técnica descrita antes.⁵ Hubo una reducción pequeña pero importante del tamaño después de las cuatro primeras semanas, pero las dimensiones del *ostium* permanecieron estables durante los 11 meses de observación posteriores.

Se comunicaron tasas de permeabilidad cercanas al 90% en una serie pediátrica.⁶ Se informó que una DCR endoscópica de revisión tiene éxito en el 75% de los pacientes, similar a los resultados logrados con la DCR externa de revisión.⁷

La principal ventaja de la DCR endoscópica es la ausencia de cicatriz nasal externa. Aunque es posible que una cicatriz nasal no sea problemática en los pacientes muy ancianos,⁸ su ausencia es muy valorada por los pacientes más jóvenes.

Conclusiones

La DCR endoscópica se ha convertido en una técnica bien establecida para el tratamiento de la obstrucción anatómica o funcional del conducto nasolagrimal, lo que también es aplicable a los casos de revisión y pediátricos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siicalud.com

P. J. Wormald recibe regalías de Medtronic ENT por el diseño de instrumentos quirúrgicos.

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

Bibliografía

1. McDonogh M. Endoscopic transnasal dacryocystorhinostomy. Results in 21 patients. *S Afr J Surg* 30:107-10, 1992.
2. Wormald PJ, Tsirbas A. Investigation and endoscopic treatment for functional and anatomical obstruction of the nasolacrimal duct system. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 29:352-6, 2001.
3. Wormald PJ. Powered endonasal dacryocystor-

hinostomy. *Laryngoscope* 112:69-71, 2002.

4. Wormald, PJ, Van Renen G, Perks J, Jones JA, Langton-Hewer CD. The effect of total intravenous anaesthesia compared with inhalational anaesthesia on the surgical field during endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 19:514-20, 2005.
5. Mann, BS, Wormald, PJ. Endoscopic assessment of the dacryocystorhinostomy ostium after endoscopic surgery. *Laryngoscope* 116:1172-4, 2006.

6. Vanderveen DK, Jones DT, Tan H, Petersen RA. Endoscopic dacryocystorhinostomy in children. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus* 5:143-7, 2001.
7. Tsirbas A, Davis G, Wormald PJ. Revision dacryocystorhinostomy: a comparison of endoscopic and external techniques. *Am J Rhinol* 19:322-5, 2005.
8. Sharma V, Martin PA, Bengler R, et al. Evaluation of the cosmetic significance of external dacryocystorhinostomy scars. *Am J Ophthalmol* 140:359-62, 2005.

Aportes útiles para el tratamiento adecuado de la hipertensión arterial

Experience at a hypertension unit. Contributions to clinical practice



Blas Gil Extremera, Columnista Experto de SIIC
 Prof. Jefe de Servicio de Medicina Interna, Unidad de Hipertensión y Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario "San Cecilio", Granada, España

Abstract

The results of our 18 years of clinical experience at the Hypertension Unit of "San Cecilio" University Hospital of Granada showed that the following aspects must be considered in the daily clinical practice of hypertension: 1) The great importance of a correct blood pressure measurement, by avoiding the "rounding off", taking 3 consecutive readings, and considering the mean value of the second and third measurements. 2) To use carefully the notion known as "white-coat hypertension" by regular monitoring of blood pressure and the use of ABPM (ambulatory blood pressure monitoring), which finally reveals the real hypertension in many subjects. 3) The fact of taking blood pressure values lower than 130/80 mmHg as normal values. 4) The high frequency of risk factors such as obesity, diabetes mellitus, hyperuricemia, smoking, associated with recently diagnosed hypertension. 5) The importance of treating combined hyperlipemia (increased cholesterol and triglycerides levels) in hypertensive patients, and the significant medical advance of the development of a new molecule ezetimibe. 6) In many occasions, the need for a more aggressive treatment of hypertension is required, such as the use of higher doses and higher number of drugs, new strategies, new drugs, etc., to avoid severe complications induced by dyslipemia.

Key words: hypertension, treatment, risk factors



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

Los hallazgos que aquí se presentan son el fruto de la actividad ininterrumpida, clínica, investigadora y docente de esta Unidad de Hipertensión y Lípidos que inició su andadura el 1 de marzo de 1990. Son pues, dieciocho años de dedicación a una patología tan apasionante como la hipertensión y los problemas que la acompañan, que ha favorecido una experiencia propia contrastable con la literatura vernácula y foránea *ad hoc*.^{1,2}

Los miles de pacientes atendidos en tan largo período de tiempo, la hipertensión en sus distintas variantes (esencial, refractaria, sistólica aislada, secundaria, en el embarazo, en el posparto, en la menopausia) y los factores de riesgo que la acompañan (sobrepeso, obesidad, diabetes, dislipidemia, tabaquismo, hiperuricemia, intolerancia hidrocarbonada, insuficiencia renal, etc.); así como el ha-

Resumen

De la experiencia adquirida a través de la Unidad de Hipertensión, Hospital Universitario "San Cecilio" de Granada, y después de 18 años de labor ininterrumpida, son varios los "hechos" a destacar: 1) La trascendencia de la correcta toma de la presión arterial, huyendo del "redondeo" y realizando tres tomas consecutivas para tomar el valor medio de las dos últimas; 2) emplear con cautela el concepto de hipertensión de "bata blanca", el seguimiento continuado de estos casos y el empleo de la monitorización ambulatoria de la presión arterial revelan que muchos son hipertensos; 3) utilizar como valores de normalidad los inferiores a 130/80 mm Hg; 4) la alta frecuencia de factores de riesgo (obesidad, diabetes, hiperuricemia, tabaquismo, etc.) que acompañan la hipertensión de reciente diagnóstico; 5) la importancia de tratar la hiperlipidemia mixta (aumento de colesterol y de triglicéridos) en los pacientes hipertensos, y el avance que ha significado la incorporación de una nueva molécula -ezetimibe- y, 6) la necesidad de tratar en muchos casos en forma intensa (dosis elevadas, mayor número de fármacos, nuevas estrategias, nuevos fármacos, etc.) para evitar las graves complicaciones derivadas de la dislipidemia.

Palabras clave: hipertensión, tratamiento, factores de riesgo

ber participado en más de un centenar de ensayos clínicos multicéntricos (SYST-EUR, HYVET, CONVINCENCE, VALUE, ONTARGET, TRANSCEND, por sólo citar algunos) nos permite una amplia visión objetiva de la enfermedad hipertensiva y las consecuencias deletéreas no siempre expresadas en la bibliografía al respecto.

Con un criterio ecléctico y de utilidad a la práctica diaria, enumero a continuación algunos de los hallazgos contrastados en la experiencia personal.

Toma de la presión arterial

El registro correcto de la presión arterial es condición *sine qua non* para establecer el diagnóstico preciso y establecer el adecuado control del paciente. Son errores habituales la tendencia al "redondeo" con el uso de esfigmomanómetros de mercurio o aneroides y el realizar una toma única en lugar de tres consecutivas para establecer el valor real según el cálculo medio de los dos últimos registros. Con el sencillo empleo de los aparatos automáticos se evitan estos errores numéricos y se consigue la mayor

precisión, que impediría considerar a individuos hipertensos como normales y viceversa.

Por otro lado, merece especial atención la denominada hipertensión de "bata blanca", término de acuñación lejana, pero de amplio predicamento actual. En nuestra experiencia, los casos con elevaciones tensionales transitorias en presencia del médico o en el entorno sanitario – hospital, clínica o consulta– catalogados con este diagnóstico merecen, sin embargo, un detenido estudio. Con ligereza a estos casos no se les presta la debida atención clínica. Pues hemos comprobado reiteradamente que tras un seguimiento prolongado y registro mediante "monitorización ambulatoria de la presión arterial" (MAPA) muchos pacientes presentan, inequívocamente, hipertensión establecida. Es por tanto, prudente y oportuno emplear con ciertas reservas el término "hipertensión de bata blanca", ya que los hechos suelen indicar que nos encontramos ante individuos realmente hipertensos.

Antigüedad de la hipertensión

Asunto importante es conocer el momento de inicio del proceso cardiovascular. Además, muchas personas que presentan cifras alrededor de 140/90 mm Hg no son consideradas enfermas; o bien, los valores son tenidos como "normales para su edad". Se trata de errores habituales que explican el elevado número de individuos que permanezcan sin ser considerados hipertensos y, obviamente, sin tratamiento alguno. Por otro lado, suele ocurrir que presenten algún otro factor de riesgo añadido (tabaquismo, obesidad, vida sedentaria, hipercolesterolemia, etc.), situación que muestra la alta incidencia de episodios, letales o no –cardiopatía isquémica, o ictus cerebrovascular– en un amplio sector de la población presuntamente "sana".^{3,4} La hipertensión "no tratada" o considerada "benigna", empleando la terminología del pasado, suele mostrar, en nuestra experiencia, otra complicación que con frecuencia pasa ignorada: –intolerancia hidrocarbonada o diabetes–. Venimos observando cómo jóvenes hipertensos, *ex novo*, debutan con signos deletéreos de la enfermedad (hipertrofia ventricular izquierda, hiperuricemia, microalbuminuria, hiperglucemia, hiperlipidemia o incipiente lesión retiniana). Esto es fruto, obviamente, de una hipertensión "oculta" de la que se desconoce la antigüedad, pero que insidiosa y paulatinamente va lesionando órganos diana, y alterando el metabolismo hidrocarbonado y lipídico. Atendemos con frecuencia pacientes de 30 a 40 años diagnosticados en fechas "recientes": por ejemplo, una revisión médica con motivo de obtener el permiso de conducir o en un "chequeo" profesional y, sin embargo, al practicar un estudio completo y minucioso se observan lesiones viscerales incipientes o incluso avanzadas. Verosíblemente, estos casos son hipertensos desde una o dos décadas atrás habiendo pasado ignorados para el médico y para el paciente durante ese tiempo.

Factores acompañantes

Es sabido que la hipertensión suele asociarse con diversos factores de riesgo, que obligan a una visión y consideración global de cada caso; por este motivo debe ofrecerse una atención global, integral al paciente.⁵ En nuestra experiencia, la diabetes tipo 2 (DBT2) no diagnosticada con anterioridad a la hipertensión alcanza el 7.9% de incidencia, y la intolerancia hidrocarbonada (IHC) el 23.3%. Estos hechos demuestran, una vez más, cómo los hipertensos con DBT2 presentan mayor riesgo cardiovascular que los normoglucémicos y los "intolerantes" hidrocarbonados, respectivamente.⁶

Hipertensión, ronquido y SAOS

La relación patogenética entre hipertensión, sobrepeso/obesidad, ronquido y síndrome de apnea del sueño (SAOS) constituye un asunto de relevancia clínica por las consecuencias nocivas que estos factores implican. El tratamiento incluye inexcusablemente la pérdida de peso, abstinencia de alcohol, de barbitúricos y de neurolépticos. El empleo de un dispositivo de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), y el apoyo ventilatorio durante el sueño son elementos terapéuticos importantes en estos casos.⁷⁻⁹

Hipertensión y senescencia

Durante mucho tiempo se ha tenido como cierta e inevitable la relación causa-efecto sobre edad e hipertensión; de forma que el aumento de las cifras tensionales hasta valores patológicos (> 130/80 mm Hg) sería la consecuencia inexorable del paso del tiempo. Semejante mito ha perpetuado la idea mantenida por facultativos de reconocido prestigio de que sería nocivo en el anciano disminuir la presión arterial por el peligro de provocar isquemia cerebral, cardíaca o de otros órganos. Para eliminar definitivamente este error ha sido necesaria la experiencia clínica contrastada, junto a grandes estudios –como SYST-EUR– para demostrar de forma inequívoca la bondad del tratamiento del anciano hipertenso, frente a la actitud nihilista, para aumentar la supervivencia, disminuir la morbilidad y la aparición de demencia en estos pacientes.¹⁰⁻¹³ Este importante estudio, SYST-EUR, de diez años de duración, junto con el HYVET (*Hypertension in the very elderly trial*), han revelado que las cifras de normalidad deben ser en todo punto similares a las de la población general. Por tanto, las "valetudinarias" ideas de admitir valores de presión arterial "según la edad" deben quedar arrinconadas para siempre. Igualmente, el mito arraigado de hipertensión "nerviosa" y otros conceptos similares deben quedar, a la vista del conocimiento actual, relegados al olvido.

Por otro lado, conviene insistir en el grado de control de la hipertensión en el mundo occidental; diversas sociedades científicas, promueven valores del 20 al 25% tomando como referencia una presión < 140/90 mm Hg y porcentajes netamente inferiores si el objetivo, como debiera ser, es < 130/80 mm Hg. Las causas de no alcanzar este último objetivo, realmente importante, son, entre otras, la infratilización farmacoterápica por posología insuficiente, el empleo de monoterapia o de combinaciones inadecuadas, por ejemplo. En nuestra Unidad, el "seguimiento" continuado y con controles frecuentes de nuestros pacientes junto al empleo escalonado y progresivo de las dosis y del número de fármacos nos permiten alcanzar cifras de control (< 130/80 mm Hg) que superan el 60%; resultados francamente positivos pero todavía lejanos del desiderátum, que es el alcanzar el 100%.

Hipertensión y dislipidemia

La presencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (hiperlipidemia mixta) es muy frecuente en el hipertenso. El aumento de la actividad física y las modificaciones en la dieta son las primeras recomendaciones a seguir. Sin embargo, la experiencia revela que estas medidas –por distintas razones– no se cumplen adecuadamente, lo que obliga al empleo de fármacos. Estudios previos y la experiencia clínica demostraron mejoría del perfil lipídico (descenso de la fracción LDL-colesterol, de triglicéridos, de colesterol total y de aumento del HDL-colesterol) en los pacientes que hacen tratamiento farmacológico de manera continuada. Pero, desafortunadamente, es frecuente su abandono por dos hechos puntuales: 1) la presencia de

Tabla 1. Actividad científica general de una Unidad de Hipertensión y del Servicio de Medicina Interna.*

Ensayos clínicos multicéntricos, internacionales	101
Publicaciones en revistas nacionales y extranjeras	364
Tesis doctorales	71
Monografías	16
Cursos monográficos impartidos	90
Pacientes atendidos	> 16 000

* Estos datos apoyan las afirmaciones expresadas en el texto.

efectos secundarios, especialmente musculares, debidos a las estatinas, y 2) tras conseguir la normalización de los parámetros lipídicos. En estos casos, unas veces a instancias del médico y otras *motu proprio* y pese a la relación ya conocida de riesgo vascular y dislipidemia (Tabla 2), el paciente deja de tomar la medicación. Es éste un error muy frecuente y, obviamente, los valores lipídicos vuelven a elevarse pasados unos meses de dejar la medicación. Para

Tabla 2. Relación entre edad, riesgo vascular y valores de colesterol total.

Edad	Riesgo moderado mg/dl	Riesgo alto mg/dl
20-29	> 200	> 220
30-39	> 220	> 240
> 40	> 240	> 260

dar respuesta al primer punto; es decir, pacientes que no se controlan con monoterapia o que presentan efectos secundarios a tener en cuenta, surgió el estudio liderado por Farnier, en el que nuestro grupo ha participado de manera muy activa en el reclutamiento de pacientes. Sus resultados demostraron que la coadministración de ezetimibe/simvastatina + fenofibrato mejora el perfil lipídico aterogénico de numerosos pacientes con hiperlipidemia mixta.¹⁴

Finalmente, se han producido notables avances en la clínica y el tratamiento de la hipertensión, pero queda todavía mucho por conocer: prevención, patogenia, farmacología e interrelaciones de la hipertensión con otras enfermedades. Es fundamental diagnosticar pronto y detectar las lesiones incipientes desde la infancia^{15,16} y prestar especial atención a la población anciana. Los beneficios del tratamiento son inequívocos cuando éste es correcto, temprano y mantenido en el tiempo como señalan los estudios antes citados.¹⁷⁻¹⁹ Por tanto, no cabe en este momento la autocomplacencia por las metas alcanzadas; pero tampoco el nihilismo terapéutico injustificado ante la enfermedad que representa la primera causa de morbimortalidad en el mundo occidental.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.salud.com

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

Bibliografía

- Gil Extremera B et al. 15º Aniversario Unidad de Hipertensión. Factores de riesgo cardiovascular. Hiperlipemia. Hipertensión Arterial. Ed. Planner Media, Madrid, 2005.
- Gil Extremera B, Maldonado Martín A, Soto Más JA, Cantero Hinojosa J, Ruiz Sancho A, Martín Salguero A, García Peñalver E. Nuestra experiencia de tres lustros en una Unidad de Hipertensión (1990-2005). Invest Clin 8:387-393, 2005.
- Gómez Leyva A, Gil Extremera B, Cantero Hinojosa J, Guzmán Reguerio G. Enfermedad cerebrovascular. Estudio de 433 casos de la provincia de Granada. An Med Intern (Mad) 5:327-332, 1988.
- Gil Extremera B. Hipertensión Arterial, 1997. Ed. Universidad de Granada; Granada 1997.
- Bulpitt CJ, Fletcher AE, Thijs L, Staessen JA, Antikainen R, Davidson C, Fagard R, Gil Extremera B. Symptoms reported by elderly patient with isolated systolic hypertension baseline data from the Syst-Eur Trial. Age Ageing 28:15-22, 1999.
- Gil Extremera B, Pérez Matos AJ, Maldonado Martín A. Intolerancia hidrogenocarbonada y diabetes tipo 2 «ex novo» en hipertensos. Riesgo Vasc 1:13-19, 2005.
- Cobo Martínez F, Gil Extremera B, Maldonado Martín A, Luna del Castillo JD, Muñoz Parra F, Huerfano Hernández F et al. Presión arterial nocturna y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial. Med Clin (Barc) 114:85-88, 2000.
- Gil Extremera B, Maldonado Martín A, Soto Más JA, Gómez Jiménez J. Hipertensión y síndrome de apnea del sueño. Hipertensión 19:321-326, 2002.
- Gil Extremera B, Gómez Jiménez FJ, Soto Más JA. Hipertensión refractaria. Obesidad y síndrome de apnea del sueño. Hipertensión 22:133-138, 2005.
- Thijs L, Celis H, Clement D, Gil Extremera B, Kawecka Jaszcz K, Mancia G et al. Conventional and ambulatory blood pressure measurement in older patients with isolated systolic hypertension: Second Report on the ABPM project in the Syst-Eur Trial. Blood Press Monit 1:95-103, 1996.
- Staessen JA, Thijs L, Fagard R, Birkenhäger WH, Aradidze G, Babeanu S, Gil Extremera B et al. Calcium channel blockade and cardiovascular prognosis in the European Trial on Isolated Systolic Hypertension. Hypertension 32:410-416, 1998.
- Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Barbarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil Extremera B et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. Lancet 352:1247-1251, 1998.
- Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Barbarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Fagard R, Gil Extremera B, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment. Arch Intern Med 162:2046-2052, 2002.
- Farnier M, Roth E, Gil Extremera B, Mendez GF, MacDonnell G, Hamlin C et al., for the Ezetimibe/Simvastatin + Fenofibrate Study Group. Am Heart J 153:e1-335 e8, 2007.
- Maldonado Martín A, García Matarín L, Gil Extremera B, Avivar Oyonarte C, García Grandes ME, Gil García F, et al. Blood pressure and urinary excretion of electrolyte in spanish schoolchildren. J Hum Hypertens 16:473-478, 2000.
- Maldonado Martín A, Rueda Illescas M, Gil Extremera B, Soriano Carrascosa L, Alonso Morales T, García Pérez F, et al. Endothelin and markers of renal damage in hypertensive patients of recent diagnosis. J Clin Hypertens 4:346-355, 2002.
- Bulpitt CJ, Fletcher A, Beckett NS, Coope J, Gil Extremera B, Forette F et al. Hypertension in the very Elderly Trial (HYVET). Protocol for the Main Trial. Drug and Aging 18:151-164, 2001.
- Bulpitt CJ, Beckett NS, Coope J, Dumitrascu DL, Gil Extremera B, Nachev C et al. Results of the pilot study for the hypertension in the very elderly trial. J Hypertens 21:2401-2409, 2003.
- Peters R, Beckett N, Nunes M, et al. A substudy protocol of the hypertension in the very elderly trial assessing cognitive decline and dementia incidence (HYVET-COG). An ongoing randomised, double-blind-placebo-controlled trial. Drug Ageing 23:83-92, 2006.

Utilidad de los anestésicos locales en anestesia regional

Local anesthetics for regional anesthesia: An update



Scott M. Croll, Columnista Experto de SIIC
Director, Residency Education, WRAMC and Associate Program Director, NCC Anesthesiology; WRAMC Walter Reed Army Medical Center, Department of Anesthesiology, Army Regional Anesthesia and Pain Management Initiative, Washington DC, EE.UU.

James V. Winkley, MD, Staff Anesthesiologist, Moore Regional Hospital, Pinehurst, EE.UU.

Lisa L. Bleckner, MD, Staff Anesthesiologist, Walter Reed Army Medical Center, Washington DC, EE.UU.

Chester C. Buckenmaier III, MD, Staff Anesthesiologist, Walter Reed Army Medical Center, Washington DC, EE.UU.

Abstract

Regional anesthesia in the 21st century, specifically peripheral nerve blocks (PNBs) and continuous peripheral nerve blocks (CPNBs), continues to enjoy unparalleled popularity. Despite this resurgence in popularity, the search for a new, longer-acting local anesthetic (LA) for injection with an improved safety profile remains an elusive and distant goal. A paucity of new local anesthetics has been developed for clinical use since the early 1970's. Efforts to improve the efficacy, duration, and safety of injected LAs include drug additives to LAs and new needle localization technology. Any cogent discussion of the common LAs used with regional anesthesia must include a thorough summary of LA toxicity to include prevention, detection, and treatment. A specific focus on the recent emergence of Intralipid as a treatment for local anesthetic-induced cardiac toxicity will ensue. This LA review will examine basic pharmacology, explore current trends in regional anesthesia practice, and describe recent developments in the clinical use of LA and additives.

Key words: local anesthetics, regional anesthesia, local anesthetic toxicity



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

El resurgimiento actual en popularidad de la anestesia regional, en particular la anestesia regional específica de las extremidades a través del bloqueo de nervios periféricos (BNP) y del bloqueo continuo de nervios periféricos (BCNP), ha conducido a la aparición de muchas técnicas y terapias farmacológicas nuevas. Aparte de las técnicas anestésicas del neuroeje (epidural y espinal) bien establecidas, el BNP y el BCNP están ganando amplia aceptación en la práctica anestésica clínica. Estas técnicas avanzadas ofrecen muchos beneficios sobre la anestesia tradicional, que consiste en anestesia general y opiáceos perioperatorios para controlar el dolor. Aparte de los evidentes efectos ahorradores de opiáceos de la anestesia regional avanzada, otros beneficios que confieren incluyen un control superior del dolor,¹ mejor satisfacción del paciente,² disminución de la respuesta de estrés a la cirugía,³ reducción de

Resumen

La anestesia regional en el siglo XXI, específicamente el bloqueo nervioso periférico y el bloqueo continuo de nervios periféricos, siguen gozando de una popularidad sin precedentes. A pesar de este resurgimiento de la popularidad, la investigación de un anestésico local nuevo y de acción más prolongada e inyectable con mejor perfil de seguridad sigue siendo un objetivo distante y difícil de lograr. Se han creado pocos anestésicos locales nuevos para uso clínico desde comienzos de la década de 1970. Los esfuerzos por mejorar la eficacia, la duración y la seguridad de los anestésicos locales inyectables incluyen aditivos y la nueva tecnología de localización de la aguja. Cualquier explicación convincente de los anestésicos locales de uso frecuente utilizados en la anestesia regional debe incluir un resumen detallado de la toxicidad de los anestésicos locales que incluya prevención, detección y tratamiento. Se plantea un enfoque específico sobre la aparición reciente de intralipid como tratamiento de la cardiotoxicidad inducida por anestésicos locales. Esta revisión de los anestésicos locales examinará la farmacología básica, explorará las tendencias actuales en la práctica de la anestesia regional y describirá los adelantos recientes en el uso clínico de los anestésicos locales y sus aditivos.

Palabras clave: anestésicos locales, anestesia regional, toxicidad de los anestésicos locales

la pérdida de sangre operatoria y posoperatoria,^{3,4} disminución de las náuseas y vómitos posoperatorios,^{5,6} mejor perfil de recuperación⁷⁻¹⁰ y, muy probablemente, reducción de los costos.¹¹

Principios básicos de los anestésicos locales

Las células nerviosas conducen los impulsos a través de la excitabilidad de los canales de sodio. Los anestésicos locales bloquean de forma reversible los impulsos nerviosos al ocupar suficientes canales de sodio como para obstaculizar el pasaje de los iones sodio, e impedir así la despolarización suficiente de la célula. El valor de los anestésicos locales surge de su capacidad para disminuir la despolarización de la membrana de las células nerviosas. Es importante señalar que los anestésicos locales no modifican el potencial transmembrana de reposo ni el potencial umbral existente. Más bien, al disminuir la permeabilidad de los iones sodio a través de la membrana celular y disminuir la velocidad de despolarización impiden que se alcance el potencial umbral, lo que conduce a la terminación del impulso nervioso. Los nervios que son estimulados repetitivamente tienen mayor porcentaje de canales de sodio abiertos (activados), lo que los vuelve más susceptibles al bloqueo de la conducción por los anestésicos

Recepción: 27/7/2007 - Aprobación: 30/5/2008

Primera edición, www.sicisalud.com: 10/6/2008

Enviar correspondencia a: Scott M. Croll, Walter Reed Army Medical Center, Department of Anesthesiology, Army Regional Anesthesia and Pain Management Initiative, Washington DC, EE.UU.
scott.croll@na.amedd.army.mil

Patrocinio: Este manuscrito fue patrocinado por Army Regional Anesthesia & Pain Management Initiative, Walter Reed Army Medical Center, Washington, DC, Estados Unidos.

locales. Otros factores importantes que contribuyen al aumento de la vulnerabilidad al bloqueo de la conducción de los anestésicos locales incluyen el tamaño de los nervios (más pequeños > más grandes), el tipo de fibra (fibras B > fibras A delta >> fibras C) y la mielinización. Como los nervios mielínicos sólo necesitan exposición a los anestésicos locales en los nodos de Ranvier, para lograr un bloqueo exitoso sólo es necesario que una porción significativamente menor de estos nervios esté expuesta a los anestésicos locales (aproximadamente tres nodos consecutivos).¹² Dado que dos prioridades intraoperatorias son el control del dolor y la relajación muscular, y como los nervios que transmiten los impulsos de dolor y motores son mielínicos, el uso de los anestésicos locales es particularmente útil en la práctica de la anestesia regional.

Un breve estudio de las características químicas de los anestésicos locales mejorará el conocimiento médico de las propiedades farmacodinámicas y la utilidad clínica de estos anestésicos. El examen de los enlaces de la cadena hidrocarbonada de cualquier anestésico local a su anillo aromático lipofílico clasifica al fármaco como un anestésico local éster o amida. Los anestésicos locales de tipo éster tienen mayor potencial alergénico debido a su metabolismo hacia ácido *para*-aminobenzoico por las seudocolinesterasas. Los anestésicos locales amidas, por otra parte, son mucho menos alergénicos y sufren metabolismo primariamente a través de las enzimas microsomales hepáticas. La liposolubilidad determina la potencia de un anestésico local dado; a mayor solubilidad, mayor potencia. A medida que aumenta la liposolubilidad, mejora la capacidad de la molécula del anestésico para penetrar el tejido conectivo y las membranas celulares, lo que aumenta su potencia.¹³ La bupivacaína y la tetracaína, ambos muy liposolubles, son ejemplos de anestésicos locales potentes. La afinidad de los anestésicos locales por la unión de las proteínas determina la duración de la acción; cuanto mayor la afinidad por la unión, más prolongada es la duración del bloqueo. Es interesante señalar que la mayor afinidad para unirse a las proteínas también disminuye la disponibilidad de los anestésicos locales no unidos libres, lo que reduce el potencial de toxicidad. La fracción libre está elevada en condiciones de acidosis o disminución de las proteínas séricas, lo que aumenta así el potencial de toxicidad.¹⁴

El tiempo de inicio de acción de un anestésico local puede predecirse por su constante de disociación (pKa). El pKa se define como el pH en el cual las formas ionizadas y no ionizadas existen en iguales concentraciones. A medida que el pKa de un anestésico local aumenta, el inicio del bloqueo se hace más lento debido al porcentaje creciente de moléculas hidrofílicas ionizadas.¹⁵ Por el contrario, cuanto más cercano es el pKa de un anestésico local al pH del tejido, más rápido es el momento de inicio del bloqueo. Este fenómeno se observa porque los anestésicos locales, que son bases débiles, tienen preponderancia de la forma liposoluble no ionizada cuando su pKa está cerca de 7.4 (pH fisiológico). La molécula no ionizada penetra en las membranas celulares y es transformada en una molécula ionizada con la exposición al axioplasmático ácido. Es la forma ionizada de la molécula la que se une al canal de sodio y bloquea la conducción.

Toxicidad de los anestésicos locales

La toxicidad sistémica de los anestésicos locales ha sido reconocida desde el siglo XIX, cuando fueron introducidos por primera vez en la práctica clínica. A medida que la anestesia regional ganó popularidad y aumentó el uso de

Tabla 1. Protocolo recomendado cuando se realizan todos los bloqueos nerviosos periféricos.^{37,73}

1. Monitorización no invasora estándar que incluye oximetría de pulso audible.
2. Se preparan los fármacos para la reanimación en jeringas. (No en frascos ampolla, no quedan guardados en el carro.)
3. Además, estos fármacos y todo el equipo necesario (ETT, bolsa AMBU, hojas de laringoscopia, máquina para anestesia, etc.) se encuentran *inmediatamente disponibles* (al alcance del brazo) y no encerrados en cajones o «a la vuelta de la esquina».
4. Se dispone de un suplemento de oxígeno.
5. Se obtiene el consentimiento y se verifica el sitio antes del procedimiento.
6. Dosis de prueba del anestésico local: agregar epinefrina (adrenalina 2.5-5 mcg/ml) como marcador intravascular mientras se investiga un aumento de la frecuencia cardíaca > 10 latidos por minuto, cambios de la presión arterial > 15 mm Hg o una disminución de la amplitud de la onda T en el electrodo II del ECG de 25%.
7. Dosificación incremental del anestésico local – inyección lenta y suave: 10-15 segundos cada 5 ml.
8. Aspiración en búsqueda de sangre antes de cualquier inyección incremental.
9. El tratamiento previo con benzodiazepinas aumenta el umbral convulsivo de la toxicidad por anestésicos locales.
10. Mantener un contacto significativo con el paciente durante todo el espectro de la sedación.

grandes volúmenes de anestésicos locales, se hacen cada vez más frecuentes los informes de casos de toxicidad producidos por ellos.¹⁶⁻²³ A pesar de estas comunicaciones alarmantes, la mejoría de las técnicas anestésicas regionales, el entrenamiento y el uso de anestésicos locales menos tóxicos ha minimizado la existencia de toxicidad grave (Tabla 1). La inyección intravascular accidental de anestésicos locales es la causa primaria de toxicidad sistémica que conduce a convulsiones, depresión respiratoria y finalmente paro cardíaco si no se instituye una intervención. Los síntomas iniciales de la toxicidad de los anestésicos locales característicamente son excitación del sistema nervioso central (SNC) secundaria al bloqueo sin oposición de las vías inhibitorias en la amígdala. Desde el punto de vista clínico esto conduce a síntomas como temblores, trastornos visuales, acúfenos, mareos o parestesias periorales.²⁴ Otros síntomas asociados con la toxicidad de los anestésicos locales incluyen ansiedad extrema del paciente, gritos o sensación de muerte inminente.^{25,26}

Afortunadamente, el sistema cardiovascular es significativamente más resistente a la toxicidad de los anestésicos locales que el SNC, pero finalmente sucumbe a las concentraciones crecientes de los anestésicos que conducen a arritmias o colapso circulatorio total.²⁷ En general, los anestésicos locales más potentes y de acción más prolongada (bupivacaína y ropivacaína) muestran mayor potencial de toxicidad cardíaca que aquellos de acción más corta (mepivacaína y lidocaína), lo que se traduce en un margen de error más pequeño cuando aumentan las concentraciones sanguíneas de los anestésicos locales. Como regla general, cuanto más potente el anestésico local, mayor es el potencial de inducir depresión y arritmias.²⁸ En dosis clínicas estándar, es menos probable que la ropivacaína y la levobupivacaína produzcan convulsiones o arritmias letales que la bupivacaína.²⁹

La toxicidad sistémica después de BNP tiene lugar con una frecuencia de 7.5 a 20 eventos por 10 000 en los adultos³⁰ y puede poner en peligro la vida y ser resistente al tratamiento. Datos recientes provenientes del *American Society of Anesthesiology Closed Claims Project* demuestran que la inyección intravascular accidental de un anestésico local fue la segunda categoría más grande de demandas por anestesia regional relacionadas con bloqueos

que condujo a la muerte o a daño encefálico.³¹ Una comunicación reciente de un caso señaló al Intralipid® (emulsión lípida a base de aceite de soja) como una nueva terapia promisoriosa en el tratamiento de la reacción tóxica más temida –aunque rara–: el paro cardíaco;³² esto ha generado un interés entre los anestesiólogos y los investigadores por igual. La infusión de emulsión de lípidos en modelos animales demostró la capacidad para revertir confiablemente la cardiotoxicidad intratable. Un paciente que sufrió un paro cardíaco por una inyección intravascular accidental de bupivacaína fue reanimado con éxito con el uso de una infusión intravenosa de Intralipid al 20%. Aunque el mecanismo de acción de la emulsión de lípidos en la reanimación de los pacientes que sufren un paro cardíaco inducido por anestésicos locales aun debe ser dilucidado, algunos estudios realizados en mitocondrias aisladas mostraron que la bupivacaína interfiere con el transporte mitocondrial de lípido dependiente de carnitina.³³ Durante la investigación de la relación entre el metabolismo de los lípidos y la toxicidad por bupivacaína en ratas, un hallazgo inesperado demostró que el tratamiento previo con una infusión de lípidos aumentaba la dosis de bupivacaína requerida para inducir asistolia. Nuevas observaciones señalaron que la administración de lípidos durante la reanimación rescataba constantemente a las ratas de dosis por otra parte letales de bupivacaína.³⁴ Asimismo, los perros que recibieron una dosis tóxica de bupivacaína recuperaron perfiles hemodinámicos normales aun cuando la administración de lípidos se retrasara diez minutos para imitar la práctica clínica actual. En ese estudio, ninguno de los seis perros controles que recibió 10 mg/kg de bupivacaína se recuperó con masaje cardíaco solo.³⁵ Aunque algunos están cuestionando el uso amplio de la infusión de lípidos, varios expertos en el tema concuerdan en su preeminencia y en que es apropiado considerar su uso en el contexto de un paro cardíaco inducido por anestésicos locales.³⁶⁻³⁹

La investigación de laboratorio de los anestésicos locales ha demostrado miotoxicidad *in vivo* y neurotoxicidad *in vitro*. No se ha establecido aún la importancia clínica de estos fenómenos. La miotoxicidad es reversible al suspender la infusión de anestésicos locales.⁴⁰ La neurotoxicidad, por otra parte, puede producir daño irreversible a través de la naturaleza detergente de los anestésicos locales.⁴⁰⁻⁴² El debate sobre la dosis recomendada máxima de anestésicos locales con la esperanza de minimizar los riesgos de toxicidad es controversial.⁴³ Al considerar el hecho de que la inyección intravenosa sea más responsable de su toxicidad que la dosis total, algunos médicos arriban a la conclusión de que las dosis recomendadas máximas son irrelevantes.⁴³ De cualquier forma, los médicos prudentes practican técnicas que minimizan las dosis de anestésico local siempre que sea posible, se mantienen atentos y están preparados para la aparición inevitable de una inyección intravascular.

Anestésicos locales de uso frecuente

Los anestésicos locales más utilizados en la actualidad son indudablemente los agentes aminoamídicos (Tabla 3). De los anestésicos locales amídicos, ropivacaína, bupivacaína, lidocaína y mepivacaína disfrutaron de preeminencia en la práctica clínica de anestesia regional actual.

La lidocaína es probablemente el anestésico local más versátil y más ampliamente utilizado por sus propiedades clínicas favorables, como su pKa bajo y su hidrosolubilidad y liposolubilidad moderadas. La lidocaína es aún el anestésico local más popular para la canulación venosa percutánea

Tabla 2. Protocolo recomendado para la reanimación de la toxicidad de los anestésicos locales.^{34,37,39,118}

1. El equipo y las medicaciones para la reanimación se encuentran siempre *inmediatamente disponibles*.
2. Se inicia de inmediato ventilación con oxígeno al 100% cuando las crisis comiciales son inminentes. La intubación endotraqueal no es obligatoria pero debe ser cuidadosamente considerada en todo momento.
3. Las dosis pequeñas de benzodiazepinas o propofol pueden ser beneficiosas para controlar las crisis. Sin embargo, se debe actuar con precaución cuando se administran fármacos que pueden afectar la hemodinámica del paciente.
4. Considerar la adrenalina intravenosa tempranamente y a menudo.
5. Cuando la frecuencia cardíaca (FC) disminuye hasta < 30 latidos por minuto en un paciente que no es atleta, administrar dosis pequeñas (0.25-0.5 ml de adrenalina 1:1 000) tituladas de forma incremental para aumentar la FC > 60 latidos por minuto. Si la FC no respondiera o disminuyera, comenzar de inmediato las compresiones cardíacas.
6. Por último, cuando se produce el paro cardíaco, seguir los protocolos de ACLS. Y, «...se debe considerar el rescate con lípidos antes de suspender los esfuerzos de reanimación incluso cuando se contempla su uso después de una demora significativa en el contexto del paro cardíaco prolongado».¹¹⁹
7. Infusión de lípidos: 1 ml/kg en 1 minuto, puede repetirse dos veces cada 3-5 minutos; después comenzar la infusión en 0.25 ml/kg/min hasta que se encuentre hemodinámicamente estable.

y la anestesia regional intravenosa.^{44,45} Aunque no es tan frecuente, la lidocaína también puede ser utilizada para el bloqueo del neuroeje y del nervio periférico.⁴⁶⁻⁴⁹

La lidocaína intratecal ha generado controversia desde 1993 cuando Schneider y col.⁵⁰ comunicaron toxicidad neurológica transitoria después de la administración de lidocaína hiperbárica en un anestésico espinal. Esta complicación de dolor dorsal radicular grave fue comunicada previamente como una irritación radicular transitoria y en la actualidad se conoce como síndrome neurológico transitorio. Si bien muchos estudios clínicos han investigado este fenómeno, ningún consenso ha explicado claramente el mecanismo del síndrome neurológico transitorio ni ha descalificado su uso.⁵¹⁻⁵³ Cabe señalar que este síndrome ha sido observado después del uso de otros anestésicos locales intratecales,^{54,55} pero las pruebas que asocian al síndrome neurológico transitorio con lidocaína hiperbárica han conducido a algunos autores a considerar el abandono de la lidocaína en favor de otros anestésicos locales.⁵⁶

La mepivacaína comparte una similitud notable con la lidocaína con el beneficio agregado de una acción más prolongada. Se ha utilizado tanto para el bloqueo del neuroeje como de nervios periféricos. En un contexto ambulatorio, el efecto prolongado de la mepivacaína en el neuroeje puede conducir a un retraso en el alta, que puede disminuir la satisfacción del paciente y la eficiencia. La mepivacaína comparte un perfil de toxicidad muy favorable.^{55,57-59} Otra propiedad útil de la mepivacaína se observa en el bloqueo motor profundo que se ve después de un bloqueo nervioso periférico con este agente.⁶⁰ En mi agitada práctica clínica, donde el BCNP se usa de rutina durante semanas en el manejo de las amputaciones traumáticas, la mepivacaína es confiable para ayudar a establecer un bloqueo quirúrgico potente en el contexto de una infusión crónica de ropivacaína en bajas dosis.

La ropivacaína es un derivado químico de la bupivacaína con la característica distinta de que es un estereoisómero levógiro puro en lugar de una mezcla racémica (combinación de moléculas levóginas y dextróginas). Se sabe que los enantiómeros levóginos de anestésicos locales son menos tóxicos que los enantiómeros dextróginos.⁶¹ En modelos animales, la cardiotoxicidad selectiva de la ropivacaína parece ser intermedia entre bupivacaína y mepivacaína.⁶² Es

importante señalar que la mortalidad asociada con la cardiotoxicidad en animales está muy reducida con la ropivacaína en comparación con la bupivacaína.⁶³

La ropivacaína ocupa un papel predominante en la práctica actual de la anestesia regional, que incluye las anestias epidurales para el trabajo de parto, bloqueos subaracnoideos ambulatorios, BNP y BCNP.⁶⁴⁻⁶⁷ Se determinó que al comparar ropivacaína con bupivacaína en miembros superiores e inferiores, tanto los BNP como los anestésicos locales eran igualmente eficaces.^{65,68-71} Además, se ha probado que el uso de ropivacaína y bupivacaína es igualmente eficaz en los BCNP del plexo braquial realizado en el hogar.⁷² Sobre la base de su perfil de seguridad, eficacia clínica y versatilidad la ropivacaína es el anestésico local preferido en mi práctica.⁷³

Es muy posible que la bupivacaína sea el anestésico local de acción prolongada más utilizado en el mundo. Sus ventajas incluyen la potencia, una duración prolongada de la acción y el bloqueo sensitivomotor diferencial.⁷⁴ Las concentraciones más bajas de bupivacaína conducen al predominio del bloqueo sensitivo comparado con el motor. Poco después de iniciar su uso clínico aparecieron preocupaciones por la cardiotoxicidad grave después de la inyección intravascular accidental. Otros estudios han demostrado que es más cardiotoxica que otros anestésicos locales y resistente al tratamiento.²⁹ A pesar de esta realidad, la bupivacaína ofrece una opción anestésica extremadamente económica, duradera y sumamente potente, con una historia prolongada y continua de seguridad clínica.

Aditivos de los anestésicos locales

La epinefrina, de la que podría decirse que es el aditivo más frecuente de los anestésicos locales, disfruta de una historia prolongada de uso documentado que comenzó a fines del siglo XIX. Cuando se combina con anestésicos locales, la epinefrina prolonga el bloqueo producido por aquellos y disminuye su concentración plasmática al reducir la absorción sistémica del anestésico.⁷⁵ La vasoconstricción inducida por epinefrina ayuda a mantener la concentración del fármaco en la vecindad de las fibras nerviosas necesarias. La mayoría de los anestésicos locales, con la notable excepción de la ropivacaína, poseen propiedades vasodilatadoras intrínsecas, lo que señala una razón para la eficacia del agregado de epinefrina. Otra ventaja clínica de agregar epinefrina a los anestésicos locales es que funciona como marcador de la inyección intravascular accidental. La inyección intravascular de los anestésicos locales que contienen epinefrina es indicada por la observa-

ción de un aumento de la frecuencia cardíaca > 10 latidos por minuto, un aumento de la presión arterial sistólica mayor de 15 mm Hg o una disminución de la depresión de la amplitud de la onda T del ECG > 25% asociados con tan sólo 10-15 mcg de epinefrina intravascular⁷⁵ (Tabla 1). El verdadero valor clínico de la dosificación incremental de los anestésicos locales reside en el hecho de que si se consideran estos cambios hemodinámicos observados es posible suspender una mayor inyección del anestésico local y evitar así una catástrofe potencialmente mortal.

El uso de opiáceos juntamente con anestésicos locales tiene un récord comprobado de éxito en los bloqueos centrales del neuroeje. Numerosos estudios mostraron el efecto beneficioso del agregado de opiáceos a los anestésicos locales intratecales al prolongar la anestesia sensitiva sin prolongar la recuperación en los procedimientos ambulatorios.⁷⁶⁻⁷⁹ La combinación de anestésicos locales con opiáceos en la anestesia y la analgesia epidural es una práctica frecuente que contribuye a los requerimientos reducidos del anestésico en las pacientes obstétricas.⁷⁹⁻⁸¹ A pesar de la existencia de receptores periféricos de opiáceos fuera del sistema nervioso central, el agregado de opiáceos a los BNP no ha tenido éxito para mejorar las características analgésicas de estos bloqueos.^{79,82-84}

La alcalinización de las soluciones de anestésicos locales para acelerar el inicio del bloqueo comparte una historia prolongada muy similar a la epinefrina, con una documentación que se remonta hasta el siglo XIX.⁸⁵ Dado que la penetración en el citoplasma nervioso de la molécula liposoluble neutra es superior a la forma iónica de la molécula, para facilitar el movimiento de una solución de anestésico local en el citoplasma, la manipulación de la carga del anestésico puede generar una ventaja clínica. Sin embargo, desde el punto de vista clínico no es posible alcalinizar más allá de un pH de 6.0-8.0 antes de que ocurra la precipitación del anestésico.⁸⁶ La ropivacaína, que tiene un pKa de 8.1 precipita inmediatamente después de la alcalinización.⁸⁷

El agonista de los adrenorreceptores alfa-2 clonidina proporciona una analgesia mediada por receptores no opiáceos a través de receptores adrenérgicos supraespinales y espinales.⁸⁸⁻⁹¹ El uso de clonidina ha mostrado mayor eficacia en los BNP,^{92,93} sin embargo, otros estudios no han podido encontrar un efecto de los bloqueos axilares con una única inyección⁹⁴ o los BCNP infraclaviculares.⁹⁵ Se necesitan otros ensayos clínicos para dilucidar mejor los perfiles de dosis-respuesta y de efectos adversos. La dexmedetomidina, otro agonista de los adrenorreceptores α -2 es ocho veces más selectiva por el alfa-2 receptor que

Tabla 3. Propiedades de los anestésicos locales.^{12,73,120-125}

Nombre genérico	Nombre comercial	Liposolubilidad*	Primer uso clínico	Unión a las proteínas (%)*	Duración	pKa†	% pH fisiológico ionizado (7.4)
Procaína	Novocaína	0.6	1905		Breve	8.9	97
Cloroprocaína	Nesacaína	1.1	1955	5	Breve	9.1	95
Mepivacaína	Carbocaína	1	1957	-	Intermedia	7.6	61
Lidocaína	Xilocaína	2.9	1944	75	Intermedia	7.9	76
Bupivacaína / Levobupivacaína	Marcaína / Quirocaína	28 / 80	1963/ 1999	64 / 95	Prolongada	8.1 / 8.6	83 / 93
Tetracaína	Pontocaína	140	1930	85	Prolongada	7.7	66
Etidocaína	Duranest	11	1972	95	Prolongada	8.1	83
Ropivacaína	Naropin		1992	94			

* (Estandarizada a mepivacaína) La lipofiliencia creciente aumenta la potencia y la toxicidad.

La mayor unión a las proteínas aumenta la duración de acción del anestésico local.

† El pKa influye en el momento de acción del anestésico local. Un pKa más alto favorece la forma ionizada, lo que disminuye la capacidad de difusión a través de la membrana celular.

Los aminoésteres están señalados en gris.

la clonidina y se ha combinado con éxito con lidocaína para mejorar la analgesia después de la anestesia regional intravenosa.^{96,97}

La neostigmina es un inhibidor de la colinesterasa del que se sabe produce analgesia a través de la inhibición de la degradación de la acetilcolina endógena que ha producido con éxito analgesia en seres humanos después del uso intratecal, pero se asocia con náuseas y vómitos importantes en dosis más grandes.^{98,99} La neostigmina ha tenido resultados desalentadores cuando se utilizó para la analgesia epidural obstétrica comparada con los aditivos de opioides¹⁰⁰ y se asoció con sedación leve que persistió varias horas.¹⁰¹ No parece existir ningún beneficio del agregado de neostigmina a los BNP.¹⁰²

El derivado de la fenciclidina ketamina, un antagonista de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) con propiedades analgésicas potentes, ha sido utilizado con éxito en la analgesia epidural, pero no está aprobado en los Estados Unidos su uso en el neuroeje.^{103,104} Se ha investigado la ketamina como otro coadyuvante que puede potenciar la analgesia después del BNP.^{105,106} Un estudio demostró que el agregado de ketamina aumentaba significativamente el efecto anestésico y analgésico de un anestésico local utilizado en anestesia por infiltración en pacientes que se someten a una herniorrafia inguinal.¹⁰⁷ Se necesitan nuevos estudios para determinar la eficacia del agregado de ketamina a los BNP.

Se han utilizado con éxito muchos aditivos para aumentar la duración, disminuir la toxicidad, y extender la anestesia y la analgesia de los anestésicos regionales. Además de la epinefrina, considerada ubicua en la práctica clínica actual de la anestesia regional, la clonidina parece tener el mayor potencial como aditivo favorable de los anestésicos locales. Los defensores y detractores de la clonidina debaten la eficacia clínica de su uso; sin embargo, su encanto surge de las bajas dosis y los efectos colaterales mínimos de este agente no opiáceo. La investigación futura puede desarrollar nuevas mezclas o aditivos que potencien la anestesia regional.

Perspectivas

El uso de nuevas estrategias, como la encapsulación en liposomas y las microesferas, para extender la duración analgésica de los anestésicos locales ha sido explorado tanto en los BNP como en los bloqueos centrales del neuroeje. La base de esta tecnología innovadora reside en la mezcla de un anestésico local con una sustancia capaz

de almacenarlo para su liberación lenta. Algunos estudios mostraron con éxito la prolongación del efecto de los anestésicos locales de acción más corta¹⁰⁸ y los agentes de acción más prolongada.¹⁰⁹⁻¹¹¹ Aunque existen razones para ser optimistas de que una mayor duración de la analgesia puede convertirse en una realidad en la práctica clínica, la mayoría de los investigadores deben reconocer que el riesgo de neurotoxicidad supera el beneficio asociado con esta modalidad terapéutica. Los datos de nuestra práctica dan razones para ser optimistas sobre la exposición promedio de casi diez días a los anestésicos locales a través del BCNP con efectos clínicos adversos despreciables después de concluir la infusión.^{84,112}

Una dirección promisorio de la investigación comprende el uso para una indicación no autorizada de una infusión intravenosa perioperatoria continua en baja dosis de anestesia local.¹¹³⁻¹¹⁵ Algunos investigadores se han preguntado si el beneficio clínico de la anestesia epidural podría provenir del efecto sistémico del anestésico local a través de la modulación de la respuesta inflamatoria perioperatoria.¹¹⁶ Esta investigación intenta determinar el impacto clínico de los efectos sobre el canal de no Na⁺ (receptores acoplados a la proteína G, canales de K⁺ o de Ca²⁺) de los anestésicos locales. Aun otros investigadores intentan examinar las diferencias en las nueve isoformas de la subunidad alfa del canal del sodio con compuerta de voltaje porque varias de ellas están implicadas en estados de dolor neuropático e inflamatorio.¹¹⁷

Conclusión

Está claro que la creación de un nuevo anestésico local no tóxico y de acción prolongada es poco probable en un futuro cercano. Dada esta realidad, el mejor curso de acción puede ser continuar la búsqueda de aditivos eficaces a los anestésicos locales que limiten la dosis y prolonguen la analgesia pero minimicen las complicaciones. La investigación futura promete mejorar los fármacos, las terapias y las técnicas que pueden mejorar la forma en que el médico controla el dolor perioperatorio. En el horizonte médico se encuentra la genotipificación del paciente para individualizar las estrategias de tratamiento del dolor. Desde el descubrimiento de Karl Koller de las propiedades analgésicas de la cocaína en 1884, los anestésicos locales han desempeñado un papel cada vez más importante en los cuidados anestésicos y analgésicos de los pacientes, que continuará en el futuro inmediato.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.salud.com

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

Bibliografía

1. Greengrass RA. Regional anesthesia for ambulatory surgery. *Anesthesiol Clin North America* 18(2):341-53, VII, 2000.
2. Lubner MJ, Greengrass R, Vail TP. Patient satisfaction and effectiveness of lumbar plexus and sciatic nerve block for total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 16(1):17-21, 2001.
3. Atanassoff PG. Effects of regional anesthesia on perioperative outcome. *J Clin Anesth* 8(6):446-55, 1996.
4. Buckenmaier CC III, Xenos JS, Nilsen SM. Lumbar plexus block with perineural catheter and sciatic nerve

- block for total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 17(4):499-502, 2002.
5. Borgeat A, Ekatothramis G, Schenker CA. Postoperative nausea and vomiting in regional anesthesia: a review. *Anesthesiology* 98(2):530-47, 2003.
6. McCartney CJ, Brull R, Chan VW, Katz J, Abbas S, Graham B, et al. Early but no long-term benefit of regional compared with general anesthesia for ambulatory hand surgery. *Anesthesiology* 101(2):461-7, 2004.
7. Hadzic A, Arliss J, Kerimoglu B, Karaca PE, Yufa M, Claudio RE, et al. A comparison of infraclavicular

- nerve block versus general anesthesia for hand and wrist day-case surgeries. *Anesthesiology* 101(1):127-32, 2004.
8. Hadzic A, Williams BA, Karaca PE, Hobeika P, Unis G, Dermksian J, et al. For outpatient rotator cuff surgery, nerve block anesthesia provides superior same-day recovery over general anesthesia. *Anesthesiology* 102(5):1001-7, 2005.
9. Hadzic A, Karaca PE, Hobeika P, Unis G, Dermksian J, Yufa M, et al. Peripheral nerve blocks result in superior recovery profile compared with general anesthesia in outpatient knee arthroscopy. *Anesth Analg* 100(4):976-81, 2005.

10. Hadzic A, Kerimoglu B, Loreio D, Karaca PE, Claudio RE, Yufa M, et al. Paravertebral blocks provide superior same-day recovery over general anesthesia for patients undergoing inguinal hernia repair. *Anesth Analg* 102(4):1076-81, 2006.
11. Chan VW, Peng PW, Kaszas Z, Middleton WJ, Muni R, Anastakis DG, et al. A comparative study of general anesthesia, intravenous regional anesthesia, and axillary block for outpatient hand surgery: clinical outcome and cost analysis. *Anesth Analg* 93(5):1181-4, 2001.
12. Stoelting RK, Hillier SC. Local Anesthetics. In: Stoelting RK. *Pharmacology and physiology in anesthetic practice*. 4th ed. Philadelphia: Lippencott Williams & Wilkins, 2005.
13. Brau ME, Vogel W, Hempelmann G. Fundamental properties of local anesthetics: half-maximal blocking concentrations for tonic block of Na⁺ and K⁺ channels in peripheral nerve. *Anesth Analg* 87(4):885-9, 1998.
14. Tetzlaff JE. Disposition of local anesthetics after they are injected. *Clinical pharmacology of local anesthetics*. Boston: Butterworth Heinemann, pp. 25-30, 2000.
15. Tetzlaff JE. Organic chemistry of a local anesthetic molecule. *Clinical pharmacology of local anesthetics*. Boston: Butterworth Heinemann, pp. 9-13, 2000.
16. Breslin DS, Martin G, MacLeod DB, D'Ercole F, Grant SA. Central nervous system toxicity following the administration of levobupivacaine for lumbar plexus block: A report of two cases. *Reg Anesth Pain Med* 28(2):144-7, 2003.
17. Chazalon P, Tourtier JP, Villeliette T, Giraud D, Saissy JM, Mion G, et al. Ropivacaine-induced cardiac arrest after peripheral nerve block: successful resuscitation. *Anesthesiology* 99(6):1449-51, 2003.
18. Crews JC, Rothman TE. Seizure after levobupivacaine for interscalene brachial plexus block. *Anesth Analg* 96(4):1188-90, 2003.
19. Dhileepan S, Davis N. Convulsions following axillary brachial plexus blockade with levobupivacaine. *Anaesthesia* 58(6):611-2, 2003.
20. Foxall G, McCahon R, Lamb J, Hardman JG, Bedford NM. Levobupivacaine-induced seizures and cardiovascular collapse treated with Intralipid. *Anaesthesia* 62(5):516-8, 2007.
21. Levsky ME, Miller MA. Cardiovascular collapse from low dose bupivacaine. *Can J Clin Pharmacol* 12(3):e240-e245, 2005.
22. Litz RJ, Popp M, Stehr SN, Koch T. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia* 61(8):800-1, 2006.
23. Pirotta D, Sprigge J. Convulsions following axillary brachial plexus blockade with levobupivacaine. *Anaesthesia* 57(12):1187-9, 2002.
24. Brown DL. Local anesthetic toxicity. In: Finucane BT, editor. *Complications of regional anesthesia*. New York: Churchill Livingstone, pp. 94-104, 1999.
25. Klein SM, Benveniste H. Anxiety, vocalization, and agitation following peripheral nerve block with ropivacaine. *Reg Anesth Pain Med* 24(2):175-8, 1999.
26. Marsch SC, Schaefer HG, Castelli I. Unusual psychological manifestation of systemic local anesthetic toxicity. *Anesthesiology* 88(2):531-3, 1998.
27. Klein SM, Pierce T, Rubin Y, Nielsen KC, Steele SM. Successful resuscitation after ropivacaine-induced ventricular fibrillation. *Anesth Analg* 97(3):901-3, 2003.
28. Concepcion M. Acute complications and side effects of regional anesthesia. In: Brown DL, editor. *Regional anesthesia and analgesia*. Philadelphia: WB Saunders Company, pp. 446-61, 1996.
29. Mather LE, Copeland SE, Ladd LA. Acute toxicity of local anesthetics: underlying pharmacokinetic and pharmacodynamic concepts. *Reg Anesth Pain Med* 30(6):553-66, 2005.
30. Mulroy MF. Systemic toxicity and cardiotoxicity from local anesthetics: incidence and preventive measures. *Reg Anesth Pain Med* 27(6):556-61, 2002.
31. Lee LA, Posner KL, Domino KB, Caplan RA, Cheney FW. Injuries associated with regional anesthesia in the 1980s and 1990s: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 101(1):143-52, 2004.
32. Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, Itzkovich CJ, Eisenkraft JB. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 105(1):217-8, 2006.
33. Weinberg GL, Palmer JW, VadeBoncouer TR, Zuechler MB, Edelman G, Hoppel CL. Bupivacaine inhibits acylcarnitine exchange in cardiac mitochondria. *Anesthesiology* 92(2):523-8, 2000.
34. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 88(4):1071-5, 1988.
35. Weinberg G, Ripper R, Feinstein DL, Hoffman W. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 28(3):198-202, 2003.
36. De Jong RH. Lipid infusion for cardiotoxicity: promise? Yes-panacea? Not. *Anesthesiology* 106(3):635-6, 2007.
37. Moore DC. Lipid rescue from bupivacaine cardiac arrest: a result of failure to ventilate and maintain cardiac perfusion? *Anesthesiology* 106(3):636-7, 2007.
38. Shupak RC. Lipid emulsion for bupivacaine toxicity: too soon to celebrate? *Anesthesiology* 106(3):634-5, 2007.
39. Weinberg G. Lipid rescue resuscitation from local anaesthetic cardiac toxicity. *Toxicol Rev* 25(3):139-45, 2006.
40. Zink W, Graf BM. Local anesthetic myotoxicity. *Reg Anesth Pain Med* 29(4):333-40, 2004.
41. Kitagawa N, Oda M, Totoki T. Possible mechanism of irreversible nerve injury caused by local anesthetics: detergent properties of local anesthetics and membrane disruption. *Anesthesiology* 100(4):962-7, 2004.
42. Radwan IA, Saito S, Goto F. The neurotoxicity of local anesthetics on growing neurons: a comparative study of lidocaine, bupivacaine, mepivacaine, and ropivacaine. *Anesth Analg* 94(2):319-24, 2002.
43. Rosenberg PH, Veering BT, Urney WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med* 29(6):564-75, 2004.
44. Henderson CL, Warriner CB, McEwen JA, Merrick PM. A North American survey of intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg* 85(4):858-63, 1997.
45. Langham BT, Harrison DA. Local anaesthetic: does it really reduce the pain of insertion of all sizes of venous cannula? *Anaesthesia* 47(10):890-1, 1992.
46. Buckenmaier CC, III, Nielsen KC, Pietrobon R, Klein SM, Martin AH, Greengrass RA, et al. Small-dose intrathecal lidocaine versus ropivacaine for anorectal surgery in an ambulatory setting. *Anesth Analg* 95(5):1253-7, 2002.
47. Kirihara Y, Saito Y, Sakura S, Hashimoto K, Kishimoto T, Yasui Y. Comparative neurotoxicity of intrathecal and epidural lidocaine in rats. *Anesthesiology* 99(4):961-8, 2003.
48. McCoy EP, Wilson CM. A comparison of lignocaine with prilocaine in axillary brachial plexus anaesthesia. *Anaesthesia* 46(4):309-11, 1991.
49. Vallejo MC, Ramanathan S. Plasma lidocaine concentrations are higher in twin compared to singleton newborns following epidural anesthesia for Cesarean delivery. *Can J Anaesth* 49(7):701-5, 2002.
50. Schneider M, Ettlin T, Kaufmann M, Schumacher P, Urwyler A, Hampf K, et al. Transient neurologic toxicity after hyperbaric subarachnoid anesthesia with 5% lidocaine. *Anesth Analg* 76(5):1154-7, 1993.
51. Hampf K, Schneider MC, Ummenhofer W, Drewe J. Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia. *Anesth Analg* 81(6):1148-53, 1995.
52. Pollock JE, Neal JM, Stephenson CA, Wiley CE. Prospective study of the incidence of transient radicular irritation in patients undergoing spinal anesthesia. *Anesthesiology* 84(6):1361-7, 1996.
53. Zaric D, Christiansen C, Pace NL, Punjasawadwong Y. Transient neurologic symptoms (TNS) following spinal anaesthesia with lidocaine versus other local anaesthetics. *Cochrane Database Syst Rev* (2):CD003006, 2003.
54. Hampf K, Heinzmann-Wiedmer S, Lugjubuehl I, Harms C, Seeberger M, Schneider MC, et al. Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia: a lower incidence with prilocaine and bupivacaine than with lidocaine. *Anesthesiology* 88(3):629-33, 1998.
55. Liguori GA, Zayas VM, Chisholm MF. Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia with mepivacaine and lidocaine. *Anesthesiology* 88(3):619-23, 1998.
56. Gaiser RR. Should intrathecal lidocaine be used in the 21st century? *J Clin Anesth* 12(6):476-81, 2000.
57. Bruelle P, LeFrant JY, De La Coussaye JE, Peray PA, Desch G, Sassine A, et al. Comparative electrophysiologic and hemodynamic effects of several amide local anesthetic drugs in anesthetized dogs. *Anesth Analg* 82(3):648-56, 1996.
58. Kasaba T, Onizuka S, Takasaki M. Procaine and mepivacaine have less toxicity in vitro than other clinically used local anesthetics. *Anesth Analg* 97(1):85-90, 2003.
59. Lynch J, zur NM, Kasper SM, Radbruch L. Transient radicular irritation after spinal anesthesia with hyperbaric 4% mepivacaine. *Anesth Analg* 85(4):872-3, 1997.
60. Tetzlaff JE, Yoon HJ, Brems J, Javorsky T. Alkalinization of mepivacaine improves the quality of motor block associated with interscalene brachial plexus anesthesia for shoulder surgery. *Reg Anesth Pain Med* 20(2):128-32, 1995.
61. Morrison SG, Dominguez JJ, Frascarolo P, Reiz S. A comparison of the electrocardiographic cardiotoxic effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized swine. *Anesth Analg* 90(6):1308-14, 2000.
62. Feldman HS, Arthur GR, Pitkanen M, Hurley R, Doucette AM, Covino BG. Treatment of acute systemic toxicity after the rapid intravenous injection of ropivacaine and bupivacaine in the conscious dog. *Anesth Analg* 73(4):373-84, 1991.
63. Dony P, Dewinde V, Vanderick B, Cuignet O, Gautier P, Legrand E, et al. The comparative toxicity of ropivacaine and bupivacaine at equipotent doses in rats. *Anesth Analg* 91(6):1489-92, 2000.
64. Danelli G, Fanelli G, Berti M, Cornini A, Lacava L, Nuzzi M, et al. Spinal ropivacaine or bupivacaine for cesarean delivery: a prospective, randomized, double-blind comparison. *Reg Anesth Pain Med* 29(3):221-6, 2004.
65. Muir HA, Writer D, Douglas J, Weeks S, Gambling D, Macarthur A. Double-blind comparison of epidural ropivacaine 0.25% and bupivacaine 0.25%, for the relief of childbirth pain. *Can J Anaesth* 44(6):599-604, 1997.
66. Owen MD, D'Angelo R, Gerancher JC, Thompson JM, Foss ML, Babb JD, et al. 0.125% ropivacaine is similar to 0.125% bupivacaine for labor analgesia using patient-controlled epidural infusion. *Anesth Analg* 86(3):527-31, 1998.
67. Scott DA, Emanuelson BM, Mooney PH, Cook RJ, Junestrand C. Pharmacokinetics and efficacy of long-term epidural ropivacaine infusion for postoperative analgesia. *Anesth Analg* 85(6):1322-30, 1997.
68. Casati A, Fanelli G, Magistris L, Beccaria P, Berti M, Torri G. Minimum local anesthetic volume blocking the femoral nerve in 50% of cases: a double-blinded comparison between 0.5% ropivacaine and 0.5% bupivacaine. *Anesth Analg* 92(1):205-8, 2001.
69. Greengrass RA, Klein SM, D'Ercole FJ, Gleason DG, Shimer CL, Steele SM. Lumbar plexus and sciatic nerve block for knee arthroplasty: comparison of ropivacaine and bupivacaine. *Can J Anaesth* 45(11):1094-6, 1998.
70. Klein SM, Greengrass RA, Steele SM, D'Ercole FJ, Speer KP, Gleason DH, et al. A comparison of 0.5% bupivacaine, 0.5% ropivacaine, and 0.75% ropivacaine for interscalene brachial plexus block. *Anesth Analg* 87(6):1316-9, 1998.
71. Marhofer P, Oismuller C, Faryniak B, Sitzwohl C, Mayer N, Kapral S. Three-in-one blocks with ropivacaine: evaluation of sensory onset time and quality of sensory block. *Anesth Analg* 90(1):125-8, 2000.
72. Rawal N, Allvin R, Axelsson K, Hallen J, Ekback G, Ohlsson T, et al. Patient-controlled regional analgesia (PCRA) at home: controlled comparison between bupivacaine and ropivacaine brachial plexus analgesia. *Anesthesiology* 96(6):1290-6, 2002.
73. Buckenmaier CC, III, Bleckner LL. Anaesthetic agents for advanced regional anaesthesia: a North American perspective. *Drugs* 65(6):745-59, 2005.
74. Gissen AJ, Covino BG, Gregus J. Differential sensitivity of fast and slow fibers in mammalian nerve. III. Effect of etidocaine and bupivacaine on fast/slow fibers. *Anesth Analg* 61(7):570-5, 1982.
75. Neal JM. Effects of epinephrine in local anesthetics on the central and peripheral nervous systems: Neurotoxicity and neural blood flow. *Reg Anesth Pain Med* 28(2):124-34, 2003.
76. Tanaka M, Sato M, Kimura T, Nishikawa T. The efficacy of simulated intravascular test dose in sedated patients. *Anesth Analg* 93(6):1612-7, 2001.
77. Ben David B, Solomon E, Levin H, Admoni H, Goldik Z. Intrathecal fentanyl with small-dose dilute bupivacaine: better anesthesia without prolonging recovery. *Anesth Analg* 85(3):560-5, 1997.
78. Liu S, Chiu AA, Carpenter RL, Mulroy MF, Allen HW, Neal JM, et al. Fentanyl prolongs lidocaine spinal anesthesia without prolonging recovery. *Anesth Analg* 80(4):730-4, 1995.
79. Vath JS, Koppacz DJ. Spinal 2-chloroprocaine: the effect of added fentanyl. *Anesth Analg* 98(1):89-94, 2004.

El tratamiento de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas

Postmenopausal women and hormones

Adam Ostrzenski, Columnista Experto de SIIIC
Profesor de Ginecología y Obstetricia, Howard University, Washington, DC (Ret.), EE.UU.

Abstract

Objectives: *To analyze scientific integrity, educational qualities, objectivity, and subject matter control of the educational manuscript of the «Women, hormones, and therapy: New observations from the Women's Health Initiative and Nurses' Health Study.»* **Data sources:** *All pertinent English-language scientific publications have been recognized by using Medical Subject Headings (MeSH), which were selected and used in a search on Medline (1998 - March 2007), ACOG online database (1998 - March 2007), HealthSTAR (1998 - March 2007), Cochrane Library database (1998 - March 2007). All the published materials relevant to the Women's Health Initiative (WHI) studies were included for review. Also, Reference lists of significant articles as well as a manual search of key articles were incorporated into this report. The manuscript entitled «Women, hormones, and therapy: New observations from the Women's Health Initiative and Nurses' Health Study» (Simon et al, Publisher: Medical Education Group LLC, Trevese, PA, U.S.A., 2007) has been systematically reviewed. Method of study selections: Altogether, 391 studies were reviewed and compared to «Women, hormones, and therapy: New observations from the Women's Health Initiative and Nurses' Health Stud (2007)» publication offered as a CME educational update for obstetricians/gynecologists (Simon et al.³, Publisher: Medical Education Group LLC, Trevese, PA, USA) were scientifically scrutinized. In addition to, the original WHI study (2002) and the WHI Steering Committee (2004), and Hsia et al WHI (2006) publications were reviewed. The published HRT and ERT, and WHI articles were included for this review. Inclusion criteria for this review were based upon published studies, if they enclosed a scientific evaluation of the designed, method and statistics of the WHI study. Exclusion criteria were applied to those publications which were analyzed the WHI study's results without scientific scrutiny of the WHI study's methodology and statistics. Tabulation, integration, and results: The «Women, hormones, and therapy: New observations from the Women's Health Initiative and Nurses' Health Study» CME educational manuscript offered the following didactic objectives: 1) The use of conjugated equine estrogen (CEE) 0.625 mg daily by postmenopausal women with prior hysterectomy reviled notable difference when the results were examined by the group age: Group I, age between 50 and 59 years, no significant trend for reducing the risk of myocardial infarct (MI) or coronary death. Group II, age between 60 and 79 years, there was statistically significant reduction in the risk of coronary revascularization and did not reduce the risk of MI or other coronary forms of CHD. 2) The use of CEE may lower the CHD risk in younger postmenopausal women. 3) Younger postmenopausal women are good candidates for initiating hormone therapy. 4) Breast cancer risk should not be of concern during short-term of management of menopausal symptoms, because the increase in risk seen in the WHI only became evident after 4 years of*

Resumen

Objetivos: Analizar la integridad científica, las cualidades educativas, la objetividad y el control de contenido del manuscrito educativo *Women, hormones, and therapy: New observations from the Women's Health Initiative and Nurses' Health Study*. **Fuente de datos:** Todas las publicaciones científicas pertinentes en idioma inglés fueron reconocidas mediante el uso de Medical Subject Headings (MeSH), que fueron seleccionadas y utilizadas en una búsqueda en Medline (1998 a marzo de 2007), las bases de datos *online* ACOG (1998 a marzo de 2007), HealthSTAR (1998 a marzo de 2007), *Cochrane Library* (1998 a marzo de 2007). Se incluyeron en la revisión todos los materiales publicados relevantes acerca del estudio *Women's Health Initiative* (WHI). Además, se incorporaron en esta comunicación las listas de referencia de los artículos importantes así como búsquedas manuales de artículos clave. Se revisó sistemáticamente el manuscrito *Women, hormones, and therapy: New observations from the Women's Health Initiative and Nurses' Health Study* (Simon y col., Editor: Medical Education Group LLC, Trevese, PA, Estados Unidos, 2007). **Método de selección de los estudios:** En total se revisaron 391 estudios y se los comparó con *Women, hormones, and therapy: New observations from the Women's Health Initiative and Nurses' Health Study* (2007), publicación ofrecida como actualización educativa a obstetras y ginecólogos (Simon y col., Editor: Medical Education Group LLC, Trevese, PA, EE.UU.). Además, se revisó el estudio original WHI (2002) y la publicación del *WHI Steering Committee* (2004) y de Hsia y col. WHI (2006). Se incluyeron en la revisión los artículos de terapia de reemplazo hormonal (TRH) y terapia de reemplazo estrogénica (TRE) publicados y los artículos relativos al WHI. Los criterios de inclusión de esta revisión se basaron en los estudios publicados si comprendían una evaluación científica del diseño, el método y la estadística del estudio WHI. Los criterios de exclusión se aplicaron a las publicaciones que analizaron los resultados del estudio WHI sin un escrutinio científico de su metodología y su estadística. **Tabulación, integración y resultados:** El manuscrito educativo *Women, hormones, and therapy: New observations from the Women's Health Initiative and Nurses' Health Study* ofrecía los siguientes objetivos didácticos: 1) El uso de 0.625 mg diarios de estrógenos equinos conjugados (EEC) en mujeres posmenopáusicas con histerectomía previa mostró una diferencia importante cuando se examinaron los resultados según el grupo etario: Grupo I, entre 50 y 59 años, sin tendencia significativa para reducir el riesgo de infarto de miocardio (IM) o muerte por causa coronaria. Grupo II, entre 60 y 79 años, hubo una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de revascularización coronaria y no se redujo el riesgo de IM o de otras formas de cardiopatía coronaria. 2) El uso de EEC puede disminuir el riesgo de cardiopatía coronaria en mujeres posmenopáusicas más jóvenes. 3) Las mujeres posmenopáusicas más jóvenes son buenas candidatas para iniciar TRH. 4) El riesgo de cáncer de mama no debe ser una preocupación durante el tratamiento a corto plazo

treatment. 5) HRT or CEE provides reassurance for the use of hormonal therapy in recent menopausal women with vasomotor symptoms. 6) Hormone therapy in women receiving statins is not contraindicated. 7) Resuming Hormone therapy is reasonable at the low dose. 8) The prior thromboembolic event related to immobilization or trauma doesn't constitute contraindication for the use a non-oral formulation of hormone therapy. 9) The WHI data should provide assurance for the cardiovascular safety of hormone therapy in recently menopausal women. The results of other studies have documented that WHI study's design, method, and statistical analysis failure to support results and conclusions of the WHI clinical trial. Conclusions: The educational manuscript did not meet criteria as a didactic material for gynecologists due to: 1) Scientific data were inadequately selected. 2) Bias interpretation of the pertinent data of the WHI study. 3) Deficient in balancing current available knowledge related to the WHI study. 4) Objectivity of the publication is cloudy throughout the manuscript. 5) No rigid adherence to the intended subject matter.

Key words: hormone replacement therapy, estrogen replacement therapy, menopause, postmenopause, vasomotor symptoms



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

Recepción: 29/4/2007 - Aprobación: 13/1/2008
Primera edición, www.siic.salud.com: 3/4/2008

Enviar correspondencia a: Adam Ostrzenski, Institute of Gynecology, Inc., FL 33710, St. Petersburg, EE.UU.
aostrzenski@hotmail.com

Introducción

Ostrzenski y Ostrzenska¹ documentaron una metodología científica poco precisa utilizada en el estudio *Women's Health Initiative* (WHI). En general, sus hallazgos descalificaron los resultados del WHI como recursos confiables para aplicaciones clínicas o educativas. Además, Prentice y col.² analizaron los datos estadísticos del estudio WHI e identificaron también algunos problemas estadísticos, que incluían los modelos de error de medición y los procedimientos de análisis para la evaluación de la dieta y la actividad física; los métodos de monitoreo del ensayo clínico cuando los tratamientos pueden afectar diversos resultados clínicos, ya sea de forma beneficiosa o adversa; el diseño del estudio y los procedimientos del análisis para los datos genómicos y proteómicos; el fracaso de los procedimientos de análisis de datos de tiempo cuando los índices de riesgo de los grupos de tratamiento son dependientes del tiempo. Este último tema parece importante para resolver la discrepancia entre el ensayo clínico WHI y los resultados de estudios observacionales sobre terapia hormonal posmenopáusica y enfermedad cardiovascular. La publicación de Simon y col.³ se estructuró sobre la base del estudio WHI original con énfasis en "...nuevos hallazgos dentro del contexto de lo que ya se conoce y cómo pueden impactar estos hallazgos en el tratamiento de la población premenopáusica y posmenopáusica con síntomas vasomotores o urogenitales" con el uso de estrógenos equinos conjugados (EEC). Esencialmente, el manuscrito educativo de los autores se basó en el WHI, dado que el *Nurses' Health Study* (NHS) eran datos fragmentados extrapolados del estudio WHI original. Estos dos artículos,^{4,5} sobre los cuales Simon y col.³ basaron su publicación, no son nuevos ensayos clínicos, sino extrapolaciones

de los síntomas menopáusicos porque el riesgo mayor observado en el WHI sólo se manifestó después de 4 años de tratamiento. 5) La TRH o los EEC proporcionan tranquilidad acerca del uso de la TRH en mujeres menopáusicas recientes con síntomas vasomotores. 6) No está contraindicada la TRH en las mujeres que reciben estatinas. 7) Es razonable reanudar la TRH en una dosis baja. 8) El evento tromboembólico previo relacionado con inmovilización o traumatismo no constituye una contraindicación para el uso de una fórmula no oral de TRH. 9) Los datos del WHI brindan tranquilidad acerca de la seguridad cardiovascular de la TRH en mujeres recientemente menopáusicas. Los resultados de otros estudios han documentado que el diseño, el método y el análisis estadístico del WHI no sostienen los resultados ni las conclusiones del ensayo clínico WHI. **Conclusiones:** El manuscrito educativo no cumplió los criterios como material didáctico para los ginecólogos porque: 1) Los datos científicos no fueron seleccionados de forma adecuada. 2) Existe una interpretación sesgada de los datos pertinentes del estudio WHI. 3) Hay una deficiencia en el balance entre el conocimiento actual disponible relacionado con el estudio WHI. 4) La objetividad de la publicación es poco clara en todo el manuscrito. 5) No existe una adhesión estricta al tema pretendido.

Palabras clave: terapia de reemplazo hormonal, terapia de reemplazo estrogénica, menopausia, posmenopausia, síntomas vasomotores

Sinopsis

Simon y col. ha ofrecido *Women, hormones, and therapy: New observations from the Women's Health Initiative and Nurses' Health Study* como manuscrito educativo para el ginecólogo estadounidense en 2007.² Editor: Medical Education Group LLC, Trevose, PA, Estados Unidos. La publicación se basó sobre el estudio original WHI. El manuscrito educativo es deficiente y no cumple criterios para ser utilizado con fines didácticos.

de datos selectivos del estudio WHI original.⁶ Por lo tanto, la metodología científica del estudio WHI original⁶ no ha cambiado y toda la información pertinente a favor y en contra relacionada con el estudio WHI original debe haber sido incluida con fines educativos en el manuscrito de Simon y col.³ En general, cada material educativo, sin excepción, debe ser equilibrado mediante la incorporación de conocimiento actual y documentado sobre un tema. Es obligatorio incorporar los datos existentes en la literatura sobre el tema. Por lo tanto, la obligación ética del autor o los autores es evaluar los beneficios y desventajas objetivamente antes de ofrecer un manuscrito como material educativo. Si se tiene en cuenta el hecho de que el manuscrito educativo de Simon y col.³ de 2007 (editado por Medical Educational Group LL, Trevose, PA, EE.UU.) se distribuyó sin cargo a cada ginecólogo en ejercicio en los Estados Unidos por correo directo y también que el manuscrito se encuentra disponible en Internet en todo el mundo, es obligación de la comunidad médica realizar una revisión sistemática.

Los objetivos de este trabajo fueron analizar la integridad científica, las cualidades educativas, la objetividad y el control del contenido del manuscrito educativo *Women, hormones, and therapy: New observations from the Women's Health Initiative and Nurses' Health Study* en relación con la literatura existente sobre el tema.

Fuentes de datos

Se identificaron todas las publicaciones científicas pertinentes en idioma inglés mediante el uso de *Medical Subject Headings* (MeSH): TRH, TRE [terapia de reemplazo estrogénico], WHI, las que fueron seleccionadas y utilizadas en la búsqueda en Medline (1998 a marzo de 2007), la

base de datos *online* ACOG (1998 a marzo de 2007), HealthSTAR (1998 a marzo de 2007), la base de datos *Cochrane Library* (1998 a marzo de 2007). Se incluyeron en la revisión todos los materiales publicados relevantes para los estudios *Women's Health Initiative* (WHI). Además, se incorporaron en esta comunicación las listas de referencia de los artículos importantes así como búsquedas manuales de artículos clave.

Método de selección de los estudios

En conjunto se revisaron 391 estudios y se los comparó con *Women, hormones, and therapy: New observations from the Women's Health Initiative and Nurses' Health Study* (2007) publicación ofrecida como actualización de educación médica continua para obstetras y ginecólogos (Simon y col.,³ Editor: Medical Education Group LLC, Treviso, PA, Estados Unidos). Además, se revisó el estudio original WHI (2002) y las publicaciones del *WHI Steering Committee* (2004) y Hsia y col., WHI (2006). Se incluyeron en la revisión los artículos de TRH y TRE publicados y los artículos WHI. Los criterios de inclusión de esta revisión se basaron sobre los estudios publicados, si comprendían una evaluación científica de la metodología y la estadística del estudio WHI. Los criterios de exclusión se aplicaron a las publicaciones que analizaron los resultados del estudio WHI sin un escrutinio científico de su metodología y su estadística.

Tabulación, integración y resultados

El manuscrito de educación médica continua *Women, hormones, and therapy: New observations from the Women's Health Initiative and Nurses' Health Study* ofrecía los siguientes materiales didácticos:

1. El uso de 0.625 mg diarios de estrógenos equinos conjugado (EEC) en mujeres posmenopáusicas con histerectomía previa mostró una diferencia importante cuando se examinaron los resultados según el grupo de edad: Grupo I, entre 50 y 59 años, sin tendencia significativa para reducir el riesgo de infarto de miocardio (IM) o muerte de causa coronaria. Grupo II, entre 60 y 79 años, hubo una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de revascularización coronaria y no se redujo el riesgo de IM o de otras formas coronarias de cardiopatía coronaria.

2. El uso de EEC puede disminuir el riesgo de cardiopatía coronaria en mujeres posmenopáusicas más jóvenes.

3. Las mujeres posmenopáusicas más jóvenes son buenas candidatas para iniciar TRH.

4. El riesgo de cáncer de mama no debe ser una preocupación durante el tratamiento a corto plazo de los síntomas menopáusicos, porque el riesgo mayor observado en el WHI sólo se manifestó después de 4 años de tratamiento.

5. La TRH o los EEC proporcionan tranquilidad acerca del uso de la terapia hormonal en mujeres menopáusicas recientes con síntomas vasomotores.

6. No está contraindicada la TRH en las mujeres que reciben estatinas.

7. Es razonable reanudar la TRH en dosis bajas.

8. El evento tromboembólico previo relacionado con inmovilización o traumatismo no constituye una contraindicación para el uso de una fórmula no oral de TRH.

9. Los datos del WHI deben brindar tranquilidad acerca de la seguridad cardiovascular de la TRH en mujeres que recientemente son menopáusicas.

Los resultados de otros trabajos han documentado que el diseño, el método y el análisis estadístico del estudio no sostienen los resultados ni las conclusiones del ensayo clínico WHI.^{1,2}

Comentario

Los títulos de párrafo se presentan en orden según aparecieron en la monografía de Simon y col.³ con comentarios sobre los datos pertinentes relacionados con los resultados del estudio WHI.

"Análisis reciente del grupo del WHI que sólo recibió estrógenos"

1. En esta sección de la publicación de Simon y col.³, los autores extrapolaron datos del *Women's Health Initiative Steering Committee*⁴ y de Hsia y col.⁵ Arribaron a la conclusión de que 0.625 mg diarios de estrógenos equinos conjugados (CEE) en mujeres posmenopáusicas sin histerectomía previa mostraban notables diferencias cuando se examinaban los resultados según el grupo de edad. Las mujeres de 50 a 59 años no mostraron ninguna tendencia significativa para reducir el riesgo de infarto de miocardio (IM) o muerte por causa coronaria, y mostraron una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de revascularización coronaria. La edad de 60 a 79 años no redujo el riesgo de IM u otras formas coronarias de enfermedad cardiovascular y el uso de EEC puede reducir el riesgo de cardiopatía coronaria en mujeres posmenopáusicas más jóvenes.

La edad de las mujeres incorporadas en el ensayo clínico WHI original fue: 1) en el grupo de intervención, la edad media fue 63.2 años con 2 desviaciones estándar de 7.1 años; por lo tanto, las edades entre 56.1 y 70.3 años fueron estadísticamente significativas en el estudio WHI. Las mujeres de 60 a 79 años fueron $n = 5\ 667$ (69.94%).^{5,6} 2) En el grupo con placebo, la edad media fue 63.3 ± 7.1 (56.2-70.4).^{6,7}

El estudio WHI no fue diseñado para mujeres posmenopáusicas jóvenes, dado que el 70% de las participantes tenían 60 a 79 años con una edad media de 63.2 ± 7.1 años. La mediana de la edad de la menopausia entre las mujeres de los EE.UU. es de 51.1 años.⁹ En consecuencia, las mujeres en el estudio WHI menores de 56.1 años quedarían fuera de un análisis con 2 desviaciones estándar y se convertirían en un grupo estadísticamente no significativo. Simplemente, la aplicabilidad de los hallazgos del estudio WHI a mujeres de 51.1 a 56.1 años y menores es desconocida. La propia brecha entre la mediana de edad de la menopausia y la mediana de edad de las participantes del estudio WHI descalifica el rótulo del WHI como ensayo de prevención primaria de mujeres menopáusicas más jóvenes. El estudio WHI sólo puede ser descrito como un ensayo clínico de mujeres de edad avanzada, ya que existe una diferencia de 12 años en la mediana de la edad de las mujeres menopáusicas de todos los EE.UU.⁷ y las que participaron en este ensayo.¹

2. Sobre la base de publicaciones recientes del WHI,^{4,5} Simon y col.³ postularon "... que los EEC pueden disminuir el riesgo de cardiopatía coronaria en mujeres posmenopáusicas más jóvenes." La representación de las mujeres posmenopáusicas más jóvenes en el estudio WHI estaba fuera del rango de significación estadística. Esencialmente, el ensayo clínico WHI se basó sobre en las mujeres de entre 60 y 79 años.

3. La referencia a la reducción de la cardiopatía coronaria por los EEC es otra sugerencia incorrecta porque el diseño del estudio clínico WHI original no era adecuado.^{1,2} La modificación dietética^{4,5} incorporada en el diseño del estudio WHI creó al menos tres deficiencias científicas: 1) se evaluaron terapéuticas heterogéneas (Prempro™ o EEC, dieta hipograsa y suplementos de carbonato de calcio, y vitamina D₃); 2) un criterio de valoración inadecuado que

sólo estaba relacionado con la administración de Prempro™ o EEC; 3) la interpretación de los resultados no pudo ser asignada específicamente al uso de Prempro™, de EEC o de un patrón de dieta hipograsa, o carbonato de calcio y vitamina D₃. En el estudio WHI cada terapéutica empleada tiene un efecto clínico individual sobre el criterio de valoración de la cardiopatía coronaria; por lo tanto, la validez de los criterios de valoración y el grado en el cual cada terapéutica influye sobre la cardiopatía coronaria no fue ni pudo ser determinado por el estudio WHI.^{1,2} Esta falta de identificación acerca de qué terapéutica tuvo efecto clínico sobre los criterios de valoración dio lugar para la especulación sobre la validez de los resultados.² El criterio de valoración primario del estudio WHI fue la cardiopatía coronaria asociada con Prempro™ o EEC y un patrón de tratamiento de dieta hipograsa, y suplementos de carbonato de calcio y vitamina D₃. Esta combinación no distinguió entre TRH o EEC y el patrón de dieta hipograsa, y en qué grado influía cada uno en el resultado de cardiopatía coronaria y accidente cerebrovascular. Por estas razones, es infundado identificar los EEC o la TRH como factores para reducir la cardiopatía coronaria, sobre la base del estudio WHI.^{1,2}

Además, las mujeres que presentaban trastornos clínicos y antecedentes de enfermedad en la detección sistemática representan un problema importante del estudio WHI. Muchas mujeres estaban enfermas o tenían antecedentes de enfermedad y fueron incluidas en una población general del estudio. Además, las mujeres en el estudio WHI fueron tratadas activamente por sobrepeso, obesidad, hipertensión sistólica, diastólica o ambas, diabetes, hipercolesterolemia o uso diario de aspirina (prevención de cardiopatía coronaria o accidente cerebrovascular) en la detección sistemática inicial del estudio WHI. Estos trastornos clínicos por sí solos predisponen a cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda (TVP) o embolismo pulmonar (EP), sin EEC ni TRH. Es obvio a partir del estudio WHI que el 78.12% de las mujeres no calificaban como población sana. El 22% de las mujeres restantes eran saludables. Lamentablemente, se mezclaron mujeres saludables y no saludables y se reubicaron como población general del estudio.⁶

La combinación de dieta hipograsa con TRH o EEC, un grupo de edad avanzada de las participantes y los trastornos clínicos preexistentes invalidaron el concepto de que los estudios WHI fueron diseñados para evaluar el efecto de estrógenos/progestágenos o EEC sobre las mujeres saludables o como estudio para evaluar la prevención.

Los criterios de exclusión e inclusión del estudio WHI mostraron graves problemas científicos. Además, la ausencia de subgrupos para problemas clínicos específicos hizo imposible la interpretación de los resultados del WHI en mujeres saludables y no saludables. Por lo tanto, el estudio WHI es inválido para mujeres posmenopáusicas sanas y no sanas, dado que ambas fueron mezcladas en el estudio. Estos datos disponibles fundamentales no han sido incorporados en el manuscrito educativo de Simon y col.³ La ausencia de esta información pertinente descalifica *per se* el manuscrito como material educativo para ginecólogos.

El ensayo clínico WHI puede ser considerado una empresa y un esfuerzo enormes; sin embargo, no debe ser considerado como una guía clínica ni educativa. Se presentaron a la comunidad médica profesional y al público en general los resultados del estudio WHI sin escrutinio científico. Algunas autoridades profesionales y los medios de los Estados Unidos arribaron a la conclusión de que la TRH es mala para la salud de las mujeres sobre la base del estudio WHI. Si se siguen los principios de la medicina

basada en la evidencia no es posible concluir que la TRH o los EEC fueron malos para la salud de las mujeres posmenopáusicas ni que fueron buenos para ellas.¹

“Ventana de oportunidad para iniciar la terapia de reemplazo hormonal”

Esencialmente, el estudio WHI fue diseñado para mujeres de edad avanzada (70% de las participantes tenían entre 60 y 79 años). Por lo tanto, no existe una ventana de oportunidad para ninguna interpretación científica de las mujeres menores de 56.1 años. Si Simon y col.³ sugirieron que existía la necesidad de un nuevo estudio, esta idea debería ser apoyada por los resultados del estudio WHI y dicha ventana en realidad existiría. Cualquier otra interpretación es ciencia ficción y no un material apropiado a los fines educativos clínicos, a menos que los autores³ quieran presentar los materiales del WHI como un ejemplo del modo en que no debe llevarse a cabo una investigación.

“Cáncer de mama”

Simon y col.³ extrapolaron datos del estudio WHI^{4,5} y ofrecieron datos seleccionados como material educativo. Sus sugerencias podrían caracterizarse de este modo: 1) la TRH produjo un leve aumento en el cáncer de mama invasor y el riesgo comenzó después de 4 años de tratamiento; 2) un riesgo reducido de cáncer de mama comienza después de 4 a 5 años de tratamiento con EEC; 3) el riesgo de cáncer de mama no debe ser una preocupación durante el breve tratamiento de los síntomas menopáusicos, porque el aumento del riesgo observado en el estudio WHI sólo se puso de manifiesto después de 4 años de tratamiento.

Originariamente, los criterios de inclusión y exclusión del estudio WHI no han sido tratados de forma adecuada. Se incluyeron 1 286 (15.11%) mujeres con familiares de sexo femenino que tenían cáncer de mama documentado en la población general del estudio sin crear un subgrupo. Muchos estudios epidemiológicos indican que el antecedente familiar de cáncer de mama, sobre todo en los familiares inmediatos, tiene una influencia importante sobre la incidencia de cáncer de mama. Como mínimo, 1 286 mujeres (15,11%) en el estudio WHI, tenían predisposición familiar al cáncer de mama, antes de exponerlas a TRH y EEC. Se debería haber creado un subgrupo especial en el estudio WHI para evaluar el efecto de estrógenos/progestágenos o estrógenos solos sobre el riesgo de cáncer de mama de las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama y no incluirlas en la población general del estudio. Además, algunos estudios clínicos basados en la evidencia ya han establecido que los antecedentes de enfermedad constituirían una contraindicación indirecta o directa para el uso de TRH o EEC. Bajo ninguna circunstancia, estas mujeres cumplen los criterios de mujeres saludables consideradas candidatas para el tipo de estudio de prevención del WHI. Toda la población no sana o en la que se presentaban factores de riesgo debió ser organizada en subgrupos separados de acuerdo con el trastorno clínico o los factores predisponentes, y debió presentarse un consentimiento informado separado y diseñado específicamente. Estas mujeres debieron ser excluidas de la población general y sana del estudio. Los criterios de exclusión e inclusión del estudio WHI muestran problemas científicos graves, esta ausencia de subgrupos para enfermedades clínicas específicas invalidó el estudio en las mujeres posmenopáusicas saludables y también en mujeres no saludables, dado que las mujeres sanas y las que no lo estaban se encontraban mezcladas. Esta información debió haber sido incluida en la publicación de Simon y col.³

“Cómo abordar el tratamiento de los síntomas vasomotores en las mujeres”

El ensayo clínico WHI no fue diseñado ni conducido como estudio para evaluar el efecto de la TRH o los EEC sobre los síntomas vasomotores. La edad mediana en el estudio WHI fue 63.2 años con 2 desviaciones estándar de 7.1 años. La edad estadísticamente importante en el estudio WHI fue 56.1 a 70.3 años. Este rango de edades no puede ser calificado como edad menopáusica temprana, en la cual los síntomas vasomotores son más pronunciados. Bajo ninguna circunstancia el estudio WHI debería “...brindar tranquilidad sobre el uso de la TRH en mujeres con menopausia reciente”, como afirmaron Simon y col.³ en su publicación educativa para ginecólogos.

Además, los autores del manuscrito educativo³ sugirieron, sobre la base del estudio WHI, que “se ha mostrado en estudios clínicos y en el WHI que la TRH previene la pérdida ósea, y evita las fracturas vertebrales y no vertebrales”. En realidad se trata de una información engañosa por varias razones:

1. El ensayo clínico WHI incorporó una tableta de suplemento de carbonato de calcio (1 000 mg diarios) y una ingesta dietaria de calcio de 500 mg diarios, lo que hace un total de 1 500 mg/día, y un suplemento de vitamina D₃ de 400 UD diarias.⁶

El suplemento de carbonato de calcio y de vitamina D₃ disminuye la prevalencia de fracturas óseas, incluida la fractura de cadera.⁹ El uso de varios medicamentos en el estudio (estrógenos/progestágenos, carbonato de calcio, vitamina D₃) redujo significativamente la validez de que Prempro™ solo o los EEC como única medicación reducen las fracturas óseas, esto una presunción errónea.

Se seleccionó el grupo de estrógenos sin oposición entre las mujeres con útero intacto. Este grupo fue aleatorizado originariamente entre 1992 y 1996, y el estudio se interrumpió en 1996. La justificación para suspender el estudio se dio como “...la adhesión prolongada a los estrógenos sin oposición no fue factible en las mujeres con útero...”. En consecuencia, este grupo fue reasignado arbitrariamente desde el grupo con Premarin™ al grupo con Prempro™ sin asignación aleatoria de las participantes. Esta contaminación de la población del estudio descalifica la interpretación de los resultados de Prempro™ porque la misma mujer utilizó dos agentes (estrógenos solos y más tarde un régimen de estrógenos/progestágenos) en diferentes momentos. El estudio WHI indicó⁵ que transcurría un tiempo suficiente (4 semanas) para eliminar los efectos a corto plazo de los estrógenos. Este período de tiempo no eliminaría definitivamente el efecto a largo plazo del uso de estrógenos. Cada uno de los regímenes utilizados en el estudio WHI tendría su propio efecto a largo plazo sobre los criterios de valoración, dado que el estudio WHI fue diseñado a largo plazo. Al parecer, los estrógenos solos o la TRH tienen un efecto a corto plazo y a largo plazo diferentes sobre los parámetros mensurables clínicamente (cardiopatía coronaria, TVP, accidente cerebrovascular, cáncer de mama, fractura de cadera o cáncer colorrectal, etc.) y la composición de la medicación hubiera tenido un efecto diferente.

3. El poder del estudio WHI no fue suficiente para los grupos étnicos minoritarios;¹ por lo tanto, era inapropiado hacer una afirmación general para toda la población, incluidas las minorías, dado que los resultados clínicos del estudio WHI no apoyarían este punto de vista.^{1,6} Estos datos deberían haber sido incluidos por Simon y col.³ para presentar el conocimiento actual ponderado disponible¹ sobre el tema.

“Reanudación de la terapia hormonal”

En su publicación educativa los autores³ arribaron a la conclusión de que “es prudente reiniciar la hormonoterapia en dosis bajas”. Esta sugerencia clínica no pudo hacerse sobre la base del estudio WHI. El estudio WHI utilizó una sola dosis de 0.625 mg de EEC (Premarin 0.625 mg) y una tableta de Prempro contiene 0.625 mg de EEC y acetato de medroxiprogesterona 2.5 mg.⁶ La única cuestión evaluada por el estudio WHI fueron 131 mujeres transferidas desde el grupo con útero intacto que recibieron EEC sin oposición 0.625 mg (Premarin) al grupo Prempro sin una aleatorización adicional.^{6,7} Esta transferencia arbitraria sin aleatorización de uno a otro grupo y modificación de los regímenes evaluados no cumplió los criterios científicos sancionados y contaminó los criterios de valoración.¹ El estudio WHI nunca evaluó la seguridad y eficacia de la dosis inferior de estrógenos ni examinó la reanudación de la TRH.^{6,7} Por lo tanto, la afirmación efectuada por los autores³ en referencia a reanudar la TRH es, en el mejor de los casos, confusa, dado que estos aspectos nunca fueron investigados por el estudio WHI.

“TRH en mujeres que reciben estatinas”

La combinación de ambas, un grupo de edad avanzada de participantes y trastornos clínicos persistentes, que incluyeron hipercolesterolemia, invalidó el concepto de que los estudios WHI estaban diseñados para evaluar el efecto de estrógenos/progestágenos o EEC en mujeres sanas o que era un estudio de evaluación de la prevención. El alto porcentaje (78.12%) de mujeres con enfermedad preexistente incluidas en el estudio WHI descalificó los resultados de la aplicación de este ensayo clínico en una población saludable. En el ensayo clínico WHI había mujeres con trastornos clínicos previos (infarto de miocardio, angina, angioplastia, TVP, EP, accidente cerebrovascular o que recibían estatinas o aspirina).^{1,6} Los resultados del ensayo WHI no pudieron proporcionar datos relacionados con las mujeres que recibían estatinas dado que este estudio no tuvo un subgrupo separado que permitiera determinar de qué modo la combinación de estrógenos o progestágenos solos y el tratamiento simultáneo con estatinas afectaría la cardiopatía coronaria. Además, estas mujeres fueron incluidas en la población mixta general.

“Riesgo tromboembólico”

Como se menciona en el párrafo anterior, las mujeres del ensayo clínico WHI con trastornos clínicos previos (infarto de miocardio, angina, angioplastia, TVP, EP, accidente cerebrovascular) fueron incluidas en la población general del estudio; por lo tanto, el riesgo tromboembólico no pudo ser evaluado de forma científica.^{1,6} Las mujeres del estudio WHI recibieron terapéuticas heterogéneas; por lo tanto, el ensayo estaba contaminado, y en estas condiciones, los resultados no pueden ser utilizados para uso clínico o con fines educativos.

Por lo tanto, la afirmación de Simon y col.³ de que el evento tromboembólico previo relacionado con la inmovilización o traumatismo no constituye una contraindicación para el uso de una fórmula no oral de hormonoterapia no puede recibir apoyo del estudio WHI.

“Estrógenos y progestágenos”

El alcance de la publicación de Simon y col.³ estaba limitado a las publicaciones tempranas y recientes del WHI. Por lo tanto, sólo debió presentarse la combinación de estrógeno más progestágeno (Prempro) o estrógenos solos (Premarin)⁶. Los progestágenos solos no habían sido

evaluados por el estudio WHI. El progestágeno acetato de madroxiprogesterona fue evaluado con estrógenos equinos conjugados. Los EEC solos fueron examinados en el ensayo WHI en una única dosis (0.625 mg). Los investigadores del estudio WHI no investigaron ni una dosis mayor ni menor de EEC. La idea de Simon y col.³ de que *“los datos del estudio WHI deben brindar tranquilidad acerca de la seguridad cardiovascular de la TRH en mujeres con menopausia reciente”* no tiene fundamento científico, dado que el estudio WHI no condujo la evaluación de la TRH en mujeres con menopausia reciente ni evaluó la respuesta de los síntomas vasomotores a la TRH o los EEC.⁶

Simon y col.³ sugirieron que *“los análisis recientes a partir de los estudios WHI y NHS proporcionan tranquilidad acerca de la seguridad de la TRH en mujeres con menopausia reciente.”* Es importante recordar que tanto el WHI⁴ (publicado en 2004) como el NHS⁵ (publicado en 2006) son datos selectivos del estudio WHI original publicado en 2002.⁶ Si la publicación original del estudio WHI no cumplía con los criterios de calidad científica, por lo tanto, los resultados del estudio no pueden ser tomados seriamente. El análisis fragmentado del estudio original WHI sin una mirada crítica sobre la metodología científica es un abordaje inapropiado para cualquiera a quien se le presenta una publicación científica o un manuscrito educativo. Dado que la crítica constructiva¹ del estudio original WHI estaba disponible para Simon y col.,³ así como para la publicación del estudio NHS⁴, no incorporar en sus publicaciones estos conocimientos es poco ético y engañoso. Si los autores deciden ignorar los datos existentes sobre el contenido, tendrían la obligación de analizar la metodología de revisión de las publicaciones por sí solos.

En la forma en que Simon y col.³ presentaron su manuscrito no se puede considerar un material educativo para el ginecólogo. Una idea anecdótica de los autores³ y una interpretación unilateral de los resultados no pueden ser aceptadas como un manuscrito didáctico para los ginecólogos de los EE.UU. y de todo el mundo.

En resumen, los lectores del manuscrito de Simon y col.³ deberían haber sido informados de que los resultados del estudio WHI no podrían ser ofrecidos como material educativo de autoridad por las siguientes razones:

- La determinación inadecuada de los criterios de exclusión/inclusión invalida el estudio WHI como investigación clínica científica.
 - Se desconoce la aplicabilidad de los hallazgos a las mujeres de 51.1 a 56.1 años y más jóvenes.
 - La brecha existente entre la mediana de edad de la menopausia y la mediana de edad de las mujeres del estudio descalifica el rótulo del estudio WHI como ensayo de prevención primaria o su aplicación a mujeres posmenopáusicas más jóvenes.
 - La potencia insuficiente del estudio para diferentes grupos étnicos minoritarios hizo imposible aplicar los resultados del estudio WHI a un grupo minoritario.
 - Sólo se evaluó una dosis de Prempro™ y Premarin en el estudio WHI y los resultados no pueden ser aplicados a una dosis baja de Prempro.
 - El uso de la combinación de medicina convencional (estrógenos/progestágenos) y terapéuticas alternativas (carbonato de calcio, vitamina D₃, dieta hipograsa) oscureció significativamente, si no eliminó por completo, la interpretación del efecto beneficio/riesgo de Prempro™ o EEC sobre cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular, cáncer de mama, fractura ósea o TVP.
 - El estudio WHI sólo puede ser descrito como un ensayo clínico de mujeres de edad avanzada, ya que existe una

diferencia de 12 años en la mediana de edad de la menopausia y la mediana de edad de las participantes.

- Los síntomas posmenopáusicos reducidos o ausentes entre las mujeres de edad avanzada contribuyeron a la tasa mayor de abandono del estudio.
 - Las mujeres del grupo con Premarin™ (mujeres con útero intacto que recibían estrógenos sin oposición) no fueron asignadas de forma aleatoria nuevamente y fueron reubicadas de forma arbitraria al grupo con Prempro™ sin crear un grupo homogéneo.
 - Los criterios de valoración del estudio WHI estaban contaminados por el uso de dos agentes independientes entre las mismas mujeres: estrógenos solos (Premarin™) entre 1992 y 1996 y estrógenos/progestágenos (Prempro™) entre 1996 y 2003. Esta contaminación volvió impráctica la interpretación de los resultados del estudio WHI.
 - La población no sana del estudio WHI no estaba organizada en subgrupos separados de acuerdo con su trastorno clínico; no se le presentó un consentimiento informado diseñado específicamente; y no fue excluida de la población general del estudio.
 - El alto porcentaje (78.12%) de mujeres con enfermedad preexistente incluidas en el estudio WHI anula la aplicabilidad de los resultados a las mujeres posmenopáusicas sanas.
 - La ausencia de subgrupos para trastornos clínicos específicos volvió inválidos los resultados del estudio WHI en las mujeres posmenopáusicas sanas y en aquellas que no lo eran, dado que se mezclaron los resultados de ambas.
 - La calidad científica global del estudio WHI es escasa.
 - El diseño defectuoso del estudio WHI y su ejecución ponen en duda la validez de los resultados.
 - El ensayo clínico WHI puede ser considerado una empresa y un esfuerzo enormes; sin embargo, no debe ser considerado como hito clínico ni ensayo revolucionario que pueda ser ofrecido como guía clínica o educativa.
 - La metodología imprecisa del estudio WHI no puede confirmar la idea de que la TRH o los EEC constituyen un riesgo para la salud en las mujeres posmenopáusicas, ni que la TRH o los EEC son beneficiosos para su salud.
 - El ensayo clínico WHI deben ser rediseñado por completo y repetido para determinar la seguridad y la eficacia de la TRH o los EEC.

Conclusiones

El manuscrito educativo no cumplió criterios como material didáctico para los ginecólogos porque:

1. Los datos científicos no fueron seleccionados de forma adecuada.
2. Existe una interpretación sesgada de los datos pertinentes del estudio WHI.
3. Hay una deficiencia en el balance entre el conocimiento actual disponible relacionado con el estudio WHI.
4. La objetividad de la publicación es poco clara en todo el manuscrito.
5. No existe una adhesión estricta al tema pretendido.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.salud.com

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

La aptitud aeróbica está deteriorada en las niñas prepúberes con diabetes tipo 1

Aerobic fitness in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus - biological or behavioural harmful factors?



Elsa Heyman, Columnista Experta de SIIC
Post-PhD, Department of Human Physiology & Sportsmedicine,
Vrije Universiteit Brussel, Bruselas, Bélgica
Phanélie Berthon, ScD, University of Rennes 2, Rennes, Francia

Abstract

Aerobic fitness is regarded as beneficial for everyone's overall health and quality-of-life. It is so important to quantify aerobic fitness in young people suffering from chronic disease, such as type 1 diabetes mellitus (T1DM). Research on aerobic fitness in young T1DM subjects has produced conflicting results, possibly because of inclusion of too large panels of ages and maturation stages as well as the use of various indexes of aerobic fitness. In a preliminary study including T1DM prepubertal boys and maturation-stage-matched healthy controls, we evidenced a normal aerobic fitness in the patients, who were appropriately involved in regular exercise and had a fair glycaemic control. In the present paper we present potential advantages of PWC₁₇₀ to assess aerobic fitness. Then, using this index we highlight a normal aerobic fitness in prepubertal T1DM boys, whereas it is impaired in prepubertal T1DM girls. This gap in aerobic fitness between T1DM and healthy girls widens with pubertal maturation. Ultimately, we discuss the role of factors like long-term glycaemic control, fat mass gain and physical inactivity, which could be involved in the decrease in aerobic fitness with puberty in T1DM girls.

Key words: type 1 diabetes, aerobic fitness, childhood, puberty, physical activity

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

De acuerdo con el seguimiento clínico, el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 (DBT1) se basa en cuatro principios importantes: administración crónica de insulina, tratamiento dietético, educación para el control y ejercicio físico regular. Dado el acuerdo universal sobre la prescripción de ejercicios físicos, las pruebas aeróbicas pueden constituir un auxiliar valioso del médico en el seguimiento del paciente con DBT1.

Métodos para evaluar la aptitud aeróbica en los pacientes jóvenes con DBT1

Se han diseñado muchas pruebas para evaluar la adecuación aeróbica. La medición de la captación máxima de

Resumen

La aptitud aeróbica se considera beneficiosa para la salud general y la calidad de vida de todo individuo. Es muy importante cuantificar la aptitud aeróbica en los individuos jóvenes que sufren una enfermedad crónica, como la diabetes mellitus tipo 1 (DBT1). La investigación sobre la aptitud aeróbica en jóvenes con DBT1 ha producido resultados contradictorios, posiblemente por la inclusión de grupos de edad y estadios de maduración demasiado grandes, así como por el uso de distintos índices de aptitud aeróbica. En un estudio preliminar que incluyó varones prepúberes con DBT1 y controles sanos apareados por estadio de maduración, apreciamos una aptitud aeróbica normal en los pacientes, que realizaban apropiadamente ejercicios regulares y tenían un control adecuado de la glucemia. En este artículo presentamos las ventajas potenciales del método PWC₁₇₀ para evaluar la aptitud aeróbica. Entonces, con el uso de este índice observamos una aptitud aeróbica normal en varones prepúberes con DBT1, mientras que estaba deteriorada en las niñas prepúberes con DBT1. Esta brecha en la aptitud aeróbica entre las niñas con DBT1 y las niñas sanas se hace incluso más pronunciada con la maduración puberal. Finalmente, explicamos el papel de factores como el control glucémico prolongado, el aumento de la masa grasa y la inactividad física, que podrían estar involucrados en la disminución de la aptitud aeróbica con la pubertad en niñas con DBT1.

Palabras clave: diabetes tipo 1, actividad aeróbica, niñez, pubertad, actividad física

oxígeno (VO₂ máx), que se determina mediante el ejercicio agotador en la cinta sin fin o el pedaleo, es el mejor marcador fisiológico de aptitud aeróbica. Sin embargo, la intención de medir este índice puede conducir a conclusiones erróneas ya que las frecuencias cardíacas con el agotamiento parecen a veces más bajas en los adolescentes y adultos con DBT1 comparadas con los controles sanos.²⁻⁷ En algunos estudios llevados a cabo en adultos, estas tasas más bajas pueden ser explicadas principalmente por limitaciones en las adaptaciones cardíacas ligadas a la neuropatía diabética simpática.⁷⁻⁹ Otros factores pueden contribuir para volver problemático el logro del máximo en los pacientes jóvenes con DBT1. En vista de la administración de insulina exógena, las concentraciones plasmáticas de glucosa a menudo disminuyen en los pacientes con DBT1 después de un ejercicio moderado,¹⁰ pero también después de un ejercicio más intenso, como un episodio de ejercicios graduados máximos.^{6,11} En un contexto clínico, una caída rápida de la glucosa puede disparar una respuesta adrenérgica y síntomas hipoglucémicos

Recepción: 15/5/2007 - Aprobación: 4/12/2007

Primera edición, www.siicsalud.com: 13/5/2008

Enviar correspondencia a: Elsa Heyman, Department of Human Physiology & Sportsmedicine, B-1050, Bruselas, Bélgica
elsaheyman@yahoo.com

Patrocinio: Los estudios recibieron donaciones de Novo Nordisk.

Agradecimiento: A. M. de Kerdanet, D. Briard, C. Toutain, M.T. Gougeon, D. Paul, P. Delamarche y H. Youssef, por su ayuda.

aun en ausencia de una verdadera hipoglucemia bioquímica.¹² Además, los adolescentes con DBT1 suelen ser propensos a episodios hiperglucémicos o cetósicos transitorios,¹³ que se sabe son factores que contribuyen a la fatiga.¹⁴

Para superar este problema, algunos autores consideran las pruebas submáximas como una herramienta interesante en poblaciones que sufren una enfermedad crónica. Por ejemplo, en 1956, Bengtsson¹⁵ creó un método apropiado denominado PWC_{170} , que se refiere a la carga de trabajo durante las pruebas ergométricas cíclicas incrementales que producen una frecuencia cardíaca de 170 latidos por minuto. En los niños sanos, varios autores¹⁶⁻²⁰ demostraron una correlación importante entre PWC_{170} y VO_2 máx. No obstante, aunque se ha utilizado el PWC_{170} para examinar pacientes jóvenes con DBT1,²¹⁻²³ nunca se demostró la correlación en esta población. Debemos destacar que los adultos con DBT1 y disminución de la variación latido a latido (neuropatía) muestran una frecuencia cardíaca disminuida con todas las cargas de trabajo relativas por encima del 40% de la VO_2 máx durante el ejercicio graduado en comparación con los controles.²⁴ En estos adultos con neuropatía, la relación entre PWC_{170} y VO_2 máx podría ser desplazada de modo que el PWC_{170} sobreestime la aptitud aeróbica. Dado que los niños y adolescentes con DBT1 pueden sufrir neuropatía subclínica,²⁵ parece razonable evaluar la relación entre PWC_{170} y VO_2 máx en esta población.

Algunos estudios sobre aptitud aeróbica en niños y adolescentes con DBT1

Los estudios relativos a la aptitud aeróbica en niños y adolescentes con DBT1 muestran resultados contradictorios en la literatura, posiblemente debido al uso de distintos métodos de evaluación o a la inclusión de un rango etario demasiado grande que incluye niños y adolescentes.^{5,11,21,23,26-33} Más aun, los pacientes y los controles pocas veces son apareados por estadio, puberal lo que podría conducir a conclusiones erróneas.

A partir de los estudios de la década de 1960, al parecer la aptitud aeróbica podría estar determinada en el mismo

comienzo de la enfermedad en los varones con DBT1 de 7-12 años, que también fueron más pequeños y menos activos que los controles sanos.^{21,29} Sin embargo, probablemente en estos estudios se mezclaron niños y niñas prepúberes.

Al parecer existe una tendencia hacia una disminución de la aptitud aeróbica con la edad entre las niñas con DBT1, pero no en varones, en comparación con niños y adolescentes sanos.^{11,21,28,29,33} Sin embargo, no existe acuerdo total con este punto de vista^{5,34} (Tabla 1) y queda por confirmar el estadio puberal. Hasta lo que sabemos, sólo dos estudios compararon los adolescentes con DBT1 con controles sanos, apareados por estadio puberal (estadios 2 a 4 de Tanner),^{35,36} pero sus resultados fueron nuevamente divergentes, posiblemente porque no distinguieron entre todos los estadios puberales en el análisis (Tabla 1). Tampoco se determinaron los factores que pueden contribuir al deterioro de la aptitud aeróbica en los pacientes con DBT1, si es que existe alguno, para definir las estrategias apropiadas de tratamiento.

En un estudio anterior nos interesamos en la aptitud aeróbica (PWC_{170}) de 17 varones estrictamente prepúberes con DBT1 de 8.5-13.0 años en comparación con 18 controles sanos apareados por edad y estadio de maduración.¹ A partir de este experimento pareció que el nivel de aptitud aeróbica era comparable en varones con DBT1 y varones sanos, que también eran comparables en términos de actividad física regular y características antropométricas. Nuestros resultados fueron muy divergentes de aquellos de los estudios de la década de 1960, cuando los principios terapéuticos se basaban sobre restricciones alimentarias y sobreprotección, que conducían a crecimiento tardío y actividad física insuficiente.^{21,29} En apoyo de la hipótesis de una posible influencia de la actividad física sobre la aptitud aeróbica, observamos una correlación positiva entre el tiempo o la energía gastados en actividades enérgicas ($h.wk^{-1}$ o $MET.wk^{-1}$) y PWC_{170} ($W.kg^{-1}$) ($r > 0.55$; $p < 0.05$).

Después de la publicación de este estudio previo,¹ el objetivo de este artículo es presentar nuevos resultados acerca

Tabla 1. Estudios sobre la aptitud aeróbica en adolescentes con DBT1 apareados por edad o estado puberal.

Estudio	Sujetos	Niveles de aptitud aeróbica en adolescentes comparados con controles sanos	Información adicional
Estudios sin información sobre el estado de maduración de los sujetos			
Poortmans y col. 1986 ⁶	Varones adolescentes (15-16 años)	Si la $HbA_{1c} < 8.5\%$: VO_2 máx: 40.6 ± 1.3 (SE) $ml.min^{-1}.kg^{-1}.l$ y FC máx ^c Si la $HbA_{1c} > 8.5\%$: VO_2 máx: 38.5 ± 1.0 (SE) $ml.min^{-1}.kg^{-1}.l$ y FC máx ^l	Algunos de los pacientes tenían neuropatía subclínica. Los niveles de actividad física fueron comparables en los 2 grupos. Los sujetos con DBT1 y los sujetos sanos fueron apareados por sus características antropométricas.
Larsson y col. 1964 ³⁴	Varones adolescentes (15-19 años)	VO_2 máx: $2.33 L.min^{-1}$ PWC_{170} : $141.7 W.l$	Los sujetos con DBT1 tenían un peso corporal ligeramente menor, comparados con los controles.
Nordgren y col. 1994 ⁵	Varones y mujeres adolescentes (13-21 años)	Varones: VO_2 máx: $43.5 \pm 4.8 ml.min^{-1}.kg^{-1}.l$ y FC máx ^c Mujeres: VO_2 máx: $36.4 \pm 5.6 ml.min^{-1}.kg^{-1}.l$ y Hr máx ^l	HbA_{1c} de los pacientes: Mujeres, 8.0 ± 2.0 (DE)% y varones, 7.6 ± 1.6 (DE)% Las mujeres con DBT1 tenían sobrepeso. Algunos de los pacientes tenían neuropatía subclínica.
Estudios con información sobre el estado de maduración de los sujetos			
Austin y col. 1993 ³⁵	Varones y mujeres adolescentes (9.5-19.3 años; Estadio de Tanner 2-4)	Varones: VO_2 máx: $37.9 \pm 5.8 ml.min^{-1}.kg^{-1}.l$ Mujeres: VO_2 máx: $29.6 \pm 5.4 ml.min^{-1}.kg^{-1}.l$ (NS, $p = 0.08$)	Los sujetos con DBT1 y los sujetos sanos fueron apareados por estadio de Tanner e índice de masa corporal
Arslanian y col. 1990 ³⁶	Varones y mujeres adolescentes (12-19 años; Estadio de Tanner mayor que 1)	Varones y mujeres: VO_2 máx » $34.9 \pm 8.6 ml.min^{-1}.kg^{-1}.C$	Los sujetos con DBT1 y los sujetos sanos fueron apareados por estadio de Tanner y características antropométricas. HbA_{1c} de los pacientes: $7.2-12.6\%$

En esta tabla sólo se presentan niveles de sujetos con DBT1.

L: niveles significativamente inferiores a los de los sujetos sanos; C: niveles comparables a los de los sujetos sanos; NS: diferencia no significativa, HbA_{1c} : hemoglobina glucosilada; PWC_{170} : Capacidad de trabajo físico 170.

Tabla 2. Características antropométricas, aptitud aeróbica y niveles de actividad física de niñas prepúberes y en pubertad tardía con DBT1 comparadas con controles sanos.

	Niñas prepúberes sanas (n = 5) #	Niñas prepúberes con DBT1 (n = 7) #	Niñas sanas postpúberes (n = 33) #	Niñas postpúberes con DBT1 (n = 19) ##
Edad (años)	11.0 ± 0.6	10.8 ± 1.1	16.4 ± 1.2	15.9 ± 1.3
Estadio de Tanner	1	1	4-5	4-5
HbA _{1c}		7.1 ± 1.0		8.1 ± 1.3
IMC (kg.m ⁻²)	14.9 ± 0.8	16.8 ± 1.3**	20.8 ± 2.6	24.6 ± 4.0***
Masa adiposa (kg) [§]	4.4 ± 0.7	7.0 ± 2.1**	13.6 ± 5.5	20.5 ± 6.2***
Masa magra (kg) [§]	25.4 ± 3.3	26.2 ± 2.7	42.7 ± 4.8	44.5 ± 4.3
PWC ₁₇₀ (W)	73.2 ± 14.2	59.3 ± 13.9	117.0 ± 19.5†	107.6 ± 26.2†
PWC ₁₇₀ (W.kg ⁻¹)	2.44 ± 0.29	1.77 ± 0.47**	2.10 ± 0.33†	1.66 ± 0.34***†
PWC ₁₇₀ (W.kgFFM ⁻¹)	2.87 ± 0.31	2.26 ± 0.53*	2.75 ± 0.39	2.41 ± 0.51**
Actividad total(kcal.kg ⁻¹ .semana ⁻¹)	37.0 ± 21.3	36.3 ± 17.7	28.9 ± 14.9	25.2±21.1*†
Actividades organizadas por el club (kcal.kg ⁻¹ .semana ⁻¹)	15.4 ± 16.6	11.7 ± 7.2	11.4 ± 14.7	4.9 ± 7.4*†

Los datos se expresan como medias + DE.

IMC: índice de masa corporal; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; PWC₁₇₀: capacidad de trabajo físico 170.

Los niveles de actividad física fueron evaluados mediante un cuestionario validado estructurado adaptado a niños caucásicos.⁵⁰ El tiempo y la intensidad dedicados a cada actividad permitieron calcular la energía consumida para cada actividad por semana en MET (1MET = 1 kcal.kg⁻¹.semana⁻¹).⁵¹

§ evaluados a partir de las mediciones en el pliegue cutáneo.⁵²

datos no publicados.

manuscrito en revisión.³⁹

Diferencia importante (evaluada con pruebas t de Student no apareadas o pruebas en U de Mann-Whitney cuando la distribución no era normal):

- de pares sanos * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001;

- de pares prepúberes † p < 0.05.

La HbA_{1c} no difirió significativamente entre niñas con DBT1 prepúberes y postpúberes.

de la aptitud aeróbica, sus factores determinantes y los métodos para medirla en niños y adolescentes con DBT1.

Nuevas ideas sobre la aptitud aeróbica en niños y adolescentes con DBT1

Hasta lo que sabemos, después de nuestra publicación de 2005, sólo pocos estudios se interesaron en la aptitud aeróbica de niños o adolescentes con DBT1. En 2005, Faulkner y col.³⁷ midieron la VO₂ pico en adolescentes con DBT1 de 13 a 18 años, pero sin compararlos con controles sanos. Komatsu y col.³⁸ (2005) observaron niveles más bajos de VO₂ pico en niños y adolescentes con DBT1 (9-20 años) comparados con controles sanos. Sin embargo, en este estudio no se tuvo la certeza de que los sujetos con DBT1 logaran su potencia aeróbica máxima dado que su frecuencia cardíaca hasta el agotamiento fue más baja que la de los controles. Aquí, el uso de un índice submáximo de aptitud aeróbica probablemente hubiera sido más informativo.

Nuevos resultados sobre los métodos de evaluación de la aptitud aeróbica en pacientes jóvenes con DBT1

Al parecer, el logro de un esfuerzo máximo puede ser problemático en pacientes jóvenes con DBT1 por varias razones. Recientemente exploramos el impacto potencial de la caída de la glucosa o el estado de los niveles de glucemia previos al ejercicio sobre la tolerancia al ejercicio máximo en 19 niñas adolescentes en pubertad tardía con DBT1.³⁹ Si bien todas las niñas se encontraban agotadas al final de la prueba, sólo 13 de ellas lograron el máximo, mientras que sólo se midió una VO₂ pico en las 6 niñas restantes. La glucemia disminuyó significativamente durante toda la prueba (-13.1 ± 9.6 (DE) %), pero esta disminución no se correlacionó con la VO₂ pico. Por otra parte, el mal control glucémico a corto plazo condujo a fatiga prematura, como lo mostró una asociación negativa entre los niveles de glucemia o glucosuria previos al ejercicio y la VO₂ pico (r = -0.57; p < 0.01) pero no VO₂ máx. Como el control glucémico a corto plazo varía de un día a otro no

se debe considerar la VO₂ pico como un índice preciso de potencia aeróbica en pacientes jóvenes con DBT1.

Por lo tanto, intentamos validar el uso de un índice submáximo de aptitud aeróbica, PWC₁₇₀, en pacientes jóvenes con DBT1. Es interesante señalar que recientemente detectamos relaciones importantes entre PWC₁₇₀ y VO₂ máxima en niños prepúberes y adolescentes en pubertad tardía con DBT1.^{39,40} Además, mostramos que las niñas adolescentes con DBT1 en pubertad tardía presentaban una respuesta normal de la frecuencia cardíaca al ejercicio incremental extenuante, aunque probablemente sufrían neuropatía simpática subclínica, como lo mostraron las concentraciones reducidas de noradrenalina en plasma (reducidas en alrededor de 1.2 mmol.l⁻¹ en comparación con controles sanos).³⁹ Por ende,

PWC₁₇₀ puede ser un índice preciso de aptitud aeróbica en niños y adolescentes con DBT1, aun cuando estén afectados por una neuropatía simpática subclínica, al contrario de los adultos con DBT1 y neuropatía simpática manifiesta.²⁴ Además, cuando nos interesamos en los pacientes jóvenes con DBT1 y un control glucémico estricto, sugerimos reducir por adelantado la dosis de insulina dado que limita los episodios hipoglucémicos tanto durante el ejercicio como en las 24 horas de recuperación, sin modificar el rendimiento de el PWC170.⁴⁰

Estudios recientes sobre aptitud aeróbica y sus factores determinantes en niños y adolescentes con DBT1

En vista de la literatura contradictoria acerca de una posible disminución de la aptitud aeróbica durante la pubertad en niñas con DBT1, recientemente comparamos el PWC170 de niñas con DBT1 prepúberes (9.0 a 12.4 años) y en pubertad tardía (estadio de Tanner 4-5; 12.8 a 18.2 años) con controles sanos apareados por edad y estadio de la pubertad después de obtener su consentimiento informado. En la Tabla 2 se presentan sus datos antropométricos. Cuando se expresó en términos absolutos, la aptitud aeróbica, según se reflejó el PWC170, fue comparable en grupos con DBT1 y sanos (Tabla 2). Sin embargo, cuando se expresó por kilogramo de masa sin grasa e, incluso más, por kilogramos de peso corporal total, el PWC170 estaba reducida en las niñas con DBT1 comparado con los controles sanos y esto fue más notable en las niñas que se encontraban en la pubertad tardía (Tabla 2).

Dado que la DBT1 se asocia con trastornos metabólicos y hormonales, que incluso son más pronunciados durante la pubertad en las niñas,^{41,42} podemos preguntarnos sobre el papel de los factores biológicos en el deterioro de la aptitud aeróbica en niñas con DBT1.

El impacto del control glucémico prolongado sobre la aptitud aeróbica ha sido señalado en gran parte en niños y adolescentes con DBT1.^{6,28,31,35,36,43,44} Sin embargo, en estudios que incluyeron pacientes bien controlados, como

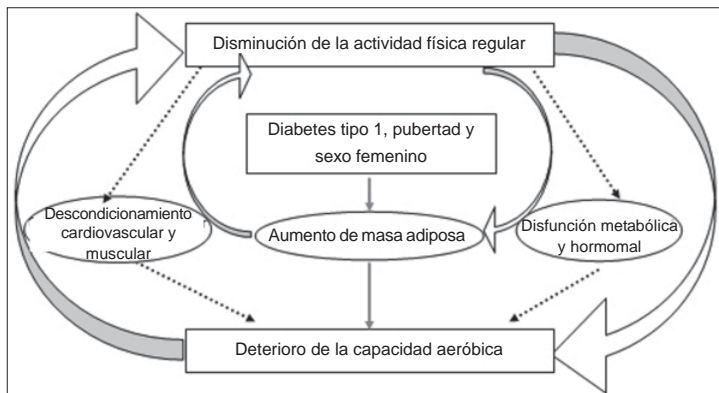


Figura 1. Sugerencia para una espiral de descondicionamiento en niñas adolescentes con diabetes Tipo 1.

los nuestros, el control glucémico prolongado no incluye la aptitud aeróbica.^{1,5,26}

Se sabe que la asociación de DBT1, pubertad y sexo femenino induce un aumento considerable de la masa adiposa^{42,45,46} (Tabla 2). Es un asunto diferente en las niñas adolescentes con DBT1, que al parecer dejan de realizar ejercicio regular desde la prepubertad hasta la pubertad tardía, mientras que las niñas sanas parecen ser más constantes en relación con la participación en la actividad física (Tabla 2). Al final, las niñas adolescentes con DBT1 toman parte en menos actividades organizadas por clubes (Tabla 2) y son más sedentarias⁴⁷ en comparación con sus compañeras sanas. Nosotros detectamos relaciones entre la aptitud aeróbica y los niveles de actividad física (actividad total y actividades organizadas por clubes) en niñas adolescentes con DBT1 y en controles sanos (no se muestran los datos).

Aunque estas relaciones pueden explicarse en parte por el hecho de que los sujetos menos aptos que perciben menos competencia suelen estar menos motivados para par-

ticipar en actividad física, también sugiere que la actividad física posee un impacto beneficioso sobre la aptitud aeróbica. Debemos señalar aquí que la actividad física puede aumentar la aptitud aeróbica en muchas formas, especialmente al mejorar la composición corporal en lo que concierne a las niñas adolescentes con DBT1.^{48,49} También existen pruebas crecientes de que el posible deterioro de la aptitud aeróbica alrededor de la pubertad en las niñas con DBT1 puede explicarse en parte por los cambios en el estilo de vida, es decir, la falta de actividad física regular.

Conclusión

El manejo de la aptitud aeróbica presenta un desafío en el tratamiento y el mejoramiento del bienestar de todo paciente con enfermedad crónica. En los pacientes jóvenes con DBT1, las pruebas submáximas, como la medida del PWC170, parecen constituir una herramienta interesante para evaluar regularmente la aptitud aeróbica. Al utilizar este índice mostramos que la aptitud aeróbica disminuye sustancialmente con la pubertad en las niñas con DBT1 comparadas con las niñas sanas. Esta disminución sustancial de la aptitud aeróbica con la pubertad en niñas con DBT1 podría estar relacionada con la disminución simultánea de los niveles de actividad física regular y aumento de la masa adiposa. Dado el riesgo de involucrarse en una espiral de disminución de sus aptitudes físicas (Figura 1), se debe alentar a los pacientes jóvenes con DBT1 –en especial las niñas– para que practiquen ejercicio físico regular. Las políticas sanitarias deben tener presente la importancia de establecer instalaciones y personal adecuados, dado que los pacientes en esa situación a menudo se encuentran menos motivados para realizar ejercicio.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.salud.com

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

Bibliografía

- Heyman E, Briard D, Gratas-Delamarche A, Delamarche P, De Keranet M. Normal physical working capacity in prepubertal children with type 1 diabetes compared with healthy controls. *Acta Paediatr* 94(10):1389-1394, 2005.
- Jakober B, Schulling RM, Eggstein M. Carbohydrate and lipid metabolism in type 1 diabetics during exhaustive exercise. *Int J Sports Med* 4(2):104-108, 1983.
- Kremser CB, Levitt NS, Borow KM, et al. Oxygen uptake kinetics during exercise in diabetic neuropathy. *J Appl Physiol* 65(6):2665-2671, 1988.
- Niranjan V, McBrayer DG, Ramirez LC, Raskin P, Hsia CC. Glycemic control and cardiopulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)* 86(4):425-432, 1994.
- Nordgren H, Freyschuss U, Persson B. Blood pressure response to physical exercise in healthy adolescents and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)* 86(4):425-432, 1994.
- Poortmans JR, Saerens P, Edelman R, Vertongen F, Dorchy H. Influence of the degree of metabolic control on physical fitness in type 1 diabetic adolescents. *Int J Sports Med* 7(4):232-235, 1986.
- Yeves A, Saouaf R, Donaghue VM, et al. Aerobic exercise capacity remains normal despite impaired

- endothelial function in the micro- and macrocirculation of physically active IDDM patients. *Diabetes* 46(11):1846-1852, 1997.
- Hilsted J, Galbo H, Christensen NJ. Impaired cardiovascular responses to graded exercise in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 28(4):313-319, 1979.
- Wanke T, Formanek D, Auinger M, Zwick H, Irsigler K. Pulmonary gas exchange and oxygen uptake during exercise in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 9(3):252-257, 1992.
- Bussau VA, Ferreira LD, Jones TW, Fournier PA. The 10-s maximal sprint: a novel approach to counter an exercise-mediated fall in glycemia in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 29(3):601-606, 2006.
- Hagan RD, Marks JF, Warren PA. Physiologic responses of juvenile-onset diabetic boys to muscular work. *Diabetes* 28(12):1114-1119, 1979.
- Cole RA, Benedict GW, Margolis S, Kowarski A. Blood glucose monitoring in symptomatic hypoglycemia. *Diabetes* 25:984-7, 1976.
- Morris AD, Boyle DI, McMahon AD, Greene SA, MacDonald TM, Newton RW. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration. *Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland. Medicines Monitoring Unit. Lancet* 350:1505-10, 1997.
- Dorchy H. Sports and type 1 diabetes: personal experience. *Rev Med Brux* 23:A211-7, 2002.
- Bengtsson E. The working capacity in normal children, evaluated by submaximal exercise on the bicycle ergometer and compared with adults. *Acta Med Scand* 154(2):91-109, 1956.
- Rowland TW, Rambusch JM, Staab JS, Unnithan VB, Siconolfi SF. Accuracy of physical working capacity (PWC170) in estimating aerobic fitness in children. *J Sports Med Phys Fitness* 33:184-8, 1993.
- Corbin C. Relationships between physical working capacity and running performances of young boys. *Res Q* 12:187-93, 1971.
- Vaccaro P, Clarke D. Cardiorespiratory alterations in 9- to 11-year-old children following a season of competitive swimming. *Med Sci Sports* 10:204-7, 1978.
- Binkhorst RA, Saris WHM, Noerdeloos AM, Van't Hof MA, De Haan AFJ. Maximal oxygen consumption of children (6 to 18 years) predicted from maximal and submaximal values in treadmill and bicycle tests. In: Rutenfranz J, Moullin R, Klimt F, editors. *Children and exercise XII*. Champaigne, IL: Human Kinetics Publishers, pp. 227-32, 1986.
- Boreham C, Paliczka V, Nichols A. A comparison of the PWC170 and 10-MST tests of aerobic fitness in adolescent schoolchildren. *J Sports Med Phys Fitness* 30:19-23, 1990.

Transplante renal e gravidez

Renal transplantation and pregnancy



Leandro Gustavo de Oliveira, Columnista Experto de SIIIC
Médico, Departamento de Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo, San Pablo, Brasil
John M. Davison, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, Reino Unido

José Osmar Medina Pestana, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil

Nelson Sass, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil

Abstract

Patients with chronic renal insufficiency are frequently infertile and the incidence of pregnancy is 1:200. Loss of libido, ovarian dysfunction, anovulatory vaginal bleeding, amenorrhea and high prolactin levels, all contribute to this infertility. However, after renal transplantation fertility can return rapidly with the chances of pregnancy increasing to about 1:50. There is no doubt that these women are a special high risk group with the potential for both maternal and perinatal problems. Since the first successful pregnancy was reported in 1963 many other publications have emphasized the increased incidence of hypertension, anaemia, renal function deterioration, pre-eclampsia, preterm delivery, preterm rupture of membranes, fetal growth restriction and stillbirths. At the Federal University of Sao Paulo - Brazil, we have emphasized that a multidisciplinary team approach is essential for their care and in this article we document and analyze the lessons learnt from our significant single centre experience. We would be happy in contacting other groups of specialists interested in this special group of patients to exchange points of view and learn together.

Key words: chronic renal insufficiency, pregnancy, immunosupresor drugs, renal transplantation



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

Resumo

Pacientes com insuficiência renal crônica são frequentemente inférteis e a taxa (*tasa*) de gravidez gira em torno de 1:200. Perda da libido, disfunção ovariana, amenorréia e elevados níveis de prolactina contribuem para a infertilidade. Após (*luego*) o transplante, entretanto, a fertilidade pode retornar rapidamente e a as taxas de gravidez passam (*alcanzan*) para 1:50. Não há dúvidas de que essas mulheres constituem um grupo de alto risco e de elevadas taxas de problemas tanto maternos quanto perinatais. Desde a primeira gravidez de sucesso em uma portadora de transplante renal relatada em 1963, diversas publicações têm focado maiores incidências de síndromes hipertensivas, anemia, perda da função renal, pré-eclâmpsia, prematuridade, ruptura prematura de membranas, restrição de crescimento fetal e óbito perinatal. Nosso grupo, na Universidade Federal de São Paulo - Brasil tem acumulado experiência nesses casos e neste trabalho relatamos nossa experiência comparando com os dados obtidos na literatura. Nós enfatizamos que somente o acompanhamento multiprofissional levará aos melhores resultados. Por fim, gostaríamos de manifestar o nosso desejo (*deseo*) de entrar em contato com outros grupos para discussão desses (*de estos*) casos e então aprendermos juntos.

Palabras chave: insuficiência renal crônica, gravidez, transplante renal, drogas imunossupressoras

Introdução

A possibilidade de substituir um órgão doente por outro saudável representa uma das mais excitantes terapias do último século. Acompanhando os avanços conseguidos com as técnicas cirúrgicas vieram os melhores entendimentos quanto à imunologia dos transplantes e o desenvolvimento das drogas imunossupressoras. Essa evolução permitiu que, principalmente a partir da década de 80, os transplantes renais (TR) se tornassem a principal terapia para pacientes com doença renal em fase avançada.

No que diz respeito às inter-relações entre doença renal e a capacidade reprodutiva verificam-se que as mulheres portadoras de insuficiência renal crônica apresentam freqüentemente infertilidade, decorrente de ciclos anovulatórios, amenorréia, hiperprolactinemia e perda da libido, determinadas pela uremia.¹ Estima-se uma taxa de gestação de 1:200 entre aquelas submetidas ao tratamento dialítico. Por outro lado, após o transplante observa-se notável elevação das possibilidades de concepção, com relatos de gravidez da ordem de 1:50 pacientes.^{2,3} Particularmente temos observado uma taxa ainda (*aun*) maior, que gira em torno de 1:13.⁴

A primeira gestação em uma portadora de TR ocorreu em 1958 em uma paciente de 22 anos de idade, que havia recebido o enxerto de sua irmã gêmea idêntica.⁵

No Setor de Hipertensão Arterial e Nefropatias do Departamento de Obstetrícia da UNIFESP – EPM temos notado crescente número de gestação em portadoras de transplante renal, levando à necessidade do melhor entendimento dessa associação. Ademais, estamos certos de que os progressos observados nessa área impõem a interação de várias especialidades, incluindo a Obstetrícia, com o intuito (*intención*) de proporcionar um melhor acompanhamento de portadoras de transplantes e dessa forma podermos contribuir para o incremento de sua qualidade de vida.

Adaptação funcional do enxerto (*injerto*) na gravidez

As modificações fisiológicas impostas pela gravidez refletem (*reflejen*) em todos os sistemas, mas sem dúvida (*duda*) aquelas que incidem sobre o sistema circulatório são as mais expressivas. O aumento volêmico e consequentes aumentos do fluxo renal plasmático (FRP) e ritmo de filtração glomerular (RFG) vistos na gravidez normal também ocorrem na portadora de transplante renal e o enxerto então se vê diante de verdadeira sobrecarga funcional. Para analisar o comportamento do mesmo,

Recepción: 26/12/2007 Aprobación: 22/5/2008
Primera edición, www.siiic.salud.com: 1/7/2008

Enviar correspondência a: Leandro Gustavo de Oliveira, Departamento de Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo, CEP 04024, São Paulo, Brasil
LEMINAS@ig.com.br

Davison⁶ avaliou o *clearance* de creatinina e a proteinúria de 24 horas em 10 gestações entre 8 portadoras de TR. As dosagens foram realizadas antes da concepção, durante o primeiro, segundo e terceiro trimestres, 8 a 12 semanas após o parto e 4 a 6 meses após o parto. O *clearance* de creatinina apresentou (*presentó*) aumento no final do primeiro trimestre, mantendo-se constante durante o segundo, para então diminuir em cerca de 34% no último trimestre. A curva de valores obtidos foi bastante semelhante àquela observada em gestantes normais e não observou correlação com diminuição da função renal.

O aumento do RFG é responsável por um comportamento peculiar quanto aos níveis de proteinúria de 24 horas que deve ser adequadamente interpretado. Pode-se observar uma elevação desses níveis a partir do final do primeiro trimestre, sendo que os mesmos podem atingir (*alcanzar*) valores 3 vezes maiores que os iniciais durante o último trimestre. Esse aumento não se relaciona com perda da função renal, desde que os níveis de creatinina sejam (*sean*) preservados, nem apresenta significado clínico na ausência de hipertensão arterial.⁶ De forma geral esse comportamento quanto à proteinúria pode ser observado em cerca de 40% das pacientes.⁷

Intercorrências clínicas

Diversas intercorrências clínicas podem acompanhar a gestante portadora de TR, sendo muitas delas responsáveis pela própria causa do transplante. Algumas situações, entretanto, distribuem-se de forma geral e freqüente.

A hipertensão arterial crônica é a principal intercorrência clínica observada nessas pacientes encontrando-se presente em cerca de 60-80% dos casos.⁷⁻¹⁰ O controle pressórico (*de la presión*) dessas pacientes pode variar bastante, mas de modo geral respondem bem a um único hipotensor, desde que não haja sobreposição de pré-eclâmpsia. Orientamos o tratamento desses casos da mesma forma que fazemos com as pacientes não transplantadas, sendo a alfa-metildopa a droga hipotensora de primeira escolha, seguida pela nifedipina e pindolol. Visamos sempre à manutenção dos níveis pressóricos o mais próximos possível da normalidade. Esse aspecto em relação ao manejo clínico da HAC já havia sido relatado por Davison em 1991¹¹ e, segundo esse autor, as dificuldades encontradas relacionam-se ao tempo de transplante.

A anemia é bastante freqüente em nefropatas crônicas, decorrente (*resultante*) da baixa (*baja*) produção de eritropoetina. O mesmo pode acontecer mesmo após o transplante e com níveis de creatinina dentro dos limites da normalidade. Assim sendo, essa intercorrência é encontrada em cerca de 40-60% dos casos.^{7,12,13} Considerando a hemodiluição fisiológica vigente na gestação, espera-se que possam ocorrer agravos especialmente entre 26 e 30 semanas. Salientamos (*Hacemos hincapié*) que a suplementação vitamínica pode não ser suficiente para restabelecer os níveis de hemoglobina durante a gestação nessas pacientes. Entre 52 pacientes acompanhadas por nós 9 necessitaram de transfusão, principalmente durante o puerpério.^{14,15} Alertamos a partir dessa experiência para a necessidade de utilização de eritropoetina humana recombinante. Essa droga pode ser utilizada na dose de 25-50 UI/kg em administração por via subcutânea 2 a 3 vezes por semana até a normalização dos níveis de hemoglobina.¹² Os resultados já podem ser observados após 2 semanas de tratamento.

As características especiais apresentadas pelas transplantadas fazem da infecção do trato urinário (ITU) uma condição temerária, levando à necessidade de

profilaxia constante. Durante a gestação tal procedimento também é preconizado e, ainda assim (*aun así*), a incidência de ITU se mostra elevada, sendo relatada em torno de 30-40%.^{7,9,14} Diante desses (*Frente a esos*) valores, independentemente da utilização de antibioticoprofilaxia, orientamos a realização de urocultura mensal, visando identificar a bacteriúria assintomática, pois os casos não tratados a tempo e que por ventura evoluam para quadros de pielonefrite (*pielonefritis*) podem ser desastrosos.

O fato de serem as portadoras de TR usuárias crônicas de corticosteróides preocupa a princípio quanto ao potencial aumento na incidência de diabetes gestacional. Na literatura sua incidência varia de 2 a 12% dos casos referidos.⁸ Esses números podem ser influenciados pela dose de corticosteróide utilizada, que costuma ser menor em fases de melhor controle imunossupressor.

Intercorrências obstétricas e resultados perinatais

A média de idade entre nossas pacientes é em torno de 26.5 anos.¹⁸ Na literatura mundial, esta varia de 23 anos¹⁶ até 29 anos.¹⁷ É interessante relatar que a maioria delas se mostra esclarecida quanto aos seus casos, o que nos favorece no seguimento pré-natal.

No que diz respeito à paridade, normalmente não temos tido (*hemos tenido*) casos de grande multiparidade, sendo que a maioria delas é composta de primigestas. Não são infreqüentes entretanto, aquelas pacientes passando pela segunda gestação após o transplante.

A pré-eclâmpsia é a principal intercorrência obstétrica nessas pacientes, incidindo em torno de 30%.^{7-11,14} Incidência essa bem maior do que a população geral, que se encontra entre 2-8%.¹⁸ Os fatores que contribuem para tal aumento permanecem ainda desconhecidos mas supomos que as características imonológicas próprias das transplantadas bem como possíveis (*posibles*) vasculopatias crônicas possam agir de forma conjunta favorecendo as teorias imunológicas e inflamatórias vigentes para a doença.¹⁹

A pré-eclâmpsia é sem dúvida, determinante de elevada morbidade materna e perinatal nesses casos e deve ser rastreada exaustivamente. Sua presença deve ser sempre aventada diante (*frente*) de disfunção do enxerto, como veremos adiante (*adelante*), lembrando que seu diagnóstico em alguns momentos é difícil, já que muitas das transplantadas renais apresentam proteinúria anteriormente à gestação ou o fazem em decorrência das modificações gravídicas fisiológicas.⁶ Salientamos nesses casos a utilização dos níveis séricos de plaquetas para confirmar a doença (*enfermedad*), pois mesmo naquelas pacientes que apresentam valores aquém da normalidade devido às drogas imunossupressoras, a ocorrência de plaquetopenia progressiva é indicadora de pré-eclâmpsia.^{14,15}

Outra intercorrência bastante realçada pela literatura é a ruptura prematura de membranas (RPM), relatada em 20%.¹³ Em nossa casuística encontramos incidência de 10% e acreditamos que o acompanhamento pré-natal pormenorizado no que diz respeito à investigação e tratamento das vaginoses e vulvovaginites, bastante freqüentes nessas pacientes devido ao estado imunológico, seja fundamental para a redução dos casos de RPM.^{14,15}

A prematuridade é a principal intercorrência perinatal, tendo sido referidas incidências de 40%.^{7,9,10,14} Little et al. em 2000²⁰ relataram até 73% de prematuros num total de 29 gestações.

Restrição de crescimento fetal é relatada em 20%¹³ a 30%¹⁴ dos casos. Muirhead et al. em 1992²¹ chegaram a encontrar incidência de até 45%.

Alguns trabalhos^{8,21} apontam os imunossuppressores, principalmente a ciclosporina como sendo relacionados a prematuridade e/ou restrição de crescimento fetal. Entretanto é importante lembrar que outras situações que podem estar presentes nessas pacientes, como hipertensão arterial e vasculopatias, responsáveis comuns por essas intercorrências, podem agir associadas ou não aos imunossuppressores, contribuindo para tais desfechos.

Disfunção do enxerto

Complicação de grande importância e que deve ser rastreada na grávida portadora de TR é a disfunção do enxerto, que pode acontecer em qualquer fase da gestação, do parto ou puerpério. Definimos a sua ocorrência quando os níveis séricos de creatinina elevam-se além de 0.3 mg/dl em qualquer desses (*de estos*) períodos. Orientamos portanto, a dosagem mensal (*determinación mensual*) desse indicador da função renal e diante de elevações de seus níveis, mesmo com pacientes clinicamente estáveis. Preconizamos a internação e a investigação quanto às suas causas, sempre em conjunto com a equipe de nefrologia responsável. Dentre as possibilidades diagnósticas, relacionamos como mais importantes; a pré-eclampsia, a rejeição do enxerto, a recorrência da doença que levou à perda do rim original, a infecção do trato urinário, a compressão do enxerto pelo útero gravídico (*embarazado*) e a nefrotoxicidade determinada por drogas, principalmente a ciclosporina e os antiinflamatórios, sendo estes absolutamente contra-indicados para essas pacientes. Apesar de quadro tão diverso de possibilidades não se deve esquecer que em alguns casos não se consegue chegar a um diagnóstico preciso, sugerindo que as modificações volêmicas fisiológicas que ocorrem na gravidez possam (*puedan*), em alguns casos, constituir sobrecarga funcional ao rim (*al riñón*) transplantado. Porém este deve ser sempre um diagnóstico de exclusão.^{15,24}

No que se refere a fatores prognósticos que possam relacionar-se com a função renal no evoluir da gravidez, Thompson et al. em 2003⁸ relataram que as gestantes com valores de creatinina > 1.5 mg/dl no primeiro trimestre são as mais propensas a apresentar disfunção.

Quanto à ocorrência de rejeição durante o ciclo gravídico-puerperal (*embarazo-puerperio*), pensou-se a princípio que as alterações imunológicas determinadas pela gestação contribuísem para uma menor incidência dessa intercorrência durante esse período. A literatura, entretanto, sempre foi unânime em referir que a incidência de rejeição (*rechazo*) não difere em relação à população geral, sendo relatada atualmente em 4-5%.⁷ Em nossa experiência com mais de 60 pacientes, a partir de 2001 não evidenciamos nenhum caso de rejeição.¹⁴

Como relatamos, diante de disfunção deve ser sempre aventada a possibilidade de recorrência da doença que levou ao transplante, agora sobre o próprio enxerto. Apesar de alertarmos para essa possibilidade, curiosamente em muitos casos não se pode saber especificamente qual foi essa causa da perda do rim primitivo. E isso ocorre devido ao alto grau de atrofia do órgão no momento do diagnóstico da insuficiência renal (IR). Na nossa experiência não é possível identificar a causa de base da IR em 30-40%. Em nossa casuística a glomeruloesclerose segmentar focal (GESF) foi a principal causa de recorrência de doença de base sobre o enxerto.¹⁵

Certamente a intercorrência de maior importância relativa ao transplante é a perda do enxerto e genericamente podemos dizer que qualquer intercorrência levando à sua disfunção pode culminar com esse desfecho. O'Donnell et al. em 1985,⁹ relataram 5 casos (13%) de compro-

metimento funcional, sendo que dois deles (5.3%) caminharam para perda do enxerto devido à síndrome hemolítica urêmica e hipertensão arterial grave. Dentre 39 gestações avaliadas retrospectivamente por nós, verificamos quatro casos que constituíram incidência assustadora de 10.2%.¹⁵ Das quatro perdas, duas foram decorrentes de rejeição, uma por recorrência de GESF, e apenas uma se relacionou a uma causa obstétrica direta, que ocorreu em uma puérpera que apresentou choque hemorrágico seguido por choque séptico após parto domiciliar. Salientamos aqui que o rim transplantado é um órgão denervado⁷ e que isso determina uma certa dificuldade ao próprio de se adaptar adequadamente a alterações importantes do volume sanguíneo e dos níveis pressóricos, fato que deve sempre ser lembrado (*acordado*) durante procedimentos cirúrgicos e anestésicos.

Finalizando esse aspecto funcional, ressaltamos que a pré-eclampsia é a principal causa de disfunção do enxerto durante a gravidez, mas não se apresenta, pelo menos em nossa experiência, como causa de perda do transplante. Dessa forma, consideramos possível que causas obstétricas diretas sejam responsáveis pela perda do enxerto, porém tais riscos podem ser reduzidos com a realização de pré-natal qualificado. É consenso atual se admitir que a gestação por si só não determina disfunção do enxerto.²⁵

A imunossupressão

Os imunossuppressores são provavelmente os grandes responsáveis pelo sucesso obtido até então no âmbito dos transplantes de órgãos. Entre as drogas mais utilizadas pelas portadoras de transplante renal estão a azatioprina e os inibidores de calcineurina, como a ciclosporina e o tacrolimus. Algumas pacientes fazem uso de micofenolato mofetil e a grande maioria utiliza prednisona de forma associada.

A azatioprina cruza a barreira placentária, porém por imaturidade (*inmadurez*) enzimática o feto é incapaz de metabolizar a droga. Seu metabólito ativo entretanto, a 6-mercaptopurina, também cruza a placenta e pode ser encontrada no sangue fetal.²⁶ De acordo com os dados obtidos, não foi possível correlacionar a ocorrência de malformações congênitas ao uso dessa droga.^{27,28} Contudo, restrição de crescimento fetal foi relatada em até 40%^{29,30} dos casos.

Efeitos adversos são atribuídos aos inibidores de calcineurina, principalmente a ciclosporina, tais como toxicidade renal e hepática, hipertensão arterial, convulsões, tremores e efeito hiperglicemiante.⁷ Apesar de ainda (*todavía*) não serem realmente conhecidos os riscos relacionados a teratogenicidade dessas drogas, relatos e experiências mundiais tem apontado para certa segurança a esse respeito. Não se conhece porém, efeitos em longo prazo em recém nascidos expostos a esta classe de medicamentos.^{7,31}

A prednisona cruza a barreira placentária de forma deficiente e o seu metabólito ativo, a prednisolona é encontrada na circulação fetal em concentrações 10 vezes menores do que as maternas. Essa droga não tem sido relacionada a efeitos deletérios (*deletéreos*).³³

O tacrolimus é um imunossupressor de utilização recente, existindo poucos estudos conclusivos a seu respeito. Em revisão de 100 gestantes que utilizaram tacrolimus devido à doença de Behcet, transplante hepático e/ou renal, Kainz em 2000³³ relatou 10% de RCF e 59% de prematuros. A incidência de malformações foi de 2%, não tendo sido estabelecida uma correlação entre o uso desses imunossuppressores e o aparecimento das mesmas.

Não existe ainda experiência acumulada na gestação do efeito de alternativas mais recentes como micofenolato mofetil, sirolimus e rapamicina. Relatos isolados (*aislados*) relacionam o micofenolato mofetil à teratogenicidade (defeitos de linha média), sendo recomendável substituir esta alternativa no planejamento pré-gestacional.³⁴

Em relação ao metabolismo dos imunossupressores durante a gestação, pode haver dúvidas quanto aos ajustes de doses. Portanto, os níveis séricos das mesmas devem ser monitorados. Em nossos casos os controles são feitos sempre pela equipe de nefrologistas responsável pelos transplantes e não temos observado a necessidade de alterações quanto ao esquema ou dose durante a gestação e o puerpério. Com isso acreditamos que as modificações circulatórias maternas e a passagem transplacentária das drogas, com conseqüente metabolismo fetal, não sejam responsáveis por alterações importantes nas concentrações séricas dos imunossupressores, pelo menos em pacientes com doses já bem (*ya bastante*) ajustadas.^{14,15}

Não há dúvidas quanto aos inúmeros benefícios relacionados ao aleitamento (*lactancia*) materno e certamente esses seriam destacados entre os recém-nascidos de pacientes com transplante renal devido suas altas incidências de prematuridade e baixo peso. Entretanto, pouco se sabe sobre a presença dos imunossupressores no leite materno e seus efeitos sobre os recém-nascidos.

Quanto a ciclosporina, Moretti et al. 2003 demonstraram grande variações no níveis séricos de recém-nascidos (RN) sob aleitamento materno em paciente em uso desse medicamento. Em um caso o RN apresentava doses terapêuticas a despeito (*a pesar*) de concentrações relativamente baixas da droga no leite materno.³⁵ Com relação ao tacrolimus, relatos de casos recentes tem registrado baixas concentrações no leite materno, porém dúvidas ainda persistem (*sin embargo existen dudas*) a esse respeito.³⁶

Em nosso ponto de vista entretanto, até que maiores evidências sejam estabelecidas temos contra-indicado a amamentação nesse grupo de pacientes. Da mesma forma a Academia Americana de Pediatria contra-indica a amamentação diante do uso de imunossupressores devido a alterações no crescimento, possíveis processos de carcinogênese durante a infância e incertezas quanto a alterações imunológicas provocadas pelos mesmos.³⁷

Assistência ao parto

As orientações quanto à via de parto entre as transplantadas renais são sempre questionadas. Dúvidas comuns (*comunes*) se referem a possíveis distocias de trajeto determinadas pelo enxerto pélvico ou dificuldades impostas durante a cesariana por esse mesmo motivo.

Em nossa óptica, partimos do princípio de que a via de parto deve ser sempre de indicação obstétrica, sendo o

parto transpélvico o preferido sempre que possível, pois se relaciona a menores perdas sangüneas, menor risco infeccioso e menor possibilidade de trauma relacionado a histerotomia, que pode ser uma complicação importante devido à proximidade do rim transplantado e de suas anastomoses, as vasculares mas principalmente a ureteral. Lembramos também que dificuldade cirúrgica adicional deve ser sempre esperada naquelas (*en aquellas*) pacientes com antecedente de diálise peritoneal, pois são comuns as aderências decorrentes da peritonite. Consideramos ainda que a chance de obstrução do canal de parto pela presença do enxerto em fossa ilíaca situação rara. Apesar disso a cesariana tem sido realizada com maior freqüência nesse grupo de pacientes, com taxas em torno de 50-60%.¹⁷

Como já referimos anteriormente os rins transplantados são denervados e por isso deve-se ter preocupação especial com perdas sangüneas excessivas e possíveis quedas nos níveis pressóricos que possam estar vinculadas aos procedimentos anestésicos. Esses entretanto, são considerados seguros atualmente e salvo contra-indicações específicas, podem ser realizados. Temos indicados os bloqueios regionais.^{10,17}

Tabela 1. Orientações para aconselhamento pré-concepcional de mulheres com transplante renal.

Boa saúde por cerca de 2 anos após o transplante
Proteinúria ausente ou mínima
Creatinina sérica < 1.4 mg/dl
Hipertensão arterial ausente ou bem controlada
Diabetes ausente
Ausência de rejeição
Imunossupressores em baixas doses (manutenção)

Orientações pré-concepcionais

Somos favoráveis à gestação em portadoras de transplante renal. Porém, esta deve acontecer em momento ideal, quando condições clínicas estejam bem controladas e fatores relacionados ao transplante como tipo e dose de imunossupressores estejam bem definidos. Alguns parâmetros têm sido considerados para o aconselhamento pré-natal de mulheres com transplante renal (Tabela 1).

É especialmente difícil estabelecer quais os melhores métodos contraceptivos para mulheres em uso de drogas imunossupressoras.

Anticoncepcionais orais podem associar-se com agravamento de hipertensão arterial, maior risco de tromboembolismo e alterações no sistema imune.¹⁰ Dispositivos intra-uterinos podem ter sua eficácia reduzida pelo efeito antiinflamatório dos imunossupressores.¹⁴

Entretanto, nenhum (*ninguno*) desses métodos está formalmente contra-indicado. Temos orientado o uso de contraceptivos orais com progestágenos isolados e individualizado os casos de pacientes que não se adaptam a esse método. Além do mais (*Además*), orientamos o uso sistemático de preservativo masculino devido ao risco aumentado para infecções como herpes e HPV.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.salud.com

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

Bibliografía

1. Lockwood GM, Ledger WL, Barlow DH. Successful pregnancy outcome in a renal transplant patient following in vitro fertilization. *Human Reprod* 10:1528-31, 1995.

2. Sturgiss SN, Davison JM. Effect of pregnancy on long-term function of renal allografts. *Am J Kidney Dis* 19:167-72, 1992.

3. Marshall D, Lindheimer MD, Katz AI. Pregnancy in the renal transplant patient. *Am J Kidney Dis* 19:173-6, 1992.

Etiología y niveles de resistencia de los uropatógenos más frecuentes en infecciones urinarias de la comunidad

Etiology of community-acquired urinary infections and antimicrobial resistance of the more usual pathogen



Antonia Andreu Domingo, Columnista Experta de SICC
Jefe de Sección, Servicio de Microbiología; Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona, España

Irene Planells Romeo, MD, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona, España

Abstract

A multi-center study assessing the etiology of community-acquired lower urinary tract infections and the antimicrobial resistance patterns of the more common uro-pathogens was undertaken. Between February and June 2006, 3 109 isolates were collected and analyzed in 15 clinical microbiology laboratories. Escherichia coli was the most frequent isolate (70.8%), followed by the Klebsiella spp. (6.8%) Proteus spp. (6.6%), and by Enterococcus spp. (5.5%). E. coli resistance rate to fosfomicin was 1.7%, to nitrofurantoin, 3.8%, to cefexime 6.9%, to amoxicilin-clavulanic 8.1%, to cefuroxime 8.9%, and to ciprofloxacin 23.9%. It is also remarkable that the 5.2% of E. coli, 3.3% E. cloacae, 2.4% Klebsiella spp., 2.2% P. aeruginosa and 1% Proteus mirabilis produced extended-spectrum beta-lactamases (ESBL). E. coli resistance rate to ciprofloxacin was lower in people younger than 40 years (6.7% vs. 33.9% in > 60, $p < 0.001$), and in some geographic regions (12.5% vs. 37.3%). E. coli producing ESBL were recovered in people older than 60 years (79.1% vs. 7% in younger than 40), and presented important geographic variations (18.4% vs. 0.8%). E. coli producing ESBL were 68.6% resistant to cotrimoxazol, 72.2% to ciprofloxacin vs. 10.6% to nitrofurantoin and 1.9% to fosfomicin. The increasing rates of resistance and cross-resistance described in this study points out a real problem that strengthens the need of new evaluations of the empiric treatment of lower urinary tract infections.

Key words: urinary infection, community acquired, antimicrobial resistance, Escherichia coli

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

Recepción: 18/1/2008 - Aprobación: 28/6/2008

Primera edición, www.sicci.com: 10/7/2008

Enviar correspondencia a: Antonia Andreu Domingo, Servicio de Microbiología, Hospital Vall d'Hebrón, 08035, Barcelona, España
anandreu@vhebron.net

Patrocinio: Este estudio ha sido subvencionado por Zambon S.A., Barcelona, España.
Agradecimientos: A Biométrica Médica S.A. (Barcelona), por el soporte técnico al análisis estadístico. A la Dra. Lourdes Sunyer, del Departamento Médico de Zambon S.A., por el soporte operativo y la coordinación del proyecto. A la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI C03/14) y Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI RD06/0008).

Investigadores y centros participantes: F. Marco, Clínic i Provincial, Barcelona; R. Martín Alvarez, Hospital de Bellvitge, Barcelona; F. de la Torre, Hospital Clínico San Carlos, Madrid; J. Martínez Beltrán, Hospital Ramón y Cajal, Madrid; J. I. Alós, Hospital de Móstoles, Madrid; J. A. García Rodríguez, M^o J. Fresnadiella, Hospital Clínico Universitario Salamanca; M. de Cueto, Complejo Hospitalario Virgen Macarena, Sevilla; M. de la Rosa, Complejo Hospitalario Virgen de las Nieves, Granada; M. Gobernado, Hospital Universitario La Fe, Valencia; A. Guerrero, Hospital de la Ribera, Alzira, Valencia; M. J. Revillo, M. C. Marne, Hospital Miguel Servet, Zaragoza; E. Pérez Trallero, Hospital Donostia, San Sebastián; G. Sierra, Hospital San Agustín, Avilés; P. Alfonso, A. Coira, Complejo Hospitalario Xeral-Calde, Lugo, España.

Resumen

Estudio de la etiología de las infecciones urinarias de vías bajas de adquisición comunitaria y de la resistencia de los uropatógenos más frecuentes a los antimicrobianos de primera línea. Entre febrero y junio de 2006, en 15 laboratorios españoles se obtuvieron 3 109 uropatógenos. *Escherichia coli* fue el más frecuente (70.8%), seguido de *Klebsiella* spp. (6.8%), *Proteus* spp. (6.6%) y *Enterococcus* spp. (5.5%). La resistencia de *E. coli* fue del 1.7% para fosfomicina, 3.8% para nitrofurantoina, 6.9% para cefixima, 8.1% ante amoxicilina-clavulánico, 8.9% con cefuroxima, y 23.9% para ciprofloxacina. Produjeron betalactamasas de espectro extendido (BLEE) el 5.2% de *E. coli*, 3.3% de *E. cloacae*, 2.4% de *Klebsiella* spp., 2.2% de *P. aeruginosa* y 1% de *Proteus mirabilis*. Las resistencias de *E. coli* a ciprofloxacina fueron inferiores en menores de 40 años (6.7% frente al 33.9% en > 60, $p < 0.001$), y en algunas áreas geográficas (12.5% frente a 37.3%). El 79.1% de *E. coli* BLEE se aislaron en mayores de 60 años frente al 7% en < 40, y presentaban variaciones geográficas importantes (18.4% frente a 0.8%). El 68.6% de *E. coli* BLEE fue resistente a cotrimoxazol y 72.2% a ciprofloxacina, frente al 10.6% a nitrofurantoina y 1.9% a fosfomicina. Las tasas de resistencia y de resistencias cruzadas halladas en este estudio representan un grave problema que obliga a reevaluar el tratamiento empírico de las infecciones urinarias de las vías bajas.

Palabras clave: infección urinaria, adquisición comunitaria, resistencia microbiana, Escherichia coli

Introducción

La infección urinaria de las vías bajas es causa frecuente de consulta en el ámbito de la asistencia primaria, especialmente en mujeres en edades de máxima actividad sexual y durante la menopausia y posmenopausia. En varones lo es después de los 50-60 años, y en ambos sexos cuando concurren alteraciones funcionales o estructurales del tracto urinario.

La medida más eficaz para reducir su morbimortalidad es la instauración de un tratamiento temprano, lo cual comporta la prescripción empírica de un antibiótico, que para ser lo más eficaz posible debe ser seleccionado en base a dos pilares fundamentales: imaginar qué microorganismo tiene más posibilidades de causar la infección,

deduciéndolo de las características del enfermo, e imaginar cuál es el antibiótico más eficaz para aquel microorganismo deduciéndolo de los datos locales de sensibilidad antimicrobiana.

Para conocer estos parámetros, se presentan los resultados de un estudio multicéntrico realizado en 15 laboratorios españoles de microbiología.

Material y métodos

Período y diseño: Seguimiento epidemiológico, multicéntrico y prospectivo, realizado entre febrero y junio de 2006, se analizaron los uropatógenos aislamientos en pacientes con infección de vías urinarias bajas adquirida en la comunidad.

Centros participantes: Participaron quince laboratorios de microbiología, situados en nueve Comunidades Autónomas de España: tres en Cataluña, tres en la Comunidad de Madrid, uno en Castilla-León, dos en Andalucía, dos en Valencia, uno en Aragón, uno en el País Vasco, uno en Asturias y uno en Galicia.

Pacientes: Se estudiaron muestras de orina de pacientes de ambos sexos y todas las edades, con sospecha clínica y confirmación microbiológica de infección, complicada o no, del tracto urinario bajo adquirida en la comunidad. Se excluyeron los que habían sido hospitalizados durante el mes previo al episodio de infección y los que habían recibido antibioterapia las tres últimas semanas.

Métodos de laboratorio: La determinación de la piuria, el urocultivo y la identificación de los microorganismos se realizó en los laboratorios participantes, que utilizaron su metodología convencional.

Un urocultivo se consideró significativo cuando se aislaron uno o dos microorganismos en cantidades $\geq 10^5$ UFC/ml de orina o entre 10^2 y 10^5 UFC/ml con presencia de leucocituria o sintomatología clínica o ambas. La leucocituria fue determinada por el método de la "tira reactiva" en un 70% y en el 30% restante mediante la observación de más de 5-10 PMN por campo (x40) en el examen microscópico del sedimento.

Para el estudio de la sensibilidad *in vitro* de *Escherichia coli*, 12 laboratorios determinaron las concentraciones inhibitorias mínimas por técnicas automatizadas de microdilución, y los tres restantes, por los diámetros del halo de inhibición obtenidos mediante la técnica de disco-difusión, según recomendaciones del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI).¹ Se estudió la sensibilidad a fosfomicina, ampicilina, amoxicilina clavulánico, cefixima, cefuroxima axetilo, cotrimoxazol, nitrofurantoina, ácido nalidixico y ciprofloxacina. Los aislamientos con resistencia intermedia fueron clasificados como resistentes. En 12 de los 13 laboratorios que utilizaron técnicas de microdilución y en los tres que utilizaron técnicas de disco-difusión, la presencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) fue confirmada por métodos de difusión en agar, estudiando la sinergia entre las cefalosporinas de tercera generación y el ácido clavulánico.

Análisis estadístico: Se realizó mediante el programa Statistical Package Social Science (SPSS, v.13.0 Chicago, EE.UU.). La comparación de variables continuas entre dos grupos se realizó mediante la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney, y entre más de dos grupos con la de

Kruskall-Wallis. La relación entre dos variables categóricas se estudió mediante la prueba de chi cuadrado y la exacta de Fisher. El nivel de significación (alfa) fue de 0.05 para todas las pruebas del estudio.

Resultados

Características de los pacientes: Se estudiaron 3 055 pacientes. La edad media fue de 54.3 años (mediana 59.0). El número más alto de pacientes estudiados, 1 255, correspondía a mayores de 60 años, mientras que 826 eran menores de 40 y 515 de edades comprendidas entre 41 y 60 años. En 459 pacientes se desconocía la edad. El 80.3% de los pacientes (2 443) era de sexo femenino, el 19.7% (599) del masculino, mientras que en 13 no se constató el sexo.

El estudio de la leucocituria se realizó en 2 585 muestras de orina, y resultó positivo en el 74.5%. Los varones presentaron un porcentaje de piuria significativamente mayor que las mujeres (79.5% frente a 73.3; $p = 0.0028$). Se observó una asociación estadísticamente significativa entre leucocituria y edad avanzada (< 40 años 71.0%; 41-60 años 76.6%; > 60 años 77.9%; $p = 0.0038$).

Tabla 1. Especies bacterianas más frecuentemente aisladas en las 3 055 muestras de orina estudiadas y su distribución por sexos.

	Número de aislamientos (%)	% aislamientos en hombres	% aislamientos en mujeres
<i>Escherichia coli</i>	2 199 (70.8)	60.3	73.5
<i>Klebsiella</i> spp.	211 (6.8)	5.7	7.1
<i>Citrobacter</i> spp.	31 (1.1)	1.8	0.8
<i>Enterobacter</i> spp.	54 (1.8)	3.4	1.3
<i>Serratia</i> spp.	5 (0.2)	0.7	0.1
<i>Morganella morganii</i>	25 (0.8)	1.1	0.7
<i>Proteus mirabilis</i>	198 (6.4)	8.1	5.9
<i>Proteus</i> spp.	6 (0.2)	0.2	0.1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	45 (1.4)	4.9	0.6
Otros bacilos gramnegativos	5 (0.2)	0.2	0.2
Total	2 782 (89.6%)		
<i>Staphylococcus aureus</i>	18 (0.6)	1.5	0.4
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	34 (1.1)	0	1.4
<i>Staphylococcus</i> PC-	13 (0.4)	1.0	0.3
<i>Enterococcus</i> spp.	171 (5.5)	9.4	4.5
<i>Streptococcus agalactiae</i>	78 (2.5)	1.6	2.7
<i>Streptococcus</i> spp.	9 (0.3)	0	0.4
Total	323 (10.4%)		

Etiología: Se obtuvieron 3 109 aislamientos bacterianos. En el 89.6% de los urocultivos se aislaron bacilos gramnegativos, *E. coli* fue el más frecuente (70.8%), seguido de *Klebsiella* spp. (6.8%) y *Proteus* spp. (6.6%) (Tabla 1). Las bacterias grampositivas representaron el 10.4%, destacándose *Enterococcus* spp., con una frecuencia del 5.5%.

E. coli y *Klebsiella* spp. se aislaron más frecuentemente en mujeres, mientras que el resto de los bacilos gramnegativos se hallaron en mayor porcentaje en hombres, especialmente *P. mirabilis* y *P. aeruginosa*. En cuanto a los cocos grampositivos, *S. saprophyticus* y *S. agalactiae* se relacionaron con la población femenina, el primero de forma exclusiva, mientras que *Enterococcus* spp. fue más frecuente en hombres (Tabla 1). *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. y *P. aeruginosa* se aislaron más frecuentemente en edades avanzadas (7.9%, 3.1% y 2.2% en mayores de 60 años frente a 4.2%, 0.5% y 0.8% en menores de 40 años) y *S. saprophyticus* y *S. agalactiae* en

edades tempranas (0 y 1.5% en mayores de 60 años frente a 3.5% y 3.5% en menores de 40 años).

Resistencia a los antimicrobianos: Las resistencias de *E. coli* se reflejan en la Tabla 2. La fosfomicina fue el antibiótico con menores porcentajes de resistencia en la población global (1.7%), al contrario que la ampicilina, que presentó los mayores porcentajes, tanto globales (60.7%) como en cada una de las áreas geográficas estudiadas. Pocos aislamientos fueron resistentes a nitrofurantoína (3.8%), aunque con importantes variaciones geográficas, que fueron desde 0 al 13%. Cefixima, cefuroxima y amoxicilina/ácido clavulánico presentaron porcentajes inferiores a 9%, con rangos de oscilación importantes para cefixima y cefuroxima y mucho más estables para amoxicilina/ácido clavulánico. Las resistencias a ácido nalidíxico se situaron entre el 19.9% y el 49.3% (media 34.5%) y a ciprofloxacina entre el 12.5% y el 33.7% (media 23.9%). Al comparar estos resultados con los obtenidos en el año 2000 (Figura 1) se observa que la tasas de resistencias a ampicilina, cefixima y ciprofloxacina han aumentado de forma significativa ($p = 0.003$; $p \leq 0.001$ y $p = 0.001$, respectivamente).

Klebsiella spp. presenta resistencia constitutiva a ampicilina, por lo que la resistencia a este antibiótico no se

Tabla 2. Porcentaje de resistencias de *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* y *Proteus spp.*

	<i>Escherichia coli</i> resistentes/ total estudiadas %		<i>Klebsiella spp.</i> resistentes/ total estudiadas %		<i>Proteus spp.</i> resistentes/ total estudiadas %	
Fosfomicina	38/2 189	1.7%	56/207	27.5%	48/199	24.1%
Ampicilina	860/1 418	60.7%	-	-	52/117	44.4%
Amox-clavl.	178/2 189	8.1%	10/207	4.8%	2/199	1.0%
Cefixima	83/1 119	6.9%	1/100	1%	1/110	0.9%
Cefurox axet.	189/2 116	8.9%	14/203	6.9%	9/192	4.6%
Cotrimoxazol	702/2 192	32.0%	20/208	9.6%	83/200	41.5%
Nitrofurantoína	81/2 163	3.8%	55/205	26.8%	-	-
Ac. nalidíxico	448/1 299	34.5%	11/136	8%	24/114	21%
Ciprofloxacina	460/1 925	23.9%	11/175	6.2%	21/190	11%

Amox-clavl. = amoxicilina-clavulánico; Cefurox. axet. = cefuroxima axetilo; Ac nalidíxico = ácido nalidíxico.

contempla. Cefixima fue el antibiótico con menor resistencia, tanto en la población global (1%) como en las distintas comunidades estudiadas (0% en 7 de ellas), seguido de amoxicilina/ácido clavulánico (4.8% global, aunque con diferencias importantes según las áreas, 0 al 20%). Al contrario que *E. coli*, *Klebsiella spp.* presentó resistencia a fosfomicina (27.5%) y a nitrofurantoína (26.8%). La cefuroxima acetilo y la ciprofloxacina estuvieron por debajo del 7%, aunque la ciprofloxacina osciló según las áreas geográficas entre 0 y 33.3% (Tabla 2).

Proteus spp. presenta resistencia constitutiva a nitrofurantoína, por lo que la resistencia a este antibiótico no se contempla. Los antibióticos con menor porcentaje de resistencias fueron cefixima (0.9%) y amoxicilina/ácido clavulánico (1%) en la población global, y eran muy estables a nivel de las áreas geográficas estudiadas. Los antibióticos más resistentes fueron ampicilina (44.4%), cotrimoxazol (41.5%) y fosfomicina (24.1%), tanto en la población global como en la mayor parte de las áreas geográficas estudiadas. El 11% de los aislamientos de *Proteus spp.* fue resistente a la ciprofloxacina, con variaciones geográficas desde 0 al 19%.

De los 3 109 aislamientos estudiados, 114 fueron productores de BLEE, *E. coli* fue el más productor (105 aislamientos: 5.2%), seguido de *Klebsiella spp.* (5 aislamientos: 2.4%), *Proteus mirabilis* (2 aislamientos: 1%), *E.*

cloacae (1 aislamiento: 3.3%) y *P. aeruginosa* (1 aislamiento: 2.2%). *E. coli* productores de BLEE se distribuyeron de forma muy diferente dependiendo de la zona geográfica, con oscilaciones entre 0.8% hasta 18.4%. Su distribución por sexo y edad se refleja en las Figuras 2 y 3.

Categorización de las resistencias a *E. coli* por sexo y edad: Las relaciones entre las resistencias de *E. coli* y el sexo y la edad de los pacientes se detallan en las Figuras 2 y 3. El porcentaje de *E. coli* resistentes a ampicilina, ácido nalidíxico y ciprofloxacina es significativamente superior en varones que en mujeres (69.5%, 39.3% y 29.1% frente a 58.4%, 32.1% y 20.8%; $p = 0.001$, $p = 0.03$ y $p = 0.001$, respectivamente), mientras que estas diferencias no se observaron ni en los restantes antibióticos estudiados ni en la producción de BLEE (6.0% en hombres frente a 4.9% en mujeres, $p = 0.409$).

La resistencia de *E. coli* a cefixima, cefuroxima y cotrimoxazol aumentó significativamente con la edad, observándose el mayor porcentaje en los mayores de 60 años. Hecho que también se observó aunque más marcadamente en la resistencia de *E. coli* a ácido nalidíxico y ciprofloxacina (17% y 6.7% de cepas resistentes en menores de 40 años frente a 44.9% y 33.9% en mayores de 60 años; $p < 0.001$ en ambos) y en la producción de betalactamasas de espectro extendido (el 79.1% de *E. coli* productores de BLEE se aislaron en pacientes de más de 60 años).

Resistencia a otras familias de antibióticos presentada por *E. coli* productores de BLEE: Los 105 aislamientos de *E. coli* productores de BLEE presentaron un alto porcentaje de resistencia a otros antibióticos no betalactámicos: 68.6% fueron también resistentes a cotrimoxazol, 72.2% a ciprofloxacina y 86.4% a ácido nalidíxico; pero solamente 2 (1.9%) presentaron resistencia a fosfomicina y 11 (10.6%) a nitrofurantoína.

Discusión

El espectro de patógenos en la cistitis no complicada de la mujer joven y sexualmente activa es muy reducido, se limita prácticamente a *E. coli* y *S. saprophyticus*. Por ello se aboga por no realizar urocultivo y prescribir antibioticoterapia empírica en base a las tasas locales de resistencias.^{2,3} En las infecciones urinarias complicadas tanto en hombres como en mujeres este espectro es más amplio, lo que hace necesaria la realización de cultivo y antibiograma. Entretanto, es relativamente predecible presuponer una etiología teniendo en cuenta algunas características del paciente, como edad, sexo, instrumentaciones o alteraciones de las vías urinarias y antibio-

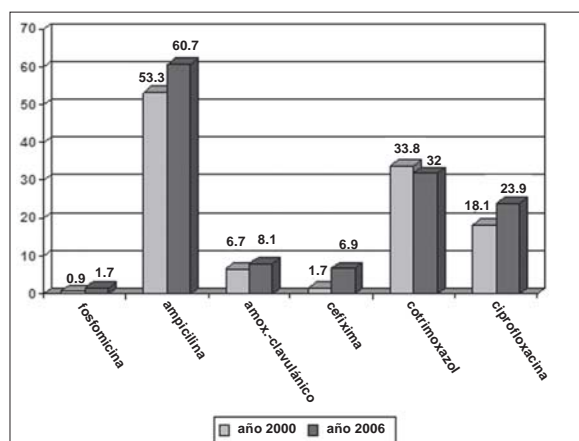


Figura 1. Comparación de los porcentajes de resistencias de *E. coli* entre los años 2000 y 2006.

ticoterapia previa y en base a ello orientar el tratamiento. Así, las infecciones complicadas del tracto urinario bajo estarán producidas fundamentalmente por bacilos gram-negativos, especialmente *E. coli*, pero si existen antecedentes de antibioticoterapia o instrumentalización de vías o el paciente es portador de sonda permanente habrá que cubrir también a *Enterococcus* spp., *P. aeruginosa* o *Enterobacter* spp.

En este estudio, la frecuencia de distribución de los uropatógenos es similar a la comunicada en estudios previos, tanto nacionales^{4,5} como internacionales.^{6,7} La observación de que *Enterococcus* spp. y *Klebsiella* spp. son más frecuentes en edades avanzadas coincide con la de Gupta y col.⁶ al estudiar infecciones urinarias adquiridas en la comunidad. Sin embargo, el que *P. mirabilis* sea más prevalente en jóvenes contrasta con lo observado por estos autores⁶ y en un ensayo multicéntrico europeo,⁷ que lo encuentran con más frecuencia en ancianos. Nuestros aislamientos de *P. aeruginosa* (1.4%) son inferiores a los obtenidos en infecciones urinarias en pacientes ingresados^{5,8} (7.6% y 8.3%), lo que refleja que se comporta fundamentalmente como un patógeno hospitalario.

El alto porcentaje de resistencia de *E. coli* a ampicilina detectado en este estudio: 60.7% global y por encima del 36% en todas las áreas geográficas, en todos los grupos de edad y en los dos sexos, desaconseja su empleo en el tratamiento empírico de la infección urinaria. Este porcentaje de resistencia se ha mantenido alto e incluso ha aumentado significativamente al compararlo con el estudio del año 2000, aunque lleva años sin utilizarse en el tratamiento de estas infecciones. Ello probablemente se deba al alto consumo existente en España de betalactámicos de espectro ampliado, ya que se ha demostrado una correlación estadísticamente significativa entre consumo de estos antibióticos y resistencias a ampicilina (pero no a amoxicilina/ácido clavulánico).^{9,10}

La resistencia de *E. coli* a cotrimoxazol se ha mantenido tan elevada que desaconseja su empleo en el tratamiento empírico de la infección urinaria, reservándose su uso en las infecciones causadas por uropatógenos de sensibilidad comprobada. Estudios multicéntricos realizados en Norteamérica constatan que la resistencia a cotrimoxazol de los aislamientos urinarios de *E. coli* en pacientes ambulatorios ha aumentado del 15% en 1998⁵ al 21.3% en 2003-2004,¹² y con una oscilación entre estados del 15% al 40% en EE.UU. y del 10.2% al 48.5% en Canadá, lo que sugiere la necesidad de reevaluarlo como tratamiento de primera línea en las infecciones urinarias.¹² Además se ha observado¹³ que los pacientes con microorganismos

resistentes a cotrimoxazol y tratados empíricamente con este fármaco presentan peor evolución clínica que aquellos con aislamientos sensibles.

En este multicéntrico la resistencia global de *E. coli* a ciprofloxacina es elevada (23.9%), experimentando un incremento significativo respecto del año 2000. En Europa, las tasas de resistencia de *E. coli* uropatógeno a ciprofloxacina entre 1999 y 2000⁷ eran bajas en todos los países excepto en Portugal (5.8%) y España (14.7%), siendo éstos los de mayor consumo de este antibiótico.^{9,10} En el estudio multicéntrico norteamericano antes mencionado,¹² la resistencia de *E. coli* uropatógeno a ciprofloxacina fue del 6.8% en EE.UU. y del 1.1% en Canadá. En nuestro estudio se observaron importantes diferencias geográficas que oscilaron desde el 12.5%-15.3% hasta 31.6%-37.3%. Variaciones de este calibre han sido observadas también en los EE.UU.,¹² con 2.9% de *E. coli* resistente a ciprofloxacina en las Montañas Rocosas y 20.3% en el suroeste.

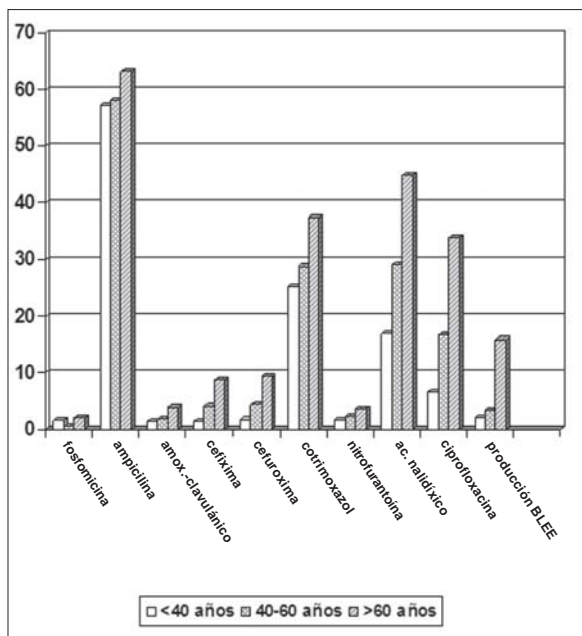


Figura 3. Porcentaje de resistencias de *E. coli*, categorizadas por edad.

El impacto de la edad o el sexo en la tasa de resistencias de los uropatógenos a las fluoroquinolonas ha sido comunicado previamente.^{4,14} En nuestro estudio ha sido significativamente más alto entre los aislamientos en mayores de 60 años (33.9% de resistencia a ciprofloxacina) que en menores de 40 (6.7%), observación de gran trascendencia en la elección del tratamiento empírico. Así, aunque en pacientes jóvenes las fluoroquinolonas podrían seguir siendo consideradas válidas para el tratamiento empírico de las infecciones urinarias, no deben aconsejarse como tratamiento empírico universal de primera línea, sino que deben reservarse para el tratamiento empírico de las infecciones graves en estos pacientes, idea compartida con otros autores.¹⁵ Aunque en nuestro estudio la resistencia a ciprofloxacina ha sido más baja en mujeres que en hombres, hecho que coincide con otros autores,^{4,14} la tasa de resistencia del 20.8% encontrada en mujeres, invalida el sexo como marcador *per se* para la prescripción empírica de este antibiótico.

Tanto amoxicilina/ácido clavulánico como las cefalosporinas de segunda y tercera generación mantienen un porcentaje de resistencia inferior al 9% en todos los casos, lo que las convierte en alternativas válidas para un tratamiento empírico. Sin embargo, las guías americanas^{2,15}

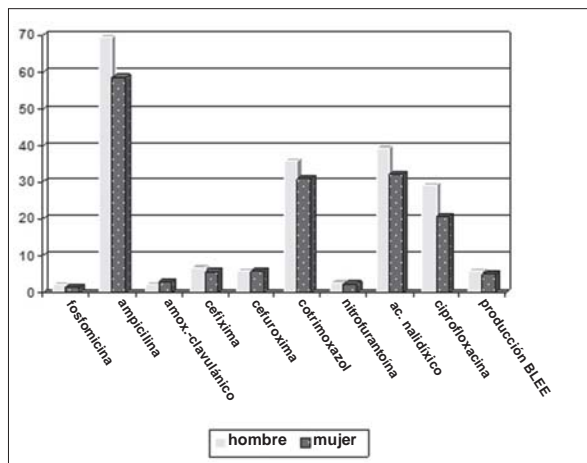


Figura 2. Porcentajes de resistencias de *E. coli* categorizadas por sexo.

no recomiendan la utilización empírica de betalactámicos como pauta de primera elección en el tratamiento de la cistitis: algunos estudios han revelado una menor eficacia en su curación¹⁶⁻¹⁹ y mayores tasas de recurrencia.¹⁸ Además, la exposición previa a cefuroxima predispone a la aparición de cepas productoras de BLEE.²⁰

La nitrofurantoína, por su baja tasa de resistencia en *E. coli* (3.8% global en este estudio, con pocas diferencias geográficas), podría plantearse como un fármaco de primera elección en el tratamiento empírico. Pero a pesar de su probada eficacia, en nuestro país se emplea muy poco, debido a su potencial toxicidad pulmonar y a su difícil cumplimiento terapéutico.

El porcentaje global de resistencias de *E. coli* a fosfomicina, del 1.7%, ha sido el más bajo de los antibióticos estudiados, aunque ha aumentado de forma significativa desde el 0.9% del año 2000. Además, no se han observado variaciones significativas relacionadas con el sexo, la edad o la distribución geográfica de los pacientes. Este bajo porcentaje y la comodidad de su posología convierten a la fosfomicina en una opción de primera línea. Varios factores explicarían la baja prevalencia de resistencias de *E. coli* a fosfomicina: 1) su uso terapéutico limitado únicamente al tratamiento de las infecciones no complicadas del tracto urinario bajo; 2) su administración en dosis única o pauta corta de 2 días, que favorece el tratamiento al evitar abandonos; 3) su no utilización en alimentación animal ni en veterinaria; 4) las altas concentraciones urinarias que alcanza, que se mantienen superiores a la concentración mínima inhibitoria durante más de 60 horas; 5) su capacidad para inhibir, a concentraciones subinhibitorias, la adherencia de *E. coli* al epitelio vesical,²¹⁻²³ y 6) que las resistencias se adquieran principalmente por mutaciones cromosómicas, además de poseer un meca-

nismo de acción distinto al resto de los antibióticos (inhibición de la síntesis del peptidoglucano) lo que no favorece la producción de resistencias cruzadas.

El 5.2% de los aislamientos de *E. coli* fueron productores de BLEE. Esta alta prevalencia de *E. coli* BLEE de origen comunitario ha sido también descrita por otros autores en nuestro país.^{20,24-26} Las importantes variaciones geográficas (del 18.4% al 0.8%) no pueden ser debidas exclusivamente al método empleado en su detección, ya que prácticamente todos los laboratorios utilizan la misma técnica para su confirmación. Las BLEE confieren resistencia a todos los betalactámicos, excepto las cefamicinas y los carbapenémicos, y los plásmidos que las codifican contienen frecuentemente genes de resistencia para distintos antimicrobianos. Por ello, el perfil de multiresistencia de *E. coli* BLEE ocasiona un serio problema terapéutico, especialmente en el tratamiento de las infecciones urinarias. En nuestro trabajo, la gran mayoría de los aislamientos de *E. coli* productores de BLEE presentaron resistencia cruzada con cotrimoxazol, quinolonas y fluoroquinolonas, hecho también observado por otros autores.^{20,26} Ello explicaría que las dos áreas geográficas con mayor porcentaje de *E. coli* BLEE, presenten también elevadas tasas de *E. coli* resistente a fluoroquinolonas. Es de destacar que la fosfomicina mantiene su actividad frente a *E. coli* productor de BLEE, coincidiendo con lo publicado por De Cueto y col.²⁶

En conclusión, las crecientes tasas de resistencia, de resistencias cruzadas y de multiresistencias mostradas por los patógenos urinarios representan un grave problema que debe ser paliado con la elección racional de tratamientos antimicrobianos frecuentemente empíricos, pero basados en sólidos datos epidemiológicos locales. La información aportada pone de manifiesto la importancia de los estudios periódicos de monitorización de resistencias.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.salud.com

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

Bibliografía

- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard. M7-A6. Wayne, PA: NCCLS, 2003.
- Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Clin Infect Dis 29:745-58, 1999.
- Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, Jinenez Cruz F, Selvaggi F. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Eur Urol 40:576-88, 2001.
- Andreu A, Alós JI, Gobernado M, Marco F, De la Rosa M, García-JA y Grupo Cooperativo Español para el estudio de la sensibilidad antimicrobiana de los patógenos urinarios. Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad. Estudio nacional multicéntrico. Enferm Infecc Microbiol Clin 23:4-9, 2005.
- Gómez J, Muñoz R, Baños V, Gómez G. Tratamiento de las infecciones urinarias adquiridas en la comunidad: perspectivas actuales y enfoque clínico del paciente. Rev Esp Quimioterap 18:319-27, 2005.

- Gupta K, Sahn DF, Mayfield D, Stamm WE. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in women: A nationwide analysis. Clin Infect Dis 33:89-94, 2001.
- Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO-SENS Project. Int J of Antimicrob Agents 22:549-552, 2003.
- Gordon KA, Jones RN. SENTRY Participant Groups (Europe, Latin America, North America). Susceptibility patterns of orally administered antimicrobials among urinary tract infection pathogens from hospitalized patients in North America: comparison report to Europe and Latin America. Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000). Diagn Microbiol Infect Dis 45:295-301, 2003.
- Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study. Int J Antimicrob Agents 22(Suppl 2):49-52, 2003.
- Kahlmeter G, Menday P, Cars O. Non-hospital antimicrobial usage and resistance in community-acquired Escherichia coli urinary tract infection. J Antimicrob Chemother 52:1005-10, 2003.
- Junquera S, Loza E, Baquero F. Evolución del patrón de sensibilidad de aislados de Escherichia coli en urocultivos procedentes del medio hospitalario y extrahospitalario. Enferm Infecc Microbiol Clin 23:197-201, 2005.

- Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, DeCorby MR, Nichol KA, et al. for the NAUTICA Group, Hoban DJ. Antibiotic resistance in Escherichia coli outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). Int J Antimicrob Agents 27:468-75, 2006.
- McNulty CAM, Richards J, Livermore DM, Little P, Charlett A, Freeman E, Harvey I, Thomas M. Clinical relevance of laboratory-reported antibiotic resistance in acute uncomplicated urinary tract infection in primary care. J Antimicrob Chemother 58:1000-8, 2006.
- Alós JI, Serrano MG, GomésGarcés JL, Perianes J. Antibiotic resistance of Escherichia coli from community-acquired urinary tract infection in relation to demographic and clinical data. Clin Microbiol Infect 11:199-203, 2005.
- Hooton TM, Besser R, Foxman B, Fritsche TR, Nicolle LE. Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: a proposed approach to empirical therapy. Clin Infect Dis 39:75-80, 2004.
- Hooton TM, Scholes D, Gupta K, Stapelton AE, Roberts PL, Stamm WE. Amoxicillin/clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. JAMA 293:949-55, 2005.
- Iravani A, Eichard GA, Johnson D, Bryant A. A double-blind, multicenter, comparative study of the safety and efficacy of cefixime versus amoxicillin in the treatment of acute urinary tract infections in adult patients. Am J Med 85:17-23, 1988.

Relación entre el índice de masa corporal y la mortalidad

Relationship between body mass index and mortality

(especial para SIIC © Derechos reservados)

«En el sobrepeso y en la obesidad con morbilidad asociada, una pérdida moderada y mantenida de peso tiene un claro efecto beneficioso para la salud y por consiguiente puede tenerlo también sobre la expectativa de vida.»

Entrevista exclusiva a

Mario Foz

Catedrático de Medicina, Profesor Emérito
Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

SIIC: ¿Cómo se explica que en algunos estudios el sobrepeso esté asociado a una disminución de la mortalidad, en comparación con el peso normal?

MF: Esta respuesta debe dividirse en dos apartados distintos. En el primero de ellos se deben comentar los datos relativos a las personas de edad avanzada. En 1997 se publicó en *International Journal of Obesity* (21:424, 1997) un importante artículo de Allison y col. basado en el *Longitudinal Study of Aging*. En ese estudio prospectivo realizado en personas de más de 70 años se comprobó que la curva que relacionaba mortalidad e índice de masa corporal (IMC) tenía forma en U en los hombres y más aplanada en las mujeres, y que en ambos sexos la zona de bajo peso tenía una mortalidad superior que la del IMC de mayor grado. Por otra parte, la zona de menor mortalidad se situaba no en la del peso "ideal" (IMC = 18.5-24.9) sino en la del sobrepeso (IMC = 25-29.9) en los varones y, en el caso de las mujeres, esta región del IMC de menor mortalidad se desplazaba todavía más a la derecha, superando la cifra de 30 (30-33).

Un año después Stevens y col. publicaron en *The New England Journal of Medicine* (338:1, 1998) un artículo que confirmaba parcialmente estos datos. Se trataba de un estudio realizado en el período 1960-1972. Al comparar la mortalidad general y la de origen cardiovascular con el IMC se comprobaba que el incremento de mortalidad en relación con este último decrecía progresivamente en los varones desde la edad de 30 años hasta la vejez, y en las mujeres la citada asociación entre aumento del IMC y la mortalidad decrecía progresivamente a partir de los 45 años hasta alcanzar una relación inversa en edades avanzadas.

La publicación de estos trabajos y la obligada controversia producida dio lugar a la revisión de todos los datos disponibles sobre este tema. Así, Heiat y col. publicaron en *Annals of Internal Medicine* (161:1194, 2001) los resultados de un metaanálisis realizado sobre 13 trabajos publicados que habían estudiado la relación entre IMC y mortalidad en personas de 65 años o más con un seguimiento mínimo de 3 años.

Los resultados del metaanálisis permitieron concluir que no estaba demostrado que el sobrepeso fuera un factor de riesgo de mortalidad en general y de origen cardiovascular en personas mayores de 65 años.

SIIC: ¿Cómo pueden interpretarse estos datos epidemiológicos?

MF: La interpretación no es fácil y con certeza serán precisos estudios adicionales en el futuro para poder responder con más fiabilidad a esta pregunta. Entre las diversas hipótesis que se han defendido para explicar estos datos

pueden destacarse las tres siguientes: a) las personas de edad con sobrepeso representan los "supervivientes" que son relativamente "resistentes" a los factores de riesgo asociados a la acumulación adiposa, ya sea por razones genéticas, por una menor presencia de dichos factores de riesgo o porque éstos han sido tratados más correctamente; b) las personas de edad con sobrepeso pueden representar un grupo de población que comprende más individuos con peso estable, en comparación con personas con un IMC inferior que pueden haber sufrido más oscilaciones de peso corporal con el consiguiente efecto deletéreo por pérdida de masa magra y ósea, y c) la población con menor peso corporal puede comprender individuos que hayan perdido peso en relación con enfermedades graves que no son conocidas en aquel momento por las personas afectadas.

La segunda parte de la respuesta debe referirse a la población de edad adulta en la que se observó el mismo fenómeno. En un reciente artículo publicado en *JAMA* (293:1861, 2005), Flegal y col. señalan que la mortalidad de las cohortes de población del NHANES II y del NHANES III de edad comprendida entre 25 y 69 años ha sido inferior en la zona de IMC del sobrepeso que en la de peso "normal". Estos sorprendentes datos son interpretados por los autores en el sentido de relacionarlos con la eficaz lucha llevada a cabo en Estados Unidos contra los factores de riesgo cardiovascular en la población afectada de acumulación adiposa. En cualquier caso, estos curiosos datos deberían ser confirmados en estudios posteriores y no son, en principio, extrapolables a otras poblaciones, ni a la española y probablemente tampoco a la de las naciones latinoamericanas.

SIIC: ¿A partir de qué porcentaje de peso perdido el paciente obeso disminuye su riesgo de mortalidad?

MF: Esta es una muy interesante pregunta, muy difícil de responder a través de los contradictorios datos de los que disponemos en la actualidad. Por una parte muy diversos estudios epidemiológicos coinciden en establecer una relación entre pérdida de peso, sea o no intencionada, con un aumento de la mortalidad (*Obes Rev* 4:3, 2003). Por otra parte, una serie de datos fisiopatológicos y clínicos confirman un claro beneficio para la salud con la pérdida de peso, y de estos datos cabría deducir que han de tener una consecuencia favorable sobre la mortalidad (*Obes Rev* 4:9, 2003).

SIIC: ¿Cómo es posible compaginar estos datos contradictorios y paradójicos?

MF: Uno de los argumentos que se ha esgrimido para intentar desvirtuar los datos epidemiológicos es que éstos

corresponden a estudios que no fueron diseñados específicamente para evaluar los efectos de la pérdida intencionada de peso sobre la mortalidad en sujetos afectados por acumulación adiposa. Otro posible factor a tener en cuenta para explicar la paradoja de la relación entre aumento de mortalidad y pérdida de peso corporal en estudios epidemiológicos es que probablemente la pérdida de adiposidad central es siempre beneficiosa, pero no así la de masa magra que en mayor o menor grado acompaña a la pérdida intencional de peso. Algunos estudios recientes aportan datos que apoyan esta interpretación.

En el momento actual la única respuesta posible a esta interesante y difícil pregunta es que en el sobrepeso y la obesidad con morbilidades asociadas una pérdida moderada y mantenida de peso (5% a 10% del peso corporal) tiene un claro efecto beneficioso para la salud y, por consiguiente, cabe presumir que puede tener efectos beneficiosos sobre la expectativa de vida. Para que este efecto positivo se produzca probablemente es básico que se consiga mantener la pérdida de peso y que se evite al máximo la disminución de la masa magra a través de un incremento de la actividad física habitual.

SIIC: ¿En qué grupo etario la obesidad representa un mayor riesgo de mortalidad?

MF: No es posible responder a esta pregunta con absoluta certeza, ya que no ha habido estudios diseñados para intentar responderla, entre otras razones por la complejidad y dificultad de atribuir a la obesidad un determinado tanto por ciento de responsabilidad en el aumento de la mortalidad, en relación con otros factores de riesgo. En el caso de la cardiopatía isquémica, en el estudio DORICA (Dislipoproteinemia, Obesidad y Riesgo Cardiovascular), realizado muy recientemente en España (Med Clin [Barc] 123:686, 2004), se señala que la fracción atribuible a la hipercolesterolemia es de 34% en los varones y de 30% en las mujeres; para la hipertensión arterial, de 27% en los hombres y de 23% en las mujeres; para el tabaquismo, de 13.1% en los varones y 4% en las mujeres, y para la obesidad es de 4% en los hombres y del 5% en las mujeres. En consecuencia, con estos datos y con los ya referidos en la reciente publicación de Flegal y col. los efectos deletéreos de la obesidad relacionados con la enfermedad cardiovascular están, sobre todo, vinculados con las morbilidades asociadas a la acumulación adiposa (dislipoproteinemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus) y éstos empiezan a producir efectos nocivos para la salud en edades relativamente juveniles.

Aunque los datos que voy a citar no pueden constatar como una respuesta del todo fiable a la pregunta formulada, en el trabajo de Stevens y col., ya citado en la primera pregunta, la mayor relación entre incremento del IMC y aumento de la mortalidad en general y de origen cardiovascular se daba en la franja de edad de 30 a 44 años en los varones y de 45 a 54 años en las mujeres.

SIIC: ¿Qué parámetro considera mejor predictor de la mortalidad: el IMC o la relación cintura-cadera?

MF: En las formas más graves de acumulación adiposa (obesidad mórbida) resulta evidente que la mortalidad aumenta de forma clara con el incremento del IMC. Esta relación se constata en todos los estudios epidemiológicos, incluso en los que resultan más favorables para la mortalidad de la población obesa, como el ya citado de la reciente publicación de Flegal y col. Por otra parte, cabe señalar que en la obesidad mórbida resulta difícil o imposible cali-

brar con fiabilidad los perímetros en los que se basa el índice cintura-cadera.

En el sobrepeso y en la obesidad tipo I (IMC = 30 a 34.9), el citado aumento de mortalidad debe de estar más bien relacionado con la grasa de tipo central, determinada por el índice cintura-cadera o, de manera más simple y concreta, por el perímetro de la cintura. Aunque no hay estudios específicos en este sentido, entre otras razones por las ya expuestas en la respuesta anterior, no hay duda de que la morbilidad metabólica y circulatoria asociada a la adiposidad central ha de tener un efecto más deletéreo que la acumulación grasa general representada por el incremento del IMC. En el estudio DORICA realizado recientemente en España, al que ya me he referido, se realizó un análisis comparativo de la morbilidad y especificidad de diferentes indicadores antropométricos en relación con los factores de riesgo cardiovascular asociados a la obesidad. El perímetro de la cintura y el índice cintura-cadera fueron los mejores indicadores.

SIIC: ¿Qué medidas sanitarias son eficaces para la prevención de la obesidad en las sociedades urbanas?

MF: En los muy diversos estudios epidemiológicos que en los últimos decenios constataron un progresivo incremento de la acumulación adiposa en las sociedades urbanas e industrializadas, se establece una clara relación entre el sobrepeso y la obesidad y los hábitos alimentarios inadecuados y el sedentarismo. La tendencia a la acumulación grasa se da más en la franja de población con menor formación educacional y de menores posibilidades económicas. Esta franja de población tiene, sin duda, menor formación sobre los hábitos de vida saludables, pero también menores posibilidades para llevarlos a cabo. Por lo menos desde el punto de vista teórico, el incremento del sobrepeso y la obesidad son evitables, porque los cambios alimentarios y de la actividad física, propios de las sociedades desarrolladas son, en principio, modificables. La prevención de la obesidad resulta un elemento indispensable en la necesaria lucha contra la acumulación adiposa, pero sin duda es un reto lleno de dificultades. Desde hace algunos años, la OMS, otros organismos internacionales y sociedades científicas realizan diversas llamadas para conseguir una movilización general en la lucha contra la obesidad. Esta movilización y participación debe incluir a los gobiernos, las autoridades sanitarias, los profesionales de las ciencias de la salud, otras profesiones implicadas en temas alimentarios y de actividad física y también a la población en general. Las medidas preventivas deben realizarse sobre todo en la población de riesgo y muy especialmente en la población infantil y juvenil, en la que estas acciones preventivas han dado más resultado.

En España, en 2005, el Ministerio de Sanidad y Consumo publicó, bajo el eslogan "prevenir la obesidad, una prioridad en Salud Pública", el importante documento "Estrategia NAOS", una estrategia para la nutrición, actividad física y prevención de la obesidad. En este documento se señalan las acciones a realizar en cuatro ámbitos: el familiar y comunitario, el escolar, el empresarial y el sanitario. Los objetivos a conseguir son los siguientes:

- Fomentar políticas y planes de acción destinados a mejorar los hábitos alimentarios y aumentar la actividad física en la población. Estas políticas deberán ser sostenibles, integrales y buscar una amplia participación de la sociedad.
- Sensibilizar e informar a la población del impacto posi-

tivo que, para su salud, tienen una alimentación equilibrada y la práctica regular de actividad física.

- Promover la educación nutricional en el medio familiar, escolar y comunitario.

- Estimular la práctica de actividad física regular en la población, con especial énfasis en los escolares.

- Propiciar un marco de colaboración con las empresas del sector alimentario para promover la producción y distribución de productos que contribuyan a una alimentación más sana y equilibrada.

- Sensibilizar a los profesionales del Sistema Nacional de Salud para impulsar la detección sistemática de la obesidad y el sobrepeso en la población.

- Realizar el seguimiento de las medidas propuestas y la evaluación de los resultados obtenidos a través de la Estrategia.

El documento finaliza con la promesa de la creación de un Observatorio de la Obesidad que hará el seguimiento y evaluación de la realización de la estrategia NAOS y de los resultados obtenidos, y de acuerdo con ellos que se propongan las modificaciones de la estrategia que se crean oportunas.

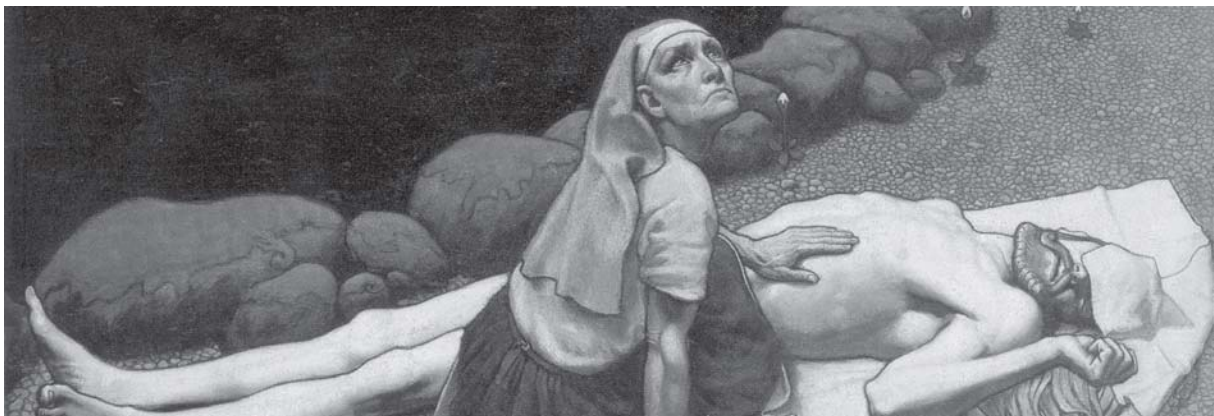
No hay duda de que la implementación de esta estrategia planteará no pocos problemas, pero en España, a partir de 2005 existe un camino a seguir y la esperanza de obtener resultados positivos en la prevención de la obesidad.

SIIC: ¿Puede aplicarse el IMC en la población infantil?

MF: El aumento de la prevalencia de obesidad infantil en el mundo desarrollado constituye uno de los principales retos sanitarios en estos inicios del siglo XXI. Para conocer con fiabilidad la citada prevalencia, su evolución y, sobre todo, la posible respuesta a las medidas de prevención utilizadas es preciso disponer de un método de medición de la acumulación adiposa que sea fiable y esté estandarizado. En la población adulta el IMC es un excelente y sencillo método de medición en estudios epide-

miológicos, aunque tiene muy importantes limitaciones en un determinado individuo al comparar la información del IMC con otros métodos más fiables de determinar la grasa corporal. En la población infantil el IMC, sin correcciones, es un método absolutamente inadecuado para medir la grasa corporal, debido a las grandes variaciones según edad y sexo en esta fase de crecimiento y desarrollo. Por este motivo, pediatras y epidemiólogos han utilizado distintas metodologías basadas en plicometría o en datos antropométricos estándar de una determinada población. Estos métodos, aun siendo útiles en algunos diseños de estudio, tienen el gran inconveniente de que hacen muy difícilmente comparables los datos obtenidos con una u otra metodología.

Cole y col. publicaron un importante trabajo en *British Medical Journal* (BMJ 320:1240, 2000), en el que preconizaban un método estandarizado de correcciones del IMC para ser utilizado en la población infantil y juvenil. No obstante, por desgracia, esta propuesta estuvo sometida a críticas desde su publicación, entre ellas la de que la elaboración de las curvas no tuvo en cuenta todas las razas y poblaciones, ya que continentes enteros (África, Australia) no estaban representados. De hecho, en el estudio enKid, el más importante y extenso realizado recientemente en España sobre obesidad infantil y juvenil (*Med Clin [Barc]* 121:725, 2003) los autores no utilizaron el IMC para el diagnóstico del sobrepeso y la obesidad sino los percentilos 85, para sobrepeso, y 97, para obesidad, en relación con tablas de referencia de la población española. La estandarización de un método epidemiológico para el diagnóstico del sobrepeso y la obesidad infantil sigue siendo, por tanto, un tema no resuelto. Creo de sumo interés que epidemiólogos y pediatras deben redoblar sus esfuerzos en este sentido para que en el futuro podamos disponer de un método estándar, posiblemente basado en el IMC, que nos sea útil para evaluar la evolución de la obesidad en esta franja de población y de este modo evaluar con fiabilidad los resultados obtenidos con las medidas preventivas.



Resúmenes de artículos originales recientemente aprobados que, por razones de espacio, no pudieron publicarse en la presente edición. Las versiones completas de los trabajos de Papelnet SIIC pueden consultarse libremente, hasta el 30 de noviembre de 2008, en las páginas de www.siic.info que se indican al pie de cada resumen. Los logotipos que acompañan los títulos son publicados por solicitud expresa de los autores y de las instituciones participantes en los estudios.



Asociación de *Pneumocystis jiroveci* con otros patógenos respiratorios en el lavado broncoalveolar

Amadeo J. Bava, Columnista Experto de SIIC
Institución: Hospital F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina

Se evaluó la eventual asociación de *Pneumocystis jiroveci* con otros patógenos respiratorios bacterianos, fúngicos y parasitarios, en 52 muestras de secreciones respiratorias obtenidas por lavado broncoalveolar, pertenecientes a pacientes con sida, internados en la Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios del Hospital Muñiz. Todas ellas fueron procesadas en forma consecutiva en los diferentes laboratorios del Hospital, entre enero y septiembre de 2006 y fueron positivas para la presencia de *Pneumocystis jiroveci*. En 2 (3.84%) de las muestras se aisló *Mycobacterium tuberculosis* y en otras 4 (7.69%) cantidades consideradas como significativas de *Streptococcus pneumoniae* (n = 2), *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Los resultados obtenidos revelaron la presencia de al menos un copatógeno respiratorio en el 12% de las muestras examinadas, cifra menor a la esperada, teniendo en cuenta el deterioro inmunológico de los pacientes evaluados. El empleo empírico de antibióticos, la no inclusión de estudios virológicos y el transporte inadecuado podrían disminuir el número de coinfecciones detectadas con diferentes patógenos. Probablemente, el escaso número de coinfecciones podría deberse a que en el momento de tomada la muestra, fue *P. jiroveci* el patógeno predominante sobre otros eventualmente presentes en el aparato respiratorio.

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/163/319.htm
Extensión aproximada: 7 páginas


Aneurismas coronarios sin estenosis asociadas. ¿Es el tratamiento conservador la mejor opción? Serie de 13 casos y revisión de la literatura



José Gabriel Galache Osuna, Columnista Experto de SIIC
Institución: Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

Los aneurismas coronarios son una patología infrecuente, con una incidencia variable según la población estudiada. La causa más frecuente es la aterosclerosis coronaria, por lo que suele asociarse a estenosis en las coronarias. Realizamos una revisión de todos los estudios angiográficos efectuados en los últimos 10 años en nuestro laboratorio, más de 12 000 pacientes. Trece pacientes mostraron dilataciones aneurismáticas en las coronarias sin relación con estenosis adyacentes. El motivo de ingreso fue un síndrome coronario agudo en la mayoría de los casos, lo que pone de manifiesto la elevada morbilidad asociada de esta patología. Tiene una clara relación con el sexo masculino, sin que hayamos podido encontrar una explicación para esta asociación. A pesar de la ausencia de estenosis coronarias asociadas, creemos que la enfermedad aterosclerótica podría ser su causa etiológica. Debido a la ausencia de grandes registros no se conoce la evolución real de los aneurismas coronarios sin estenosis significativas asociadas y de probable etiología aterosclerótica.

En función de nuestra experiencia y de la revisión bibliográfica efectuada, el tratamiento farmacológico conservador es una buena opción en la mayor parte de los pacientes, con buen pronóstico en la evolución a mediano y largo plazo.

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/163/320.htm
Extensión aproximada: 8 páginas



Detección sistemática del cáncer de cuello uterino



Silvia Bomfim-Hyppólito, Columnista Experta de SIIC
Institución: Ceará Federal University, Fortaleza, Brasil

El énfasis en la citología como prueba primaria para la detección sistemática del cáncer ha pasado por alto la importancia de la inspección visual aislada como estrategia de detección de las lesiones del cuello vesical y la vagina. La inspección visual auxiliar ha probado tener mejor sensibilidad que la citología. En Brasil, la prueba de Schiller se utiliza comúnmente antes de la inspección a simple vista de los extendidos de Papanicolaou. La prueba de Schiller puede tener una sensibilidad equivalente a la inspección visual con ácido acético al 5% pero no la misma especificidad. La inspección visual con ácido acético podría ser un excelente método de detección sistemática del cáncer del cuello uterino en ambientes de bajos recursos. Se propone la cervicografía digital (CD) como prueba auxiliar de detección sistemática de la inspección visual con ácido acético para evitar colposcopias y biopsias innecesarias.

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/163/321.htm
Extensión aproximada: 5 páginas

Estudio de traducción al español y propiedades psicométricas en pacientes psiquiátricos del Inventario de Ideación Suicida Positiva y Negativa

Rebeca Robles García, Columnista Experta de SIIC
Institución: FOCUS Salud México, México DF, México

Los objetivos del presente trabajo fueron traducir al español y evaluar la validez de constructo, convergente y divergente, y la consistencia interna del Inventario de Ideación Suicida Positiva y Negativa (PANSI). **Método:** Un total de 74 pacientes de ambos sexos y hospitalizados por ideación o intento suicida en una unidad médico-psiquiátrica completaron la versión en español del PANSI, el Cuestionario de Riesgo Suicida-R, el Inventario de Razones de Vida, y los inventarios de depresión, desesperanza e ideación suicida de Beck. **Resultados:** El análisis factorial arrojó los dos factores que componen el inventario (ideación positiva e ideación negativa) para explicar el 63.03% de la varianza, con la totalidad de reactivos cargados a la dimensión que les correspondía. Se obtuvieron correlaciones moderadas, estadísticamente significativas y en la dirección esperada entre las dimensiones del PANSI y el resto de las medidas. El alfa de Cronbach para la dimensión positiva fue de 0.79 y para la negativa de 0.92. **Conclusiones:** La versión en español del PANSI es una medida válida y confiable para evaluar los factores de riesgo y protección del suicidio en adolescentes y adultos de habla hispana, y se

recomienda su uso para el diseño y evaluación de intervenciones preventivas ex profeso.

 **Artículo completo:** www.siiic.info/saludiciencia/163/322.htm
Extensión aproximada: 8 páginas

Muerte súbita por miocardiopatías primarias en niños y jóvenes

Benito Morentin Campillo, Columnista Experto de SIIC
Institución: Instituto Vasco de Medicina Legal, Bilbao, España

Las miocardiopatías son un grupo heterogéneo de enfermedades del músculo cardíaco que causan insuficiencia cardíaca, arritmias o muerte súbita. En niños y jóvenes la mortalidad por miocardiopatías es infrecuente y la mayoría de las muertes ocurren de forma súbita. Entre 1991 y 2007, en Bizkaia, se investigaron 39 casos de muerte súbita por miocardiopatías en personas de 1 a 35 años. Los niños de 1 a 14 años sólo representaron el 7.6%, y las mujeres, el 23%. Las enfermedades observadas fueron miocarditis (33%), miocardiopatía arritmogénica (26%), miocardiopatía hipertrófica (15%), hipertrofia ventricular izquierda idiopática (15%) y miocardiopatía dilatada (10%). La prevención de la muerte súbita por miocardiopatías en niños y jóvenes es difícil ya que en un alto porcentaje se produce en personas asintomáticas. Sin embargo, algunos casos podrían ser potencialmente prevenibles mediante un diagnóstico precoz, ya que presentan síntomas cardiovasculares o anomalías electrocardiográficas antes de la muerte. Varias de estas miocardiopatías que pueden debutar como muerte súbita tienen base genética, con lo que la autopsia forense puede ser la única posibilidad de que la familia reciba atención y asesoramiento adecuados. Por ello, ante la muerte súbita de un niño o joven se debería realizar una investigación forense cualificada. Asimismo, se debería informar a los familiares de las causas del fallecimiento y en aquellas enfermedades hereditarias éstos deberían ser derivados a un centro cardiológico especializado.

 **Artículo completo:** www.siiic.info/saludiciencia/163/323.htm
Extensión aproximada: 10 páginas



Modulação da secreção do hormônio de crescimento pela ghrelina e secretagogos do hormônio de crescimento

Ana-Maria J. Lengley, Columnista Experta de SIIC
Institución: Universidade Federal de São Paulo, San Pablo, Brasil

A secreção de hormônio de crescimento é modulada pelo hormônio liberador de hormônio de crescimento e pela somatostatina. Na última década foi descoberto um terceiro mecanismo de controle, envolvendo os secretagogos de hormônio de crescimento. A ghrelina é um peptídeo (*peptídeo*) acilado, descoberto recentemente, que é produzido no estômago, porém também é sintetizado no hipotálamo. Este peptídeo é capaz de liberar hormônio de crecimiento, além de aumentar a ingesta alimentar. A ghrelina endógena parece amplificar o padrão básico de secreção de hormônio de crecimiento, ampliando a resposta do somatotrófo ao hormônio liberador de hormônio de crecimiento. Este peptídeo estimula múltiplas vias intracelulares interdependentes no somatotrófo, envolvendo a proteína quinase C, proteína quinase A, e sistemas moduladores de cálcio extracelular. Entretanto, como a liberação de GH induzida pela ghrelina in vivo é mais acentuada que in vitro,

seu local de atuação predominante é no hipotálamo. No presente trabalho apresentamos uma revisão sobre a descoberta (*descubrimiento*) da ghrelina, os dados existentes sobre os mecanismos de ação e possível papel fisiológico dos secretagogos de hormônio de crecimiento e da ghrelina na secreção de hormônio de crecimiento e, finalmente, os efeitos da administração endovenosa destes peptídeos sobre a secreção de hormônio de crecimiento no homem (*hombre*).

 **Artículo completo:** www.siiic.info/saludiciencia/163/324.htm
Extensión aproximada: 14 páginas



Ecocardiografía de esfuerzo para la evaluación de la enfermedad coronaria



Jesús Peteiro, Columnista Experto de SIIC
Institución: Hospital Juan Canalejo, La Coruña, España

La ecocardiografía de esfuerzo consiste en la adición de la imagen ecocardiográfica a la prueba de esfuerzo convencional. Tiene un perfil de seguridad, costo, rentabilidad diagnóstica y pronóstica y ausencia de radiación óptimos para la evaluación no invasiva de la enfermedad coronaria. Aparte de su valor indudable en casos de electrocardiograma basal no interpretable o en pacientes con resultado no concluyente en la prueba de esfuerzo convencional, las guías recientes la establecen como una alternativa diagnóstica y pronóstica la prueba de esfuerzo convencional en los centros en que existan facilidades para ello. Su sensibilidad puede incrementarse si se entrena en la adquisición de imagen en pico de ejercicio, en lugar de la imagen posejercicio. Las limitaciones de antaño debidas a la ventana ecocardiográfica deficiente se han solventado en gran medida con el uso de la imagen armónica y el contraste para la detección de bordes. La nueva tecnología es prometedora. Particularmente el eco 3D podría tener su papel al obtener un estudio completo en sólo unos segundos. Por otra parte, el strain bidimensional (*speckle*) puede medir el movimiento de torsión miocárdico que está abolido en situaciones de isquemia.

 **Artículo completo:** www.siiic.info/saludiciencia/163/325.htm
Extensión aproximada: 6 páginas



Reacciones adversas a medicamentos: un tema clínico de interés



Emilio Puche Cañas, Columnista Experto de SIIC
Institución: Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, España

Las reacciones adversas a medicamentos son un tema clínico importante que ha tenido últimamente un renovado interés por parte de las autoridades sanitarias, académicas y de la industria farmacéutica, debido a su incidencia, morbimortalidad y el gasto que ocasionan. A pesar de los esfuerzos realizados, las reacciones adversas tienen aspectos aún por definir, como la imputabilidad, la detección y la propia mortalidad por fármacos, así como el papel de la edad y el sexo como factores asociados a su aparición. Además, las reacciones adversas pasan frecuentemente inadvertidas para el médico y pueden evitarse en más de la mitad de los casos. En este artículo se comentan estos aspectos y se indican algunas posibles soluciones al respecto.

 **Artículo completo:** www.siiic.info/saludiciencia/163/326.htm
Extensión aproximada: 7 páginas

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

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

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

Utilidad de las exploraciones complementarias en el diagnóstico de los derrames pleurales

Carmen Alemán Llansó

Hospital Vall D'hebron, Barcelona, España



Alemán Llansó describe su artículo editado en *QJM* 100(6):351-359, Jun 2007. La colección en papel de *QJM* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 1992. Indizada en Science Citation Index, Current Contents: Clinical Medicine, Life Sciences, Reference Update, Medline (Index Medicus), Embase, Biosis, APA/PsycINFO y SIIC Data Bases.



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

Barcelona, España (especial para SIIC)

Clásicamente se han considerado derrames pleurales idiopáticos aquellos que permanecían sin diagnóstico tras el análisis bioquímico y citológico del líquido pleural y una biopsia pleural. Sin embargo, en la actualidad quizá sería más apropiado clasificar como idiopáticos aquellos derrames que permanecen sin diagnóstico tras un estudio exhaustivo, que incluiría la realización de diversas exploraciones complementarias según los hallazgos clínicos del paciente.

Cuando el diagnóstico del derrame no está aclarado incluso tras la realización de una TC de tórax no hay consenso acerca de las exploraciones complementarias que deben realizarse. Las últimas publicaciones abogan por adoptar una conducta conservadora de seguimiento clínico y radiológico, si el paciente mejora, y pleuroscopia diagnóstica si el derrame pleural persiste o aumenta.

Uno de los principales problemas diagnósticos al enfrentarnos al estudio de un paciente con derrame pleural exudado es el de diferenciar los derrames pleurales secundarios a una neoplasia de los derrames pleurales de causa no filiada o idiopáticos.

Los factores asociados con la resolución de los derrames pleurales idiopáticos durante el seguimiento y la posibilidad de establecer un índice de sospecha de malignidad en el estudio de los derrames pleurales exudados mediante la utilización de las diferentes exploraciones complementarias de las que se dispone en la actualidad en el estudio de un derrame pleural exudado no han sido analizados previamente.

Dada la relevancia clínica, planteamos un estudio que analizara los factores que pudiesen establecer la diferenciación entre los derrames pleurales idiopáticos y malignos, así como establecer los factores que permiten predecir la evolución de los derrames pleurales idiopáticos.

Desde noviembre de 1992 hasta septiembre de 2004 analizamos 1 014 pacientes consecutivos con derrame pleural. Los grupos diagnósticos se establecieron según los síntomas clínicos, las características del líquido pleural y las exploraciones complementarias: 1) trasudados (n = 162), pacientes con derrame pleural trasudado; 2) derrame pleural paraneumónico no complicado (n = 84), líquido pleural con pH > 7.2 y glucosa > 40 mg/dl en pacientes con derrame pleural asociado a una infección del parénquima pulmonar, tinción de Gram y cultivo del líquido pleural negativos; 3) empiema o derrame pleural paraneumónico complicado (n = 139), presencia macroscópica de pus en líquido pleural, presencia de microorganismos con la tinción de Gram o cultivo del líquido pleural, líquido pleural con pH < 7.2 y/o glucosa < 40 mg/dl en pacientes con derrame pleural asociado a una infección del parénquima pulmonar; 4) derrame pleural maligno (n = 150), citología en líquido pleural o histología pleural positiva para malignidad; 5) derrame pleural paraneoplásico (n = 113), enfermedad neoplásica activa de cualquier localización y en los que a pesar de la obtención de exámenes negativos para malignidad en la citología o histología pleural no se detectaron otras causas etiológicas para el derrame pleural atribuyéndose éste a la neoplasia subyacente; 6) derrame tuberculoso (n = 129), pacientes que cumplen una de las siguientes condiciones: tinción de Ziehl-Nielsen o cultivo en medio de Löwenstein-Jensen positivo en líquido pleural, granulomas o tinción de Ziehl-Neelsen o cultivo en Löwenstein-Jensen positivo en una biopsia pleural, niveles de adenosina desaminasa (ADA) en líquido pleural > 43 UI/l con clínica sugestiva de enfermedad tuberculosa, derrame pleural de predominio linfocitario y buena respuesta al tratamiento antituberculoso; 7) derrame pleural

misceláneo (n = 128), derrame pleural secundario a otras causas; 8) derrame pleural idiopático (n = 83), los no clasificados dentro de las anteriores categorías; 9) no clasificables (n = 26), derrame secundario a varias causas etiológicas posibles.

Analizamos datos demográficos (edad y sexo), antecedentes patológicos (tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neoplasia previa u otros), síntomas clínicos (fiebre, disnea, tos, expectoración hemoptoica, dolor torácico y síndrome constitucional), examen físico, análisis de sangre generales, hallazgos en la radiografía de tórax (derrame pleural unilateral o bilateral, tamaño del derrame (pequeños, los que ocupan menos de 1/3 del hemitórax; moderados, entre 1/3 y 2/3, y grandes, los que ocupan más de 2/3 del hemitórax) y la presencia de una única masa o varios nódulos), análisis del líquido pleural (glucosa, proteínas, lactato deshidrogenasa (LDH), pH, ADA, leucocitos y recuento diferencial), citología en líquido pleural, hallazgos en la TC torácica (derrame pleural unilateral o bilateral, tamaño del derrame, masa pulmonar, adenopatías mediastínicas, múltiples nódulos, atelectasia, engrosamiento pleural nodular o cualquier combinación de ellos) y otras exploraciones complementarias realizadas según los datos clínicos que incluyen biopsia pleural cerrada, toracoscopia, broncoscopia, mamografía, examen ginecológico, endoscopia digestiva, ecografía abdominal, TC abdominal, gammagrafía ósea, aspirado de médula ósea, punción aspiración con aguja fina de masa pulmonar, hepática o adenopatía y gammagrafía pulmonar.

En los pacientes con derrame pleural neoplásico y paraneoplásico se analizó su evolución, introduciendo la fecha de fallecimiento si se disponía de ella o el momento de traslado de los pacientes tributarios únicamente de tratamiento sintomático a un centro de cuidados paliativos como visita final de seguimiento. En los pacientes con derrame pleural idiopático, su evolución y el establecimiento de un diagnóstico alternativo fue obtenido de forma prospectiva.

Se utilizó la prueba de chi cuadrado para la comparación de los datos clínicos y exploraciones complementarias realizadas entre los derrames pleurales neoplásicos y paraneoplásicos, así como posteriormente entre todos los derrames malignos (neoplásicos y paraneoplásicos) vs. los derrames pleurales idiopáticos. Debido a la presencia de valores extremos el análisis de varianza de Kruskal-Wallis se utilizó para comparar la distribución de las variables bioquímicas entre los derrames pleurales neoplásicos y paraneoplásicos, así como posteriormente entre todos los derrames malignos (neoplásicos y paraneoplásicos) vs. los derrames pleurales idiopáticos.

Se analizaron 346 pacientes: 263 con derrame pleural maligno (150 neoplásicos y 113 paraneoplásicos) con una edad media de 67 ± 13 y 70 ± 13 respectivamente, y 83 pacientes con derrame pleural idiopático, con una edad media de 69 ± 16 años.

Se dispuso de datos prospectivos de seguimiento de 135 pacientes con derrame pleural neoplásico, 91 con derrame pleural paraneoplásico y de todos aquellos con derrame pleural idiopático. Al analizar las diferencias existentes dentro del grupo de derrames malignos se constata que en los enfermos con derrame pleural neoplásico la neoplasia se diagnostica con mayor frecuencia durante el ingreso para estudio del derrame (p = 0.033), así como precisan de drenaje pleural para evacuar el líquido pleural, asociado o no a pleurodesis con más frecuencia (p < 0.001), mientras que los pacientes con derrame paraneoplásico presentan diferencias significativas en el antecedente de neoplasia previa (p = 0.036) y en la presencia de una masa única o múltiple sugestiva de diseminación metastásica tanto en la radiografía de tórax (p = 0.021) como en la ecografía abdominal (p = 0.03). Así, se puso de manifiesto diseminación metastásica pulmonar, hepática, ósea o ganglionar periférica en 68 de los 150 pacientes con derrame neoplásico, mientras que ésta existía en 69 de los 113 con derrame paraneoplásico. No se detectaron diferencias significativas en otros parámetros clínicos, tiempo de supervivencia, análisis de líquido pleural, en los resultados de la TC torácica ni de las otras exploraciones complementarias realizadas, lo cual nos llevó a estudiarlos de forma global y compararlos con los derrames pleurales idiopáticos. Cuando se analiza de forma comparativa el conjunto de pacientes con derrame pleural maligno

(neoplásico y paraneoplásico) y el de aduellos con derrame pleural idiopático existen diferencias significativas tanto desde el punto de vista clínico como en el resultado de las exploraciones complementarias realizadas. Los pacientes con derrame pleural maligno presentan con mayor frecuencia antecedentes de neoplasia ($p < 0.001$), síndrome constitucional ($p < 0.001$) y disnea ($p = 0.042$). El 53.6% de los pacientes con derrame pleural maligno fallecen antes de 6 meses tras el diagnóstico del derrame pleural, mientras que solamente un paciente (1.2%) con derrame pleural indeterminado fallece en dicho período de tiempo.

Cuando analizamos las exploraciones complementarias que muestran resultados compatibles o diagnósticas de malignidad, muestran diferencias significativas entre ambos tipos de derrame pleural, los hallazgos radiológicos con un tamaño superior del derrame pleural ($p < 0.001$), así como los hallazgos compatibles tanto con una tumoración primaria como con diseminación metastásica en radiografía de tórax, TC torácico y la ecografía y TC abdominales ($p < 0.001$), la presencia de una neoplasia en la broncoscopia ($p < 0.001$), la evidencia de metástasis en la gammagrafía ósea ($p < 0.001$) y una exploración ginecológica (mamografía o examen ginecológico) patológica ($p = 0.002$).

Cuando se analizan los pacientes con derrame pleural en los que el estudio citológico es negativo y en la radiografía de tórax solamente se manifiesta derrame pleural, mantienen significación estadística para la diferenciación entre derrames malignos e idiopáticos el antecedente de neoplasia ($p < 0.001$) y síndrome constitucional ($p < 0.001$), un tamaño del derrame pleural superior a 1/3 del hemitórax ($p < 0.001$) y la existencia de datos sugestivos de malignidad en la TC torácica ($p < 0.001$), la ecografía y TC abdominales ($p < 0.001$), la gammagrafía ósea ($p < 0.001$) y la exploración ginecológica ($p = 0.003$).

Cuando se analizan los pacientes con derrame pleural en los que el estudio citológico es negativo y en la radiografía y TC torácicas solamente se halla derrame pleural, mantienen significación estadística para la diferenciación entre derrames malignos e idiopáticos el antecedente de neoplasia ($p < 0.001$), la existencia de síndrome constitucional ($p < 0.001$), un tamaño del derrame pleural superior a 1/3 del hemitórax ($p < 0.001$) y la existencia de datos sugestivos de malignidad en la ecografía ($p = 0.003$) y TC abdominales ($p < 0.001$), la gammagrafía ósea ($p = 0.008$) y la exploración ginecológica ($p = 0.008$).

Tras la realización de TC torácica, TC abdominal, exploración ginecológica u otras exploraciones complementarias de acuerdo con los síntomas y signos clínicos del paciente y teniendo en cuenta el antecedente de neoplasia previa, la sospecha de malignidad se establece en 256 de los 263 derrames pleurales finalmente catalogados como malignos. Los 7 pacientes con derrame pleural maligno no sospechado mediante las exploraciones complementarias corresponden a 5 mesoteliomas, 1 adenocarcinoma de origen desconocido y 1 carcinoma de células grandes de pulmón. Cinco de estos 7 pacientes con derrame pleural maligno no sospechado tras las exploraciones complementarias presentaban síndrome constitucional asociado y en todos el tamaño de derrame pleural fue superior a 1/3 del hemitórax (en 3 de ellos, superior a 2/3).

La media de seguimiento evolutivo de los derrames idiopáticos fue de 1 100 días (intervalo de 165-3 520). El derrame pleural se resolvió en 47, mejoró en 20 y persistió en 16 pacientes. Seis presentaban el antecedente de neoplasia previa, sin embargo no se detectó relación entre la neoplasia y el derrame tras las exploraciones complementarias, por lo que dichos derrames fueron incluidos dentro del grupo de idiopáticos. Durante el seguimiento, a 6 pacientes se les diagnosticó una neoplasia, todas ellas como mínimo 12 meses después del inicio del derrame y sin que tampoco se constatará asociación entre ambas patologías. Los datos clínicos que se asociaron a la resolución espontánea a los 6 meses fueron sexo femenino ($p = 0.013$), menos de 65 años ($p = 0.021$), fiebre ($p = 0.003$), dolor torácico ($p = 0.002$) y ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica ($p = 0.02$). El derrame pleural idiopático representa en la actualidad 5% a 20% de las etiologías de los derrames pleurales según las diferentes series.

Los estudios publicados sobre la evolución de los pacientes con derrame pleural no aclarado tras el análisis bioquímico y citológico, e incluso biopsia pleural, observaron fundamentalmente la aparición de derrames pleurales malignos y tuberculosos. Durante la realización de dichos estudios, sin embargo, no se disponía de marcadores en líquido pleural como la adenosina desaminasa (ADA) y el interferón gamma, con una sensibilidad y especificidad cercanas al 100% para el diagnóstico de pleuritis tuberculosa en zonas de alta prevalencia de tuberculosis. Asimismo, la evidencia en el seguimiento prospectivo, tanto en nuestra serie como en otras recientes, de que ninguno de los pacientes (a pesar de una prueba de tuberculina positiva) con derrame pleural idiopático evoluciona a pleuritis tuberculosa hace excepcional en la actualidad la necesidad de realizar una biopsia pleural por aguja cerrada o por pleuroscopia para establecer el diagnóstico de tuberculosis.

La diferenciación entre derrames malignos e idiopáticos plantea una situación frecuente y de especial relevancia clínica. Así, en nuestra serie, el 54% de los pacientes con derrame pleural maligno fallecieron antes de los

6 meses. La ausencia de diferencias de los datos de mortalidad entre los pacientes con derrame pleural neoplásico y paraneoplásico en nuestra serie se debe probablemente a la gran cantidad de pacientes con derrame pleural paraneoplásico en los que se constató diseminación metastásica a otros órganos. De hecho, la causa del fallecimiento en estos pacientes está mayoritariamente relacionada con la neoplasia de base y su diseminación, mientras sólo un paciente con derrame pleural idiopático falleció en este lapso, sin que la causa del fallecimiento se pudiera atribuir al derrame pleural. El estudio inicial de un paciente con derrame pleural incluye antecedentes, análisis de sangre, rayos X de tórax y análisis bioquímico con determinación de ADA o interferón gamma, citológico y microbiológico del líquido pleural. Aunque el análisis bioquímico y el recuento celular diferencial de nuestros pacientes muestran diferencias significativas entre los derrames malignos e idiopáticos no existe un punto de corte útil que permita diferenciar ambos tipos de derrame pleural. Sin embargo, el estudio citológico en líquido pleural permite confirmar el diagnóstico de derrame pleural maligno en 113 de los 263 pacientes con derrame pleural maligno, mientras que la presencia de una masa pulmonar o múltiples nódulos en la placa de tórax permite establecer la sospecha de malignidad en 76 pacientes.

En la actualidad está aceptado que cuando tras esta evaluación inicial no se ha establecido un diagnóstico, se debe descartar la posibilidad de tromboembolismo pulmonar, así como evaluar la presencia de infiltrados parenquimatosos, masas pleuroparenquimatosas y a nivel mediastínico. La TC torácica helicoidal permitirá establecer una sospecha clínica de malignidad dependiendo del hallazgo radiológico, así como descartar la posibilidad del tromboembolismo pulmonar. En nuestros pacientes, tras la realización de la TC torácica, la sospecha de malignidad quedó establecida en 213 de los 263 derrames malignos, mientras que solamente en dos de los 83 pacientes con derrame pleural idiopático se encontró atelectasia sugestiva de obstrucción endobronquial. Estudios previos han puesto de manifiesto la utilidad de la broncoscopia únicamente cuando el paciente presenta hemoptisis o bien cuando tras las exploraciones radiológicas se detectan infiltrados parenquimatosos o atelectasia sugestiva de lesión endobronquial. Los resultados de nuestra serie también serían comparables a dichos estudios, ya que los 35 pacientes con neoplasia de pulmón diagnosticada en la broncoscopia presentaban datos radiológicos sugestivos de malignidad.

Cuando tras la realización de TC torácica no se establece un diagnóstico, no existe consenso acerca de las exploraciones complementarias a realizar. Las últimas revisiones proponen una actitud conservadora mediante la observación clínica y radiológica si el paciente evoluciona hacia una mejoría, mientras que si el derrame pleural persiste se propugna proseguir el estudio de la cavidad pleural mediante toracoscopia o, si no se dispone de ella, con procedimientos alternativos como la biopsia pleural cerrada o abierta.

Sin embargo, no se evaluaron otras exploraciones complementarias en el estudio de un derrame pleural no aclarado. En nuestra serie de pacientes, cuando evaluamos aquellos con derrame pleural no aclarado tras el estudio citológico y el estudio radiológico del tórax mediante Rx o TC mantienen significación estadística para diferenciar los derrames pleurales malignos de los idiopáticos el antecedente de neoplasia, el síndrome constitucional, un tamaño del derrame pleural superior a 1/3 del hemitórax, la existencia de datos sugestivos de malignidad en la ecografía y TC abdominales, la gammagrafía ósea y la exploración ginecológica. Así, 44 de los 51 pacientes finalmente diagnosticados de derrame pleural maligno en los cuales la citología del líquido pleural era negativa y sin evidencia de patología en la radiografía o la TC de tórax, presentaban antecedentes de neoplasia, datos de malignidad en la TC abdominal o exploración ginecológica, o bien en otras exploraciones complementarias dirigidas según signos y síntomas clínicos. Solamente 6 pacientes con derrame pleural idiopático presentaban antecedentes de neoplasia y en ninguno de ellos existían datos en las exploraciones complementarias sugestivos de malignidad.

La toracoscopia diagnóstica ha mostrado fundamentalmente su utilidad en el diagnóstico de los derrames pleurales neoplásicos, con una sensibilidad del 85% al 95% y una especificidad del 100%, sin embargo su utilidad en el diagnóstico de los derrames benignos es limitada. En los pacientes con derrame pleural maligno la toracoscopia se realiza desde un punto de vista diagnóstico, tanto para completar la búsqueda de una neoplasia cuando existe una elevada sospecha clínica y no hay evidencia de malignidad en otras exploraciones complementarias como para completar el estudio de extensión de una neoplasia ya diagnosticada, permitiendo asimismo una aplicación terapéutica con la realización de pleurodesis. En nuestros pacientes, la toracoscopia alcanzó un rendimiento del 92% en el diagnóstico de los derrames pleurales neoplásicos, mostrando diferentes variantes de pleuritis linfocitocitarias benignas en los 17 pacientes con derrame pleural idiopático a los que se realizó.

Cinco de los 7 pacientes con derrame pleural maligno no sospechado tras las exploraciones complementarias presentaban síndrome constitucional asociado y en todos el tamaño del derrame pleural fue superior a 1/3 del hemitórax (en 3 de ellos superior a 2/3). En 6 de estos pacientes el diagnóstico definitivo se obtuvo en la pleuroscopia, habiéndose realizado biopsia pleural

que resultó negativa en uno de ellos, mientras que en el paciente con carcinoma de células grandes el diagnóstico se estableció en la biopsia pleural cerrada. Destacamos la dificultad diagnóstica del mesotelioma, que constituyó el diagnóstico definitivo de 5 de estos pacientes, así como la neoplasia asociada al derrame pleural idiopático previo que apareció en el seguimiento.

Los resultados del presente estudio sugieren que el derrame pleural es en ocasiones una manifestación de una enfermedad sistémica y que, por tanto, aquellos pacientes con derrame pleural no aclarado tras el examen citológico y la TC torácica y con alta sospecha clínica de presentar un derrame pleural neoplásico se beneficiarían de realizar una TC abdominal, un examen ginecológico o bien otras exploraciones complementarias indicadas por el

clínico según los síntomas clínicos y los hallazgos exploratorios del paciente, antes de proceder al estudio de la cavidad pleural con exploraciones invasivas como la toracoscopia. En los pacientes que presentan una elevada sospecha clínica de malignidad a pesar de la negatividad en las exploraciones complementarias no invasivas o bien aquellos pacientes que precisen el examen de la cavidad pleural para completar el estudio de extensión, la realización de la toracoscopia tendría un elevado rendimiento diagnóstico. Sin embargo, en los pacientes con derrame pleural no aclarado tras dichas exploraciones complementarias y en los que la historia clínica no sugiera la existencia de una neoplasia subyacente, la posibilidad de presentar un derrame pleural maligno es muy baja, por lo que nosotros abogamos por una conducta conservadora de seguimiento clínico y radiológico.

¿Síntomas óticos y trastornos temporomandibulares vinculados?

Luis Miguel Ramírez Aristeguieta

Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia



Ramírez Aristeguieta describe su artículo editado en *International Journal of Audiology* 47(4):215, Abr 2008.

La colección en papel de *International Journal of Audiology* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2005.

Indizada en Current Contents Clinical Medicine, Index Medicus, Medline, Psychological Abstracts, PsycINFO, Science Citation Index y **SIIC Data Bases**.



www.siic.salud.com/it/pp_distinguidas.htm
www.siic.salud.com/lmr/ppselehtml.php

Bucaramanga, Colombia (especial para SIIC)

Por muchos años los síntomas óticos referidos han sido observados en la práctica clínica odontológica. La expresión sintomática ótica originada en los trastornos musculoesqueléticos de cabeza y cuello se sintetiza en varias teorías anatómicas, neurológicas y embriológicas que han sido manejadas de manera aislada por diferentes investigadores desde 1920 hasta nuestros días.

Es imperativo entender que en menos del 50% de los pacientes con otalgia es posible diagnosticar una patología franca del oído. Síntomas otológicos tan variados como tinnitus, vértigo, sensación de pérdida auditiva, otalgia y sensación de oído tapado están muy asociados con trastornos funcionales e inflamatorios de la articulación temporomandibular y músculos involucrados directa e indirectamente en la masticación.

Los TTM son una subclasificación de los trastornos musculoesqueléticos e incluyen una amplia serie de condiciones craneofaciales, con etiología multifactorial. El bruxismo desempeña un papel significativo en los TTM y en los síntomas referidos craneofaciales. El íntimo nexo entre la actividad masticatoria disfuncional como el bruxismo, los TTM y el estrés psicológico (ansiedad), abren la relación causa-efecto entre ellos y los trastornos craneofaciales.

Monson y Wright, en 1920, relacionaron la posición de la mandíbula y la ATM con la hipoacusia en población adulta e infantil. Goodfriend, en 1933, relacionó los síntomas otológicos con la ATM. Costen en 1934 asoció la sintomatología auricular y craneosinusal con los trastornos articulares (síndrome de Costen); fue el primero en describir síntomas óticos en pacientes edéntulos parciales o totales y la contracción muscular refleja de músculos inervados por el trigémino como resultado de la irritación por compresión de las ramas sensoriales del nervio auriculotemporal.

Los trastornos funcionales e inflamatorios de la ATM en sus estados agudos son reconocidos por el paciente como "dolor de oído", lo cual puede ser explicado por la cercanía de ambas estructuras y la inervación vecina y compartida del trigémino. El 70% de las artralgiyas de la ATM son informadas por los pacientes como otalgias. La mayoría de las personas no son conscientes de la relación entre síntomas como cefalea y otalgia y la relación con los TTM de su sistema masticatorio.

Esta revisión tópica intentó originalmente buscar algún nivel de evidencia entre la posible correlación entre los trastornos temporomandibulares y los síntomas óticos referidos. La falta de estudios homogenizados bajo criterios iguales así como la ausencia en la literatura de estudios aleatorizados y controlados impidió demostrar esta frecuente vinculación causa-efecto que se observa en la consulta médico-odontológica.

La odontología es una ciencia biomédica que está sufriendo cambios rápidos en sus dominios tecnológicos y biológicos. Gradualmente, las escuelas dentales formadas a partir de conceptos individualistas de oclusión están destinadas a admitir cambios conceptuales en lo referente a la dinámica masticatoria y la fisiopatología del dolor referido, y las ciencias básicas están proporcionando las bases sólidas necesarias para esta evolución. Hay una imperativa necesidad de entender las relaciones estomatognáticas y los trastornos temporomandibulares desde una perspectiva neurofisiológica, fisiopatológica y musculoesquelética concomitante con síntomas médicos de estructuras vecinas. Es agradable advertir cómo en el manejo interdisciplinario los médicos cada vez más incorporan en sus equipos de trabajo a los odontólogos.

Los TTM en sus estados agudos y crónicos pueden llegar a obstaculizar seriamente la vida social, el rendimiento laboral y la calidad de vida. La relación causal del dolor heterotópico (síntomas óticos, cefaleas, dolor miofacial) relacionado al sistema estomatognático en pacientes adultos y población infantil presenta una prevalencia relevante. Aunque la relación causa-efecto tiene una asociación significativa en los TTM, deben seguir siendo estudiadas.

El dolor presente en los TTM es como un acertijo en donde los síntomas simbolizan las pistas, y la información epidemiológica actual y un buen examen clínico soportan la conexión en donde esta búsqueda se arma y toma forma. Algunas veces se debe estar listo a renunciar a algunas teorías y procedimientos aceptados como paradigmas a lo largo de la práctica profesional. Sólo con el flexible deseo de refrescar los conocimientos y adoptar un nuevo rumbo en beneficio de nuestros pacientes se aminora el irremediable desacierto de la práctica diaria.

Los planteamientos de Costen en 1934 fueron duramente rebatidos no obstante su visión correcta de los TTM y su asociación causal con la sintomatología referida. Después de 72 años estas teorías parecen aun vigentes y aplicables en la explicación de los síntomas craneofaciales. Los investigadores que se apoyan en la exploración anatómica, fisiológica y en su práctica clínica diaria le han dado forma a cada una de estas teorías que deben tenerse en cuenta como herramientas en el mejor entendimiento de la etiología y patogenia de estos trastornos.

La odontología debe comenzar a cambiar el rumbo de los conceptos adoptados durante el siglo pasado como arquetipos en la comprensión del funcionamiento de la dinámica estomatognática. Debe competir con criterio ortopédico, anatómico y fisiológico en contra de la estrecha y limitada conceptualización mecanicista de la oclusión dental. Igualmente, también es el momento para que la medicina observe esta conexión con una perspectiva más amplia que permita comprender la complejidad de la relación del sistema estomatognático con sus disciplinas.

Los especialistas en una sola disciplina no siempre pueden de manera individual resolver la sintomatología presente en un paciente sin el inestimable sustento de un manejo multidisciplinario. Cada especialidad contribuye en su conocimiento específico al proceso de diagnóstico diferencial que orienta un correcto plan de tratamiento. El éxito clínico depende, por lo tanto, de la habilidad de cada especialista para analizar los diferentes aspectos del mismo problema. La estructura del trabajo en equipo puede ser la mejor opción para mejorar el estado funcional del sistema estomatognático.

Exposição ao mercúrio em crianças sob aleitamento materno exclusivo

Rejane Corrêa Marques

Fundação Universidade Federal de Rondônia, Porto Velho, Brasil



Corrêa Marques descreve su artículo editado en *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 210(1):51-60, Ene 2007. La colección en papel de *International Journal of Hygiene and Environmental Health* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIIC en 2005. Indizada en Abstracts in Hygiene & Communicable Diseases, Biological Abstracts, Biosis, CAB Abstracts, Chemical Abstracts Service, Current Contents/Life Sciences, Excerpta Medica, Global Health, Index Medicus, Medline, National Information Services Corporation, Nutrition Abstracts & Reviews, Science Citation Index, SciSearch, Scopus, Tropical Diseases Bulletin SIIIC **Data Bases**.



www.siiic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siiic.salud.com/lmr/ppselechn.php

Uma legítima preocupação surgida das grandes quantidades de mercúrio (Hg) metálico (usado para extração de ouro [*extracción de oro*]) descartadas no ambiente amazônico encorajou estudos sobre Hg em peixes (*estimuló estudios sobre el Hg en peces*), sumarizados por Dorea. É sabido que os solos (*los suelos*) da Amazônia são ricos em Hg e que constituem uma fonte natural de metilação (*fuente natural de metilación*).

O peixe (*pez*) é um item importante na dieta das populações Amazônicas e sua melhor fonte de nutrientes essenciais, pois é um complemento fundamental para as populações tradicionais locais sob dieta alimentar (*bajo dieta alimentaria*) rigorosamente pobre em proteínas (70% a 80% da energia alimentar vêm da [*se originan de la*] mandioca); seu conteúdo protéico é bem digerido e tem alto valor biológico. Além disso, seus nutrientes podem aumentar a absorção de Zn e Fe. Os peixes da Amazônia contêm ácidos graxos (*contienen ácidos grasos*) poliinsaturados da série omega 3, essencial para o desenvolvimento neuromotor. O peixe é um bioconcentrador de Hg natural, mas, felizmente, peixes amazônicos são uma boa fonte (*constituyen una buena fuente*) de selênio (Se), conhecido por neutralizar os efeitos tóxicos do Hg.

Mulheres amazônicas que dependem fortemente do consumo de peixe tem apresentado níveis de Hg no cabelo (*niveles de Hg en el pelo*) (que estão entre os mais altos do mundo. A formação e desenvolvimento do SNC durante a gravidez e lactação podem ser afetados por múltiplas causas, variando de nutrição materna a exposição a substâncias tóxicas. Nesta janela (*En esa ventana*) de tempo específica, o Hg pode afetar funções neurocomportamentais (*puede afectar funciones neurocomportamentales*). Exposição moderada pode resultar em sintomas de atraso (não observados ao nascimento), tais como atraso no andar e falar (*retraso para caminar y hablar*), além de persistência de reflexos perinatais anormais.

Nossos objetivos foram: a) estudar a exposição ao Hg pelo consumo de peixes em mulheres amazônicas; b) associar exposição materna (Hg no cabelo) com Hg em outras amostras biológicas e fatores relevantes para o desenvolvimento neuromotor de crianças amamentadas e, c) avaliar a associação entre dimensões originadas do desenvolvimento infantil e fatores socioeconômicos e exposição materna.

A exposição a peixe contendo Hg durante a gravidez e lactação foi estudada em 100 mulheres e seus recém-nascidos (*sus recién nacidos*) na cidade de Porto Velho, Rondônia, Brasil. As concentrações de Hg nos tecidos (*en los tejidos*) maternos e infantis e o desenvolvimento neuropsicomotor das crianças (*de los niños*) foram avaliados ao nascimento e aos seis meses de idade em crianças alimentadas exclusivamente com leite materno (*con leche materna*). Os dados foram obtidos com a mãe ou responsável (*madre o responsable*) legal após prévia autorização por escrito. As crianças foram submetidas a exame clínico e físico-peso, estatura e perímetro cefálico – de rotina ao nascer que foram comparados aos dados tabulados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) utilizando-se o programa ANTRHO 2005. Aos (A los) seis meses de idade as crianças compareceram (*concurrieron*) a um exame clínico e neurocomportamental programado. Na avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor foi considerado como padrão de normalidade a Escala Desenvolvidor de Gesell.

Os níveis de Hg total foram verificados em amostras de cabelo da mãe e filho (*muestras de pelo de la madre y del hijo*), coletadas ao nascimento e aos seis meses. Os níveis de Hg também foram pesquisados (*también se investigaron*) em amostras de sangue materno, placenta e cordão umbilical, coletadas na época do parto. As amostras foram analisadas pelo método de espectrofotometria de absorção atômica pela técnica de vapor frio. Os compartimentos estudados, as técnicas e metodologias analíticas aplicadas no estudo, estavam de acordo com as do Laboratório de Biogeoquímica Ambiental da Universidade Federal de Rondônia. A frequência média do consumo de peixe foi baixa (< 2 refeições/semana; variação de 0 a > 7

refeições/semana) quando comparado aos padrões amazônicos. Mulheres que consumiam peixe < 2 refeições/semana apresentaram concentrações de Hg no cabelo mais baixas (5.51 $\mu\text{g.g}^{-1} \pm 5.37$) que mulheres que consumiam peixe ≥ 2 refeições/semana (9.02 $\mu\text{g.g} \pm 10.96$). A média de Hg total no cabelo materno (7.36 $\mu\text{g.g}^{-1} \pm 8.73$) foi mais alta que nos recém-nascidos (2.44 $\mu\text{g.g}^{-1} \pm 3.04$).

Foram observadas correlações significantes entre concentrações de Hg no cabelo da mãe e da criança ao nascimento ($r = 0.353$; $p < 0.01$) e aos seis meses de idade ($r = 0.219$; $p < 0.05$). Hg na placenta também foi significativamente correlacionado com Hg no cabelo materno ($r = 0.321$; $p < 0.01$), no cabelo do recém-nascido ($r = 0.219$; $p < 0.01$), no sangue materno ($r = 0.250$; $p < 0.05$) e no cordão umbilical ($r = 0.857$; $p < 0.01$). A maioria das crianças (74%) estava dentro dos parâmetros de normalidade segundo a Escala Desenvolvidor de Gesell. As crianças que apresentaram atraso no desenvolvimento (26%) nasceram de mães com uma variação de Hg no cabelo mais baixa que mães de crianças com desenvolvimento normal. Coincidentemente, mães de crianças com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor também apresentaram uma variação mais baixa na renda (*más baja en el ingreso económico*) e nível educacional. O consumo de peixe variou grandemente entre essas mulheres urbanas, mas não foi associado com distúrbios no desenvolvimento entre crianças alimentadas exclusivamente com leite materno.

Assumindo que o cabelo é o melhor integrador da exposição passada ao (*mejor integrador de la exposición previa al*) Hg, o principal achado deste estudo é que o marcador de consumo de peixe (Hg no cabelo materno) foi significativamente correlacionado com os níveis de Hg no cabelo fetal. Esta significante correlação permaneceu até (*permaneció hasta*) os seis meses de lactação. O atraso no desenvolvimento neuropsicomotor não indicou uma relação dose-resposta (*indicó una relación dosis-respuesta*): os mais altos valores de Hg no cabelo foram encontrados no grupo de crianças com escores normais. Esses achados (*Estos hallazgos*) sugerem a ocorrência de algumas condições protetoras que não estão presentes em famílias em situação de desvantagem social.

Essa amostra (*muestra*) de mulheres de Porto Velho não é cultural e nem socioeconomicamente homogênea. Contudo (*Sin embargo*), não houve insultos pré-natais (*no ocurrieron daños prenatales*) severos que poderiam distorcer o padrão inicial de desenvolvimento e os atrasos desenvolvimentais observados estavam dentro das taxas da população brasileira. Mesmo em populações homogêneas há variações nos resultados neurocomportamentais. Dodge et al. discutiram as limitações de confiabilidade de uma única função como avaliadora de um insulto sobre o desenvolvimento normal. No nosso caso apenas seis crianças apresentaram atraso em todos os setores do desenvolvimento. Estudos associando Hg e desenvolvimento infantil algumas vezes não fazem referência ao aleitamento materno (*lactancia materna*). Por causa do papel fundamental da amamentação sobre o desenvolvimento infantil é importante enfatizar tais estudos (*tales estudios*). Deste modo, quando o aleitamento materno é considerado em estudos de exposição materna ao Hg, indubitavelmente há benefícios para o desenvolvimento das crianças.

A exposição fetal ao Hg é derivada exclusivamente da contaminação materna. Entretanto, em países em desenvolvimento como o Brasil, muitas vacinas utilizam o timerosal como conservante. Timerosal contém 49.6% de etilmercúrio (EtHg). A exposição iatrogênica ao Hg através das vacinas durante o período de amamentação é freqüente, mas não tem sido levada em consideração em estudos sobre desenvolvimento infantil. No calendário de imunização brasileiro uma criança pode receber até 207.5 μg EtHg durante os primeiros seis meses de vida.

Este é primeiro estudo relatando consumo de peixe em mães urbanas da Amazônia. Nas populações amazônicas a concentração de Hg no cabelo é representativa do consumo de peixes em adultos e crianças. A população da Amazônia Brasileira que apresenta elevada exposição ao Hg é composta principalmente por indígenas e ribeirinhos (*riberieños*). A importância do peixe para a subsistência das comunidades ribeirinhas é proporcional a sua distância dos centros urbanos. Em comunidades remotas do Rio Madeira essa dependência do pescado para a subsistência é bem caracterizada pelas concentrações médias de Hg no cabelo de $> 16 \mu\text{g.g}^{-1}$. Nós recentemente mostramos que essas comunidades podem consumir peixe duas vezes ao dia. No nosso estudo, o consumo de peixe das mães de Porto Velho é significativamente diminuído provavelmente como resultado da urbanização e fluxo migratório (*flujo migratorio*) de outras partes do país.

Este estudo mostra que o desenvolvimento neuromotor não está associado ao consumo de peixes e pode ser estar associado às iniquidades e privação sociais (*privaciones sociales*). De fato (*de hecho*), Cory-Slechta discutiram o baixo status socioeconômico como um fator de risco para resultados adversos

sobre a saúde e disfunções comportamentais tanto em adultos quanto em crianças. Baixo status socioeconômico está associado com altos níveis de déficit de atenção, aprendizagem e linguagem em crianças. Aparentemente,

atrasos desenvolvimentais em crianças sob aleitamento exclusivo são um componente de iniquidade em saúde que acompanha desvantagens (*desventajas*) socioeconômicas.

Estudio de *Aeromonas* spp. en enfermos con diarrea; epidemiología e importancia clínica

María Concepción Ladrón de Guevara García
Hospital Universitario La Paz, Madrid, España



Ladrón de Guevara García describe su artículo editado en *Enfermedades Emergentes* 9(2):71-75, 2007.

La colección en papel de *Enfermedades Emergentes* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003.

Indizada en SIIC Data Bases.



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

Madrid, España (especial para SIIC)

El aislamiento de *Aeromonas* como único agente en las heces diarreicas tiene relevancia clínica si además existe una enfermedad de base, ya que puede existir la posibilidad de desarrollar bacteriemia con focos secundarios de infección que habría que tratar. Esto hace necesario estudiar la sensibilidad y realizar estudios genéticos de las cepas, para conocer la patogenicidad y epidemiología de las resistencias.

El papel de *Aeromonas* como agente productor de diarrea permanece controvertido, así como la imposibilidad de diferenciar cepas patógenas de las no patógenas, debido a que existen portadores asintomáticos. *Aeromonas* spp. se ha descrito como agente de colecistitis, colangitis, abscesos hepáticos, neumonía, meningitis, artritis séptica, osteomielitis, endocarditis, mionecrosis, fascitis necrosante y bacteriemia.

En nuestra serie hemos estudiado la distribución epidemiológica y el valor patógeno de *Aeromonas* spp. aisladas en las heces.

Los cultivos de las muestras de heces se realizaron con los métodos habituales y el género *Aeromonas* se recuperó de un medio de agar con ampicilina añadiendo posteriormente el medio CIN I (cefsulodin, irgasan y novobiocina) utilizado para aislar *Yersinia enterocolitica* incubada 48 horas a temperatura ambiente con el que se ha recuperado un porcentaje de hasta el 70% en tasa de aislamiento en un año, estos resultados hacen recomendable su uso y para obtener un óptimo aislamiento es necesario combinar agar sangre ampicilina y CIN.

Para la identificación a nivel de especie se utilizaron los sistemas automatizados comerciales Vitek®, Wider® y esquema Aerokey II. El estudio de la sensibilidad de las cepas aisladas se realizó en sistema automatizado Wider®.

Del total de 27 109 coprocultivos realizados, se aislaron 152 *Aeromonas* spp. En el 69.73% de los casos *Aeromonas* se aisló como único patógeno. En el 30.26% restante de los aislamientos, fueron recuperadas en cultivos mixtos con otros enteropatógenos.

La prevalencia de las diferentes especies varía con la localización geográfica. En nuestro estudio, con el esquema Aerokey II, hemos identificado cinco fenoespecies, la más prevalente fue *A. caviae* (59.21%) como en el resto de Europa y América, seguida de *A. hydrophila* (17.76%) y de *A. veronii* bv. sobria (21.05%), especies dominantes en Australia y Tailandia, además de *A. veronii* bv. *veronii* (1.31%), *A. schubertii* (0.65%), esta última especie sólo la hemos encontrado en un caso y como único aislamiento. *A. trota* se

encontró en enfermos con diarrea en India; nosotros no detectamos ningún caso. Creemos que además de la diferente distribución geográfica, la falta de métodos moleculares de identificación y la complicada taxonomía contribuyen a la dispersión en cuanto a la identificación común a nivel especie.

Los servicios hospitalarios de procedencia de las muestras fueron las urgencias, así como de servicios de onco-hematología, medicina interna y hepatología, donde están los enfermos que con mayor frecuencia tienen patología de base.

Además, su taxonomía es complicada y en estudios realizados por Abbot y col. concluyen que las especies sólo se pueden identificar correctamente por métodos genéticos y moleculares.

La preferencia estacional de *Aeromonas* se dio en los meses de más calor. El mayor número de aislamientos se produjo en niños pequeños, con *A. caviae* como especie más frecuente, así como en personas de más de 65 años sin preferencia de especie.

En relación con la sensibilidad antibiótica, encontramos variaciones entre las especies en la resistencia a ampicilina, siendo *A. veronii* var. sobria la que presenta mayor resistencia a este antibiótico. *Aeromonas* en general muestra gran sensibilidad frente a ciprofloxacina, y en menor medida a amoxicilina ácido clavulánico y cotrimoxazol, como en estudios recientes realizados en nuestro medio. Se ha descrito el descenso de la susceptibilidad a quinolonas, con perfiles de multiresistencia en la India; en Asia, a cotrimoxazol, cefalosporinas de tercera generación e imipenem, pudiendo ser una importante amenaza a la hora de tratar la patología asociada a *Aeromonas* spp. o de transferir resistencias a otros microorganismos. Lo que hace necesario realizar el antibiograma de todos los aislamientos para conocer y detectar los posibles cambios en el descenso de la sensibilidad. Estos microorganismos poseen diferentes factores de virulencia, enterotoxinas, endotoxinas, citotoxinas, hemolisinas, factores de adherencia; la unión de estos factores con la producción de diarrea no ha sido claramente demostrada. Según diversos estudios, la posible patogenicidad de cada cepa parece estar en relación con los genes que codifican las diferentes enterotoxinas. Se han caracterizado tres enterotoxinas que en diferentes combinaciones en cada cepa de *Aeromonas* podrían dictar la gravedad de la diarrea. El cuadro clínico más frecuente fue el de diarrea leve o moderada con buena evolución, incluso en los que fue necesario el tratamiento antibiótico. Sería deseable conocer los genes de patogenicidad de cada aislamiento pero en la actualidad no se dispone de métodos moleculares al alcance de todos para su detección.

Hay que destacar la relación de *Aeromonas* y las enfermedades de base con alteración inmunológica, como la afección hepática, enfermos de oncohematología y otros procesos oncológicos, asociación que se comprobó en otros estudios. Es importante incluir el estudio de estos patógenos en heces diarreicas y realizar estudios genéticos de las cepas, sobre todo en neonatos, trasplantados, enfermos oncológicos y hepáticos, en los que puede existir la posibilidad de desarrollar bacteriemia y focos secundarios de infección, que habría que tratar.

Comparan medicamentos genéricos y originales

José Antonio Palma Aguirre

Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF, México



Palma Aguirre describe su artículo editado en *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 44(1):79-80, Ene 2006. La colección en papel de *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. Indizada en SIIC *Data Bases*.



www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.salud.com/lmr/ppselehtml.php

En el mercado mexicano existe tal variedad de productos farmacéuticos que prácticamente agobian al médico y al paciente, quienes son avasallados por la publicidad y las opciones de tratamiento. El enfermo se encuentra en la encrucijada de decidir entre numerosas posibilidades para mitigar su padecimiento: puede visitar a un médico alópata que, en la práctica privada, probablemente le recetará medicamentos costosos disponibles en una farmacia formal; quizá consultar a un practicante de la medicina alternativa, quien le recomendará tratamientos más baratos, pero de dudosa efectividad o, por último, ser víctima de la seducción de los productos "milagro" promocionados en los medios masivos de comunicación, cuya calidad y eficacia son inciertas.

Cabe recordar que los medicamentos se producen gracias a la investigación científica, casi siempre bajo el patrocinio de la industria farmacéutica, la cual se maneja como un negocio con fines lucrativos y no como una institución altruista. Cuando una compañía farmacéutica tiene una sustancia que promete ser un buen medicamento, solicita un documento legal que le otorga la exclusividad de comercialización de ese producto en un territorio dado y por un tiempo determinado (20 años). Con la protección de la propiedad intelectual se busca estimular la investigación. Una vez expirado el tiempo de cobertura de la patente, termina la exclusividad de comercialización.

A partir de ese momento otras compañías pueden fabricar y vender el medicamento en cuestión. El resultado es una competencia que favorece la reducción de precios, con el consecuente beneficio para el consumidor, quien puede elegir entre diferentes marcas del mismo medicamento.

Al medicamento con la patente se le conoce como original o innovador, y las otras marcas reciben el nombre de "copias". En México, los medicamentos son conocidos con dos denominaciones: una genérica y otra distintiva o marca. Para una compañía farmacéutica, el lanzamiento de un medicamento implica gastos para obtener y mantener una marca registrada, aseguramiento de calidad, estrategias de mercadotecnia y fuerza de ventas. De tal forma, el desarrollo de un medicamento nuevo tiene un costo muy elevado ante la necesidad de asimilar dichos gastos en el precio final.

Para disminuir el precio de los medicamentos sin protección de patente, el gobierno mexicano, a través de la Secretaría de Salud, en 1998 desarrolló el Programa Nacional de Medicamentos Genéricos Intercambiables. Entre las ventajas de este programa destacan dos aspectos: una cobertura amplia en la población a precios accesibles y, para las instituciones, ahorros considerables en la compra de medicamentos genéricos intercambiables. Sin embargo, una condición necesaria para el buen funcionamiento del programa es asegurar que la calidad de los medicamentos con denominación genérica sea equivalente a la de los originales.

Un medicamento genérico intercambiable se llama así porque se comercializa por su denominación genérica y porque puede usarse en lugar

del original al compartir con éste una biodisponibilidad equivalente (bioequivalencia), con lo cual se asume que los resultados de eficacia y seguridad serán los mismos.

Ante esta situación, el paciente debe seguir las recomendaciones de su médico en cuanto a los medicamentos. Si considera que los precios son excesivos, debe expresar sus inquietudes y solicitar le prescriba otros más económicos, no sin antes una explicación acerca del costo-beneficio de las nuevas opciones. Es necesario considerar la posibilidad de que los profesionales de la salud se confundan sobre las ventajas y desventajas de los medicamentos genéricos, copias o similares. La decisión sobre cuál tratamiento es el mejor, de acuerdo con las posibilidades económicas, la deben tomar en conjunto el médico y el paciente.

Una vez establecida la mejor alternativa, el paciente no debe aceptar que alguien, excepto un profesional de la salud, le cambie el medicamento de la receta con el pretexto de darle otro más barato o mejor; ni permitir que le cambien la receta en una consulta médica realizada a toda prisa. Si decide optar por una segunda opinión para indagar acerca de las opciones terapéuticas, el paciente debe exigir que se le realice un examen médico completo y no sólo un interrogatorio simple y breve.

Hablando del costo de tratamiento, ¿a qué nos estamos refiriendo? Hay costos tangibles directos e indirectos, así como costos intangibles. Entre los primeros se encuentran los gastos erogados por el paciente y la institución. Los intangibles no representan costos monetarios sino morales, ya que impactan en la calidad de vida del paciente.

Según lo anterior, en el ambiente flotan todavía un par de preguntas: ¿Hasta qué punto es válido optar por ciertos medicamentos por el sólo ahorro económico? ¿Qué se arriesga? Se arriesga demasiado. Por ejemplo, el daño en la salud del paciente al haber una falla terapéutica; el costo económico para el paciente o el sistema de salud al requerir atención médica de rescate; la decepción moral del paciente por no alcanzar el control o la cura de la enfermedad en cuestión; la potencial pérdida del prestigio y confianza en el médico al no lograr una mejora en la salud del paciente. De tal forma, el costo es colosal.

A pesar de ello, en ocasiones el médico se enfrenta al preocupante dilema de recetar al paciente un medicamento genérico, cuya calidad no puede garantizar dada la forma cómo se comercializan dichos fármacos. ¿Realmente el genérico recetado tendrá la calidad necesaria para asegurar el éxito terapéutico?

Una verdad *sine qua non* es que las copias deben demostrar no sólo bioequivalencia sino eficacia terapéutica y seguridad (equivalencia terapéutica), en forma comparada con medicamentos estudiados y evidenciados en artículos científicos de revistas indexadas.

Por ello, el tema requiere atención profunda y diferente en virtud de sus potenciales consecuencias en la salud y en el rubro económico, aspecto abordado en la reciente modificación del artículo 376 de la Ley General de Salud de nuestro país, en vigor desde el 25 de febrero del año en curso, donde se establece que para obtener o renovar un registro de un medicamento, se deberá demostrar cabalmente la bioequivalencia con el producto innovador, así como su seguridad y eficacia terapéutica, descrita en el artículo tercero transitorio del artículo citado.

A manera de corolario, una sugerencia es verificar que los medicamentos que serán fabricados como genéricos intercambiables a raíz de la expiración de su patente, demuestren equivalencia terapéutica y no sólo bioequivalencia.

Descripción de pacientes que por sus características clínicas, de diagnóstico, forma de presentación infrecuente, imágenes radiológicas o estudios histopatológicos demostrativos puedan resultar de interés para nuestros lectores.

Efecto anabólico óseo del bortezomib en un paciente con mieloma múltiple: comunicación de un caso



Maurizio Zangari

Myeloma Institute for Research and Therapy, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, EE.UU.

Un hombre de 57 años consultó al médico de familia en noviembre de 1993 después de algunos meses de presentar dolor en la pared torácica y el cuello, lo que finalmente condujo a una evaluación con resonancia magnética (RM) de la columna vertebral. Las secuencias T1 y T2 de la RM cervical mostraron una gran masa en los tejidos blandos paraespinales, adyacente al lado izquierdo de la columna entre los niveles C7 y T1. Una biopsia con aguja fina obtenida bajo control con tomografía computarizada (TC) demostró la presencia de un plasmocitoma. En ese momento, el hemograma del paciente mostró un recuento de leucocitos de $6\,600/\text{mm}^3$ y un recuento de plaquetas de $290\,000/\text{mm}^3$; la hemoglobina era de 14.1 g/dl, con calcio, creatinina, electrolitos, pruebas de función hepática normales y panhipogammaglobulinemia. La aspiración y biopsia de médula ósea obtenidas de la cresta ilíaca posterior mostraron celularidad normal, con una maduración normal de las series eritroide y mielode, megacariocitos normales y sin pruebas de plasmocitosis elevada. La evaluación del esqueleto y una RM completa del esqueleto axial identificaron múltiples áreas líticas focales anormales que afectaban las costillas y los huesos largos. El paciente recibió radioterapia por una dosis total de 2 600 cGy en las costillas, 2 400 cGy en el húmero izquierdo y 2 600 cGy en ambos fémures. Fue tratado simultáneamente con quimioterapia VAD¹ (vincristina, adriamicina y dexametasona) por un total de nueve ciclos. El tratamiento fue globalmente bien tolerado, con excepción de la aparición de trombosis venosa profunda en la pierna izquierda en junio de 1994, que fue tratada con anticoagulación estándar.

Encontrándose bien desde el punto de vista sintomático, fue controlado sin tratamiento entre febrero de 1995 y noviembre de 1999, momento en el cual presentó una tumefacción dolorosa y con aumento de la temperatura local en la parte superior del esternón. El examen físico mostró una lesión expansiva del cuerpo del esternón no asociada a cambios cutáneos. El aspirado y la biopsia de médula ósea de la cresta ilíaca fueron negativos, pero la biopsia del esternón demostró una infiltración plasmocitaria extensa. Desde febrero hasta agosto de 2000, se instituyó quimioterapia con melfalán y prednisona por vía oral, pero a causa de la mala respuesta clínica el tratamiento fue modificado a ciclofosfamida y dexametasona por vía oral.

El paciente se presentó inicialmente en la University of Arkansas for Medical Sciences con un mieloma en recaída en marzo de 2001. El examen físico mostró un individuo normotenso en buen estado general. El examen cardiovascular no tenía nada destacable salvo por un edema simétrico mínimo de las extremidades inferiores; el abdomen era prominente pero no se observaron organomegalias ni anomalías óseas clínicamente aparentes a excepción de sensibilidad y dolor a la palpación del cuerpo del esternón. En ese momento el

Participaron en la investigación: Federica Cavallo, Division of Hematology, University of Torino, Turín, Italia; Guido Tricot, Department of Hematology, University of Utah, Salt Lake City, Utah; Larry Suva, Departments of Orthopaedic Surgery and Physiology and Biophysics; Michael Burns, Shmuel Yacoby, Myeloma Institute for Research and Therapy, University of Arkansas for Medical Sciences; Little Rock, EE.UU.

recuento de glóbulos blancos fue de $3\,900/\text{mm}^3$ con diferencial normal, hemoglobina de 13 g/dl, recuento de plaquetas de $165\,000/\text{mm}^3$; el perfil químico mostró BUN, creatinina, calcio y pruebas de función hepática normales y una LDH ligeramente elevada de 249 U/l. Las proteínas totales en suero fueron de 6.1 g/dl con una albúmina de 4.3 g/dl y β -2M de 1.5 mg/l. El ensayo cuantitativo de inmunoglobulinas en suero demostró panhipogammaglobulinemia con IgG de 454 mg/dl, IgA de 77 mg/dl, IgM de 53 mg/dl. No se detectó ningún componente en suero mediante inmunoelectroforesis; la inmunofijación en suero también fue negativa. La proteinuria total en la muestra de orina de 24 horas fue de 43 mg sin pruebas de proteinuria de Bence-Jones. La celularidad estimada de la médula ósea fue del 60% con menos de 5% de células plasmáticas en el aspirado con biopsia; sin embargo, un aspirado esternal de la masa mostró una plasmocitosis de médula ósea de aproximadamente 30% (tipo Bartl grado 2) con formas asincrónicas. El análisis citogenético en metafase del aspirado de cresta ilíaca y esternón mostró un cariotipo masculino normal. La evaluación radiológica del esqueleto mostró lesiones en el cuerpo vertebral de T2, las costillas izquierdas 11ª y 12ª y lesiones líticas del fémur izquierdo y el acromion izquierdo; la RM de la cabeza no demostró afectación de la base del cráneo ni diploica.

Las imágenes ponderadas en STIR (*Short T1 Inversion Recovery*) del esqueleto axial identificaron lesiones focales a lo largo del pedículo izquierdo de T1 y T2, y una lesión expansiva focal (3.5 x 1.5 cm) en el manubrio del esternón.

Después de tratar al paciente durante 5 días con inyecciones subcutáneas diarias de 300 μg de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) se recogió un total de 15×10^6 CD34+/kg de células madre en sangre periférica. En mayo de 2001 el paciente recibió una dosis alta de melfalán de 200 mg/m² seguida por la infusión de células madre en sangre periférica (5×10^6 CD34+ve/kg). Luego de una recuperación rápida y sin complicaciones, fue dado de alta 21 días después del trasplante con un recuento leucocitario de $2\,200/\text{mm}^3$, Hb de 11.3 g/dl y plaquetas de $108\,000/\text{mm}^3$. Aproximadamente 8 semanas más tarde el paciente se sometió a terapia de consolidación con DCEP mensual:² dexametasona (40 mg vía oral los días 1-4), ciclofosfamida (400 mg/m² por CI los días 1-4), etopósido (40 mg/m² por CI los días 1-4) y cisplatino (15 mg/m² por CI los días 1-4) por un total de 2 ciclos y después se mantuvo únicamente con talidomida (100 mg diarios), que fue suspendida en abril de 2004 por la aparición de neuropatía periférica de grado 2. La evaluación de laboratorio hasta el 15/6/2004 mostró un recuento de glóbulos blancos de $7\,700/\text{mm}^3$ con una hemoglobina de 15.1 g/dl, un recuento de plaquetas de $178\,000/\text{mm}^3$, glucosa, electrolitos y pruebas de función hepática normales y una elevación mínima de la

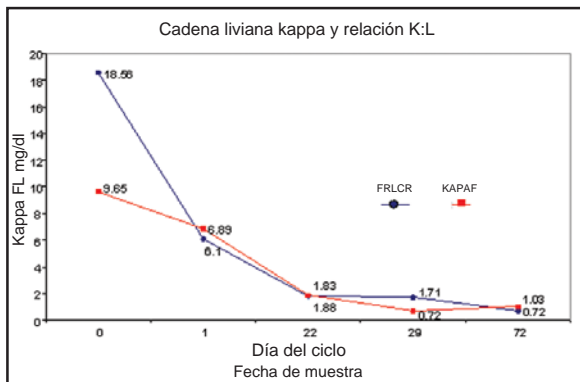


Figura 1. Respuesta antimieloma de la monoterapia con bortezomib evaluada por medición de las cadenas livianas kappa (KAPAF) y la relación kappa/lambda (FRLCR) durante el tratamiento con bortezomib.

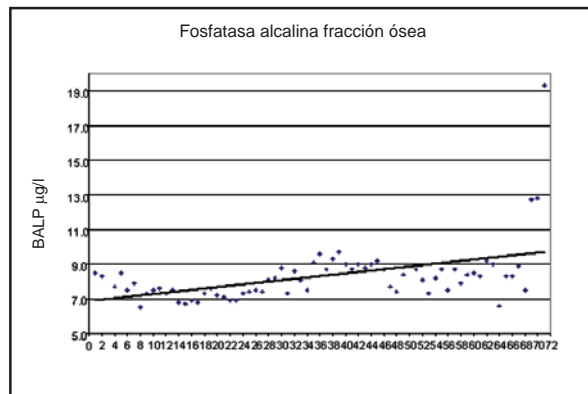


Figura 2. Cambios en la concentración circulante de fosfatasa alcalina ósea (BALP) durante el tratamiento con bortezomib.

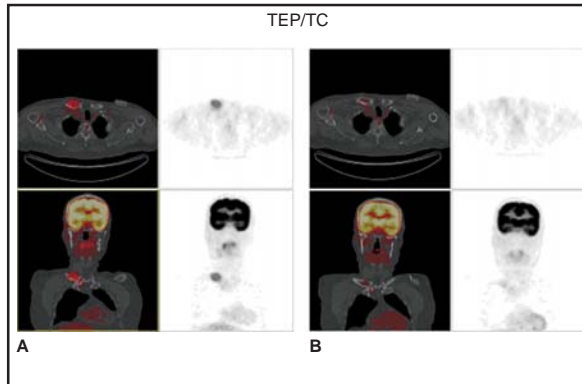


Figura 3. Examen de tomografía por emisión de positrones con changesina antes (A) y después (B) del tratamiento con bortezomib.

creatinina (1.2 mg/dl) y nitrógeno ureico en sangre (BUN) (23 mg/dl). Las proteínas totales en suero fueron de 6.5 g/dl con una albúmina de 4.5 g/dl; las inmunoglobulinas cuantitativas en suero demostraron IgM 66 mg/dl, bajas concentraciones de IgG en 606 y bajas concentraciones de IgA en 77 mg/dl con inmunofijación negativa. La microglobulina β -2 fue de 1.7 mg/dl, la proteína C-reactiva de 0.59 mg/dl. La proteinuria total en una muestra de orina de 24 horas fue de 144 mg sin componente de Bence-Jones y sin pruebas de proteínas monoclonales en la inmunofijación. Las cadenas livianas libres kappa y lambda en suero fueron de 1.1 mg/dl y 1.2 mg/dl respectivamente, con una relación K/L normal de 0.88 (nl: 0.2-1.6).

Una nueva secuencia de RM T1 y STIR del esqueleto axial mostró una señal hipointensa y homogénea de la médula con lesiones focales antiguas persistentes sin modificaciones de las apófisis transversas de T1 y T2. La RM de seguimiento del esternón mostró una médula homogénea hipointensa con una única anomalía focal que afectaba el manubrio derecho, que disminuía de 3.5 a 2 cm de diámetro máximo. La masa esternal ya no se veía en el examen físico.

El paciente fue controlado regularmente cada 6 meses con electroforesis de suero y orina, examen de médula ósea, estudios de RM y se consideró en remisión completa hasta junio de 2006 cuando comenzó a referir un nuevo dolor en hombro derecho, que se acompañó por niveles crecientes de marcadores en suero. El examen físico mostró una nueva masa en crecimiento en la articulación esternoclavicular derecha. La RM posterior del esqueleto axial y el esternón mostró las antiguas lesiones T1, T2 y esternales con una nueva masa de tejidos blandos que afectaba la clavícula derecha proximal. La tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (TEP/TC) de cuerpo entero identificó una captación heterogénea de FDG en la médula roja con un valor de captación estándar (SUV) de 1.6 sobre la base de la masa corporal magra y una lesión nueva en la cabeza de la clavícula derecha que medía 3 x 4 cm. El examen citológico de una muestra de aspiración con aguja fina obtenido de la masa demostró células plasmáticas malignas, principalmente hiperdiploides (índice de ADN 1.22), con exceso de cadenas livianas kappa en el 22% de la población celular. En ese momento el hemograma del paciente mostró un recuento de glóbulos blancos de 5 000/mm³, hemoglobina de 14.5 g/dl y plaquetas de 155 000/mm³; el examen químico del suero mostró concentraciones normales de calcio, potasio y sodio. El proteinograma

electroforético y los ensayos cuantitativos de inmunoglobulinas mostraron proteínas totales de 6.5 g/dl con albúmina de 4.5 g/dl, IgG de 1 156 mg/dl, IgA de 191 mg/dl, IgM de 83 mg/dl y sin componente M mensurable; la concentración de microglobulina β -2 fue de 2.6 mg/l, las cadenas livianas libres kappa fueron de 6.8 mg/dl, las cadenas livianas libres lambda, de 1.02 mg/dl, y se observó una relación K:L elevada de 6.6 (rango 0.2-1.6). No se detectó proteinuria de Bence-Jones en una recolección de orina de 24 horas. Las muestras de aspirado y biopsia de médula ósea de la cresta ilíaca izquierda fueron negativas para mieloma, con un contenido de células plasmáticas inferior al 5%. El análisis por citometría de flujo de la inmunoglobulina citoplasmática y el contenido de ADN no mostró ninguna población aneuploide ni anomalías de las cadenas livianas monoclonales. Se identificó un cariotipo masculino normal en la citogénesis de metafase.

Después de conversar acerca de las diferentes intervenciones terapéuticas disponibles con el paciente, decidimos proseguir con la monoterapia con bortezomib igual que para el protocolo UARK 2004-22.³ Después de obtener el consentimiento informado aprobado por el Comité de Revisión Institucional y de suspender todos los tratamientos previos contra el mieloma (incluidos los bifosfonatos), el paciente recibió doxiciclina 100 mg dos veces al día los días -20, -19, -18 y -3, -2, -1 antes del primer ciclo de bortezomib y durante el tercer ciclo. Se obtuvieron muestras para análisis histomorfométricos óseos dinámicos y estáticos en el basal y al final del tercer ciclo de tratamiento.

Se administró bortezomib en una dosis de 1.3 mg/m² los días 1, 4, 8, 11 en un ciclo de 21 días. Durante los tres primeros ciclos el paciente fue controlado con marcadores semanales para mieloma y con perfiles semanales de la química sanguínea. Hacia fines del tercer ciclo de bortezomib, los síntomas y el examen físico del paciente se normalizaron totalmente. Durante el curso del tratamiento se observó una reducción progresiva de las concentraciones de cadenas livianas libres K (isotipo del clon del mieloma), normalización de la relación cadenas libres K/L (Figura 1), juntamente con un aumento paralelo de las concentraciones de fosfatasa alcalina total y específica del hueso (Figura 2). Después de 3 ciclos de bortezomib las secuencias T1 y STIR de la RM del esqueleto axial nuevamente identificaron las antiguas lesiones de la columna torácica; las secuencias esternales junto con la anomalía esternal antigua y no modificada mostraron una lesión clavicular derecha de 2.5 cm que había perdido completamente el componente expansivo del tejido blando. La TEP/TC combinada mostró una captación medular heterogénea leve con una SUV de 1.8; la lesión en la cabeza de la clavícula derecha ya no mostraba captación por encima de la actividad medular de fondo (Figura 3). En los índices óseos dinámicos basales no se demostró depósito de tetraciclina. La incorporación de tetraciclina se volvió evidente sólo después del tercer ciclo de tratamiento, lo que refleja el cambio espectacular del recambio óseo inducido por el inhibidor de los proteosomas. Las pruebas histológicas de efectos esqueléticos positivos incluyeron un aumento del espesor osteoide y de la cantidad de osteoblastos tanto en la superficie ósea trabecular como cortical en la muestra postratamiento con bortezomib.

En el momento de esta comunicación, el paciente se mantiene en remisión con la administración mensual de bortezomib. Después de más de un año de iniciado el tratamiento, la evaluación del esqueleto mediante densitometría ósea ha mostrado un aumento del 12% en la columna lumbar. La comunicación de este caso confirma que en los pacientes con mieloma recurrente, la respuesta a la monoterapia con bortezomib se asocia a una estimulación espectacular del anabolismo óseo.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.salud.com

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

Bibliografía

1. Anderson H, Scarffe JH, Lambert M, et al. VAD chemotherapy-toxicity and efficacy in patients with multiple myeloma and other lymphoid malignancies. *Hematol Oncol* 5(3):213-22, 1987.

2. Fassas A, Gojo I, Rapoport A, et al. Pulmonary toxicity syndrome following CDEP (cyclophosphamide, dexamethasone, etoposide, cisplatin) chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 28(4):399-403, 2001.

3. Zangari M, Cavallo F, Suva L, et al. Prospective evaluation of the bone anabolic effect of bortezomib in relapsed multiple myeloma. *Blood* 110:798a, 2007.