

Medicina

para y por Residentes

es una publicación de la Fundación SIIC para el Programa Actualización Científica sin Exclusiones (ACISE)

Vol. 6, N° 4, Octubre 2018

■ Noticias ACISE, pág. 6

Artículos originales

Factores de riesgo de enfermedad hepática grasa no alcohólica

S. Alonso López, C. M. Fernández Rodríguez, M. L. Gutiérrez García, pág. 8

Comentarios

F. Yañez, Clínica de Cuyo, Mendoza, Argentina

R. Quiroga, Clínica de Cuyo, Mendoza, Argentina, pág. 13

Relación de la gravedad de la preeclampsia con el estado oxidativo

L. García Benavides, pág. 15

Comentarios

A. Elizalde Cremonte-Ortiz, Facultad de Medicina, UNNE, Corrientes, Argentina, pág. 19

Entrevistas

Enfermedad cardiovascular: análisis de los resultados del estudio HOPE-3

A. M. Cafferata, pág. 21

Comentarios

P. Forcada, Laboratorio vascular no invasivo de prevención cardiovascular DIM y CardioArenales, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

E. E. Hamilton Berti, Hospital Universitario de Caracas, Caracas, Venezuela

R. Sabio, Médico, Hospital SAMIC, El Calafate, Argentina

M. H. Chaple La Hoz, Universidad laica Eloy Alfaro de Manabí,

Manta; Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, Ecuador, pág. 25

Red Científica Iberoamericana

Un cuestionario para evaluar las actitudes de los estudiantes de enfermería hacia el cuidado

S. G. Stepanosky, A. V. Ocampo, A. G. Cragno, E.J. Jouglard, pág. 28

Comentarios

M. C. Kolmann, Hospital Interzonal de Agudos Sor María Ludovica, La Plata, Argentina, pág. 29

Informes seleccionados

Aporte de calcio, vitamina D o ambos y riesgo de eventos cardiovasculares

Journal of Bone and Mineral Research 33(5):803-811, May 2018, pág. 30

Resonancia magnética multiparamétrica en el diagnóstico de cáncer de próstata

European Urology 73(1):230-230, Ene 2018, pág. 31

Alergia a la penicilina: desetiquetado y uso de antibióticos

Pediatrics 141(5):1-8, May 2018, pág. 32

■ Cartas al Editor pág. 33

■ Eventos científicos para Residentes pág. 34

■ Contacto directo con autores pág. 35

■ Instrucciones para los autores pág. 36



Textos esenciales para el ejercicio responsable de la medicina



www.siicsalud.com

se actualiza 3 veces por día

siicsalud edita

60 a 80 informes por día.

Aloja 450 000 informes clasificados en SIIC Data Bases;
ordenados en 57 especialidades biomédicas y 2 750 secciones.

siicsalud contiene

Artículos originales, revisiones, estudios observacionales y casos clínicos,
editados en castellano, portugués e inglés,
escritos por expertos de la Argentina, Iberoamérica y el Resto del Mundo,
arbitrados por expertos del país y el extranjero.

Entrevistas, crónicas en castellano y en inglés (los autores resumen sus propios trabajos),
acceso abierto a las colecciones virtuales de Salud(i)Ciencia, Trabajos Distinguidos, Temas Maestros,
Acontecimientos Terapéuticos, Trabajos Clave, Artículos Comentados, Guías Distinguidas, etc.

Resúmenes en castellano, conceptuales, amplios y objetivos,
de artículos seleccionados por especialistas, formalmente provistos a SIIC
por las principales fuentes biomédicas del mundo.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Medicina para y por Residentes



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Dirección Editorial
Andrés Bernal

Consejo Editorial

Marcelo Loyato, Secretario, CODEI, H. Juan A. Fernández, CABA.
Gerardo Perazzo, Director, CODEI, H. Vélez Sarsfield, CABA.
Nery Fures, Director Científico de la revista Epidemiología y Salud, Buenos Aires.
Miguel Ángel Falasco, Director, CODEI, H. Dr. Pedro Fiorito, Avellaneda, Buenos Aires.
Salvador Lizzio, Subsecretario de Formación Profesional, FCM-UNC, Córdoba.
Raúl Costamagna, Asociación Parasitológica Argentina, Buenos Aires.
Roberto Elizalde, Jefe de Ginecología Oncológica, H. Pirovano, CABA.
José Vázquez, Jefe de Sección Andrología, H. de Clínicas J. de San Martín, CABA.

Comisión Académica Asesora (2009-)

Gerardo Perazzo, Director, CODEI, H. Vélez Sarsfield, CABA.
Nora Castiglia, CODEI, H. B. Rivadavia, CABA.
Horacio Repetto, H. Prof. Dr. A. Posadas, El Palomar, Buenos Aires.
Roberto Elizalde, Jefe de Ginecología Oncológica, H. Pirovano, CABA.
José Vázquez, Jefe de Sección Andrología, H. de Clínicas J. de San Martín, CABA.
Pablo Núñez, Instituto Nacional de Medicina Tropical, Misiones.
Marcelo Loyato, Secretario, CODEI, H. Juan A. Fernández, CABA.
Orlando Barrionuevo, Jefe de Sala de Docencia e Investigación, HZGA Mi Pueblo, Florencio Varela, Buenos Aires.
Elían Giordanino, Director de la revista del Consejo Argentino de Residentes en Cardiología (CONAREC).

Comisión Científica de Médicos Residentes (2010-)

Ana Prosello, H. Dr. Pablo Soria, Jujuy.
Gustavo Morales, H. Córdoba, Córdoba.
Laura Ibaguren, H. Subzonal Rawson, Chubut.
Francisco Paulín, H. J. A. Fernández, CABA.
Pedro Nuñez, H. Prof. Dr. J. P. Garrahan, CABA.
Elmita Acosta, H. Río Gallegos, Santa Cruz.
Federico Parra, H. San Juan Bautista, Catamarca.
Pablo Panico, H. Ángel C. Padilla, Tucumán.
Laura Francesconi, H. de Niños, San Justo, Buenos Aires.
Ana Clara Bernal, H. Materno Infantil, Buenos Aires.
Ricardo Pastre, H. Justo José de Urquiza, Entre Ríos.
Nicolás Morello, H. de Niños Dr. Alassia, Santa Fe.
Franco Gregorietti, H. Privada del Sur, Buenos Aires.
Laura Barraza, H. San Bernardo, Salta.
Walter Hugo Vivas, C. Privada de Especialidades, Villa María, Córdoba.
Facundo Manuel Altamirano, I. Cardiovascular de Rosario, Santa Fe.
Daniela Lobianco, H. de Clínicas José de San Martín, CABA.
María Florencia Russo, H. Interzonal General de Agudos Eva Perón, Buenos Aires.

Misión y Objetivos

Medicina *para y por* Residentes contribuye a la formación científica continua de los médicos de habla hispana y portuguesa recientemente egresados de sus respectivas universidades. Es una revista trimestral compuesta por 4 números agrupados en un volumen anual.

Los textos de la publicación son seleccionados por la Comisión Científica de Médicos Residentes, con el asesoramiento de la Comisión Asesora, la Dirección Científica y los asesores científicos de la Fundación SIIC.

Medicina *para y por* Residentes edita artículos relacionados con las ciencias biomédicas en todas sus disciplinas, con énfasis en la producción científica de Iberoamérica. Sus contenidos se dirigen a los profesionales y técnicos vinculados con las ciencias de la salud, con especial hincapié en aquellos de reciente graduación o en las etapas finales de su capacitación profesional.

Los revisores científicos externos (*peer review*) juzgan la trascendencia científica, la exactitud técnica, el rigor metodológico, la claridad y objetividad de los manuscritos. Los revisores no reciben compensación económica por su colaboración científica.

El contenido científico de Medicina *para y por* Residentes es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales.

Medicina para y por Residentes

Se desarrolla con la colaboración editorial de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).
Adhiere a la Asociación Argentina de Editores Biomédicos (AAEB).
Es indizada por SIIC *Data Bases*.

Medicina para y por Residentes

Es una publicación de la Fundación SIIC que integra el programa Actualización Científica sin Exclusiones ACISE.

Esta revista es de libre distribución entre residencias biomédicas de hospitales públicos de la Argentina y América Latina adheridos a los programas ACISE.

La versión virtual de Medicina *para y por* Residentes puede ser consultada libre y gratuitamente por profesionales residentes, concurrentes y becarios en la página www.siicsalud.com

Los médicos que escriben en español los artículos de fuentes colegas no emiten opiniones personales sino que los resumen objetivamente.

Los valores de las suscripciones incluyen todos los gastos de envío. Para más información contactarse con Fundación SIIC, entidad responsable y propietaria de Medicina *para y por* Residentes (fundacion@siic.info).
Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la ley N° 11723.



Presidente
Rafael Bernal Castro

Directora
Rosa María Hermitte

Asesores científicos (*ad honorem*)

Alfredo Buzzi†, Decano, Facultad de Medicina, UBA, CABA.
Javier Lottersberger, Decano, Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, UNL, Santa Fe.
Miguel Farroni, Decano, Facultad de Ciencias Médicas, UNR, Rosario, Santa Fe.
Olindo Martino, Académico titular, Academia Nacional de Medicina, CABA.

Alberto Monchablón Espinoza, Director, H. Braulio A. Moyano, UBA, CABA.
Amelia Musacchio de Zan, Directora, Comisión de Psiquiatría, Consejo de Certificación de Profesionales Médicos, CABA.
Berta Roth, Directora, Área Terapia Radiante y Diagnóstico por Imágenes, Instituto de Oncología Ángel Roffo, CABA.

Guillermo Roccatagliata, Director, Dpto. Pediatría, Facultad de Medicina, UBA, CABA.
Miguel Ángel Falasco, Director, CODEI, H. Dr. Pedro Fiorito, Avellaneda, Buenos Aires.
Daniel Campi, Vicedirector, Instituto Superior de Estudios Sociales, San Miguel de Tucumán, Tucumán.



El programa ACISE cuenta con el respaldo de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC); declarado de Interés Nacional por Presidencia de la Nación (940/13), es oficialmente reconocido por su utilidad y calidad por los ministerios de Salud (Res. Nº 1058/10 y 1258/12), Ciencia y Tecnología (Res. Nº 266/09 y 747/13) y Educación (Res. Nº 529SPU/09 y 1891SPU/12) de la Nación.

Unidades de Coordinación ACISE

A continuación, hospitales, universidades y entidades asociados con la Red ACISE:*

Facultad de Medicina y de Odontología de la Universidad Nacional de La Plata; Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Buenos Aires; Facultad de Ciencias de la Salud de la UN de Avellaneda; Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Entre Ríos; Facultad de Ciencias Médicas de la UN de Rosario; Facultad de Bioquímica y Biología de la UN del Litoral; Facultad de Medicina de la UN de Tucumán; UN de Entre Ríos; UN del Comahue, entre otras; Hospital Fiorito (Buenos Aires); Hospital San

Martín (Buenos Aires); H. San Juan Bautista (Catamarca); H. Int. de Niños Eva Perón (Catamarca); H. J. C. Perrando (Chaco); H. Pediátrico Dr. Avelino Castelán (Chaco); H. Comodoro Rivadavia (Chubut); H. Rural Trevelín (Chubut); H. Fernández, H. Penna, H. Piñero, H. Rivadavia, H. Ramos Mejía, H. Durand, entre otros de la CABA; H. Córdoba y H. Tránsito Cáceres de Allende (Córdoba); H. I. Escuela José Francisco de San Martín (Corrientes); H. San Martín y H. Justo José de Urquiza (Entre Ríos); H. de Alta Complejidad

Pte. Juan Domingo Perón (Formosa); H. Dr. Héctor Quintana (Jujuy); H. Lucio Molas (La Pampa); Hospital Escuela y de Clínicas Virgen María de Fátima (La Rioja); H. Central de Mendoza, H. del Carmen (Mendoza); Hospital Provincial Castro Rendón (Neuquén); Hospital Zonal Bariloche Ramón Carrillo, Hospital de Viedma Enf. Artemides Zatti (Río Negro); Hospital de Autogestión Dr. Arturo Oñativia (Salta); Hospital Rawson (San Juan); H. Regional de Río Gallegos (Santa Cruz).

* Este listado es meramente enunciativo. Para más información contactese directamente con Fundación SIIC.

Página

Página

Noticias ACISE

6

Artículos originales

SIIC publica artículos originales e inéditos escritos por prestigiosos investigadores, expresamente invitados, que presentan sus trabajos de manera rigurosa, desde el punto de vista científico, y amena, desde el aspecto pedagógico. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los artículos originales aseguran documentos de calidad en temas estratégicos de la medicina y la salud.

Factores de riesgo de enfermedad hepática grasa no alcohólica

Risk factors for non-alcoholic fatty liver disease

La enfermedad hepática grasa no alcohólica es una causa frecuente de hepatopatía crónica, con una prevalencia mundial creciente, que puede progresar a cirrosis y hepatocarcinoma. S. Alonso López, C. M. Fernández Rodríguez, M. L. Gutiérrez García

8

Comentarios

F. Yañez, Clínica de Cuyo, Mendoza, Argentina
R. Quiroga, Clínica de Cuyo, Mendoza, Argentina

13

Relación de la gravedad de la preeclampsia con el estado oxidativo

Analysis of the oxidative stress with the severity of the preeclampsia

La preeclampsia es la causa principal de morbilidad y mortalidad materna y perinatal y la primera causa de admisión obstétrica en la unidad de cuidados intensivos.

L. García Benavides

15

Comentarios

A. Elizalde Cremonte-Ortiz, Facultad de Medicina, UNNE, Corrientes, Argentina

19

Entrevistas

Reportajes a prestigiosos profesionales del mundo entrevistados por los redactores, corresponsales, columnistas o consultores médicos de SIIC.

Enfermedad cardiovascular: análisis de los resultados del estudio HOPE-3

Cardiovascular disease: analysis of results of the HOPE-3 trial

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de incapacidad y muerte en el mundo actual; el incremento en la prevalencia de los factores de riesgo, como diabetes, obesidad, sedentarismo, tabaquismo, hipertensión arterial y estrés, contribuye a ello. La adhesión a los tratamientos y a las indicaciones es capaz de reducir un 25% los eventos cardiovasculares graves.

A. M. Cafferata

21

Comentarios

P. Forcada, Laboratorio vascular no invasivo de prevención cardiovascular DIM y CardioArenales, Ciudad de Buenos Aires, Argentina
E. E. Hamilton Berti, Hospital Universitario de Caracas, Caracas, Venezuela
R. Sabio, Médico, Hospital SAMIC, El Calafate, Argentina
M. H. Chaple La Hoz, Universidad laica Eloy Alfaro de Manabí, Manta; Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, Ecuador

25

Red Científica Iberoamericana

La Red Científica Iberoamericana (RedCibe) difunde los avances médicos y de la salud de América Latina, España y Portugal que contribuyen al progreso de las ciencias médicas de la región. La RedCibe, como parte integrante del Programa ACISE, publica en esta sección artículos e informes territoriales o especializados de calificados profesionales comprometidos con la salud de Iberoamérica.

Un cuestionario para evaluar las actitudes de los estudiantes de enfermería hacia el cuidado

A questionnaire to assess attitudes to healthcare among nursing students

El concepto de cuidado como interacción personal y como acción terapéutica en sus cuatro dimensiones: asistir, investigar, educar y administrar. El objetivo de esta investigación fue construir un cuestionario que identifique las categorías de análisis con herramientas cualitativas y rastreo bibliográfico.

S. G. Stepanosky, A. V. Ocampo, A. G. Cragno, E. J. Jouglard

28

Comentarios

M. C. Kolmann, Hospital Interzonal de Agudos Sor María Ludovica, La Plata, Argentina

29

Informes seleccionados

Resúmenes de trabajos seleccionados de la literatura médica universal, escritos por médicos integrantes del Comité de Redacción Científica de SIIC.

Aporte de calcio, vitamina D o ambos y riesgo de eventos cardiovasculares

Journal of Bone and Mineral Research
33(5):803-811, May 2018

30

Resonancia magnética multiparamétrica en el diagnóstico de cáncer de próstata

European Urology 73(1):230-230, Ene 2018

31

Alergia a la penicilina: desetiquetado y uso de antibióticos

Pediatrics 141(5):1-8, May 2018

32

Cartas al editor

33

Eventos científicos para Residentes

34

Contacto directo con autores

35

Instrucciones para los autores

36



Información adicional en
www.siicsalud.com

► Esta sección difunde las novedades de los Programas Actualización Científica sin Exclusiones (ACISE). Fundación SIIC, Programa ACISE, Coordinación Institucional, tel: (011) 4702 1011, acise@siic.info/prensa@siic.info



Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Inscripciones a partir de diciembre de 2018 Programa ACISE en Gastroenterología



Actualización Científica sin Exclusiones

El departamento de Relaciones Profesionales de SIIC anticipa la apertura de inscripciones al Programa ACISE en Gastroenterología. Especialistas y residentes formándose en la especialidad podrán registrarse a partir del 3 de diciembre de 2018 y hasta el 1 de marzo de 2019 desde el formulario, ingresando mediante la lectura del código CRR. Quienes habiliten su clave a través de esta convocatoria específica tendrán acceso irrestricto a las obras y sistemas de actualización biomédica de SIIC en la especialidad. Más información, contáctenos a través de prensa@siic.info.



Preinscripciones abierta SIIC en Clínica Médica

El programa SIIC en Clínica Médica está dirigido a especialistas y médicos residentes en formación con desempeño en hospitales públicos y universidades públicas de América Latina. Las preinscripciones se mantendrán abiertas hasta el 30 de diciembre de 2018. Quienes reúnan estas condiciones podrán tramitar la reserva de cupo desde el siguiente enlace del código CRR. La convocatoria 2019 se abrirá el 21 de enero próximo, con cierre el 8 de febrero siguiente o hasta completar las claves previstas para esta edición. Más información, institucional@siic.info



Nueva aplicación para teléfonos celulares SIIC Móvil



Lectores activos de SIIC con clave habilitada pueden descargar SIIC Móvil. Esta es la nueva aplicación de SIIC para teléfonos celulares y tabletas; una plataforma ágil y dinámica que permite acceder de forma simplificada al sitio siicsalud.com y al acervo de SIIC Data Bases. La aplicación cuenta con la sección: Destacados del Día, con las últimas novedades publicadas; el Buceador SIIC, y las secciones por especialidad. Descargue la aplicación desde el siguiente código. ►



Edición abierta para Residentes Salud(i)Ciencia Volumen 23 Número 1



Residentes pueden descargar y consultar sin cargo la publicación desde el siguiente código. ►

Se editó el volumen 23, número 1, de la revista Salud(i)Ciencia, órgano oficial de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). Iniciada en 1991, Salud(i)Ciencia es indizada por las principales bases de datos del mundo. Médicos/as residentes lectores de *Medicina para y por* residentes pueden descargar y consultar sin cargo la publicación desde el siguiente código. ►



Comentaristas SIIC

Sección Informes Comentados

El departamento editorial de SIIC anuncia el comienzo de *Informes Comentados* en www.siicsalud.com. Esta nueva sección reúne comentarios e informes científicos sobre artículos publicados por SIIC, clasificados por fecha de recepción, especialidad, autor del artículo o comentarista. Lectores activos interesados en generar un contrapunto o aportar sus opiniones acerca de los artículos editados, pueden contactarse vía MENSAJES a SIIC (www.siicsalud.com/mensajes). Consulte la sección escaneando el código. ►



Uso del Código Respuesta Rápida (CRR)

Proceda de la siguiente manera:

- Enfoque la cámara de su teléfono móvil del tipo *smartphone* (u otro dispositivo de mano con cámara y GPRS) al CRR impreso, evite los contrastes de luz y obtenga una foto de él o simplemente espere unos segundos.
- El sistema lo llevará automáticamente a www.siicsalud.com.



Departamento de Prensa

Fundación SIIC
www.siic.info

Arias 2624 (C1429DXT), Ciudad de Buenos Aires, Argentina, Tel.: 54 11 4702 1011, prensa@siic.info.

A - Factores de riesgo de enfermedad hepática grasa no alcohólica

Risk factors for non-alcoholic fatty liver disease

Sonia Alonso López

Médica Adjunta, Servicio Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España

Conrado M. Fernández Rodríguez

Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España

María Luisa Gutiérrez García

Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España

Acceda a este artículo en siicsalud

www.siicsalud.com/dato/experto.php/129017

Enviar correspondencia a: Sonia Alonso López, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, 28922, Madrid, España
salonsol@fhacorcon.es



+ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

Resumen

La enfermedad hepática grasa no alcohólica puede afectar al 15%-25% de la población, con cifras mayores en pacientes obesos y con diabetes mellitus tipo 2. El principal factor de riesgo es el síndrome metabólico, especialmente la obesidad central. Aunque la mayoría de los pacientes con esteatosis macrovacuolar simple no presentan progresión de su enfermedad, existe un subgrupo que progresa a esteatohepatitis no alcohólica, y aunque se desconocen los factores de riesgo para esta progresión, la mayoría de los estudios reconocen la edad, la presencia de diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad como predictores de riesgo independientes de esteatohepatitis no alcohólica. La presencia de lesión hepatocelular significativa, como el abalonamiento hepatocitario o la hialina de Mallory y la fibrosis, incrementan significativamente el riesgo de cirrosis. Los pacientes que tienen esta lesión histopatológica presentan una mortalidad de causa hepática superior, si bien no se ha demostrado una mortalidad global aumentada. Aunque la cirrosis secundaria a esteatohepatitis no alcohólica parece tener un pronóstico ligeramente mejor que la secundaria a hepatitis C, en muchas series es la tercera causa de trasplante ortotópico de hígado. La recurrencia postrasplante de la esteatosis, de la esteatohepatitis no alcohólica y de la cirrosis es frecuente. Existe un aumento del riesgo de hepatocarcinoma en pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica. En la actualidad se recomienda el seguimiento para la detección temprana de este tumor en todos los pacientes con cirrosis criptogénica.

Palabras clave: enfermedad hepática grasa no alcohólica, hepatopatía crónica, esteatohepatitis no alcohólica, esteatosis hepática, cirrosis

Abstract

Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) may be 10%-15% worldwide, and these figures are even higher in obese and in type 2 diabetes mellitus patients. The most important risk factor is metabolic syndrome, especially central obesity. Even though the majority of patients with macrovesicular steatohepatitis will not progress to advanced liver disease, a subgroup of patients will evolve to non-alcoholic steatohepatitis (NASH), cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Independent risk factors associated with NASH are older age, type 2 diabetes mellitus and obesity. Patients with significant hepatocellular lesion, such as hepatocyte ballooning, Mallory hyaline or fibrosis, have a higher risk of cirrhosis and are more likely to have a high liver-related mortality, although higher global mortality has not been demonstrated. Although NASH related cirrhosis may have better prognosis compared to hepatitis C cirrhosis, recent series suggest that it may be the third cause of liver transplantation. Steatosis, NASH and cirrhosis recurrence post-liver transplantation is common. The risk of hepatocellular carcinoma (HCC) is increased in patients with NAFLD, and all patients with cryptogenic cirrhosis should be screened for HCC.

Keywords: nonalcoholic steatohepatitis, hepatic steatosis, nonalcoholic fatty liver disease, chronic liver disease, cirrhosis

Introducción

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es una causa frecuente de hepatopatía crónica con una prevalencia mundial creciente que puede progresar a cirrosis y hepatocarcinoma.¹

El diagnóstico de EHGNA requiere la demostración de esteatosis macrovacuolar hepatocitaria en ausencia de ingesta significativa de alcohol. El espectro histológico de esta entidad incluye la esteatosis hepática macrovacuolar simple en más del 5% de los hepatocitos, la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), que además de la esteatosis, incluye grados variables de inflamación lobulillar, abalonamiento hepatocitario, hialina de Mallory, depósito de colágeno perivenular y perisinusoidal en la zona 3 y la cirrosis.

En 1980 Ludwig realizó la primera descripción sistemática de esta entidad y acuñó el término esteatohepatitis

no alcohólica.² Desde el punto de vista histológico, la EHNA es indistinguible de la hepatitis alcohólica. En 1990, Powell y colaboradores³ sugirieron los siguientes criterios diagnósticos: esteatosis macrovacuolar moderada a intensa, consumo de alcohol inferior a 40 g/semana y ausencia de otras hepatopatías (p. ej.: hepatitis crónica por virus C [VHC] o por virus B [VHB]). Aunque se considera que debe existir un consumo insignificante de alcohol para su diagnóstico, es curioso observar que en la literatura la consideración de consumo insignificante varía entre 20 g/semana y 140 g/semana.⁴

La EHGNA se considera como la manifestación hepática del síndrome metabólico.⁵ La presencia de tres o más componentes define a este síndrome, que incluye hiperinsulinemia y resistencia a la insulina con glucemia basal alterada o sin ella, obesidad central, hipertensión arterial,

dislipidemia e hiperuricemia (Tabla 1),⁶ si bien la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina son los componentes de este síndrome que más constantemente se asocian con la EHGNA.⁵

Tabla 1. Componentes del síndrome metabólico.⁶

- Hiperinsulinemia y resistencia a la insulina
- Obesidad central (más de 102 cm en hombres y más de 88 cm en mujeres)
- Hipertensión arterial
- Dislipidemia (hipertrigliceridemia mayor de 180 mg/dl, o HDLc sérico inferior a 40 mg/dl)
- Hiperuricemia

HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad.

Prevalencia, factores de riesgo y demografía

Aunque la prevalencia de la EHGNA es desconocida, esta entidad se considera la principal causa de hepatopatía crónica en la población general.^{7,8} Los datos de prevalencia publicados varían entre el 3% y el 84%.⁹⁻¹⁸ Este amplísimo rango refleja probablemente variación en las definiciones para la inclusión de los casos, en la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas y en las características de las diferentes pruebas diagnósticas utilizadas (p. ej.: sensibilidad y especificidad), que difieren según se utilicen los valores séricos de alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y gamma glutamil transpeptidasa (GGT) o una combinación de todos ellos, ecografía, tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética nuclear (RMN) o espectroscopia de RMN o biopsia hepática. Los estudios realizados con ecografía o TAC muestran una prevalencia, en la población general, del 16% al 23%.¹⁹⁻²¹ En un estudio multicéntrico reciente realizado en España, los pacientes fueron seleccionados aleatoriamente de 25 hospitales. Tras excluir aquellos con ingesta perjudicial de alcohol y enfermedad hepática conocida, la prevalencia de esteatosis ecográfica fue del 30% en los hombres y del 20% en las mujeres.²² Mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear (ERMN), una técnica muy sensible para cuantificar el contenido hepático de triglicéridos, se ha estimado una prevalencia de EHGNA en la población urbana de los Estados Unidos del 34%, si bien existen diferencias de sexo y entre los grupos étnicos.¹⁸ Los estudios poblacionales que utilizan la ultrasonografía como herramienta de detección del hígado graso presentan la limitación de no diferenciar hígado graso simple de EHNA y de no detectar muchos casos de hígado graso.^{15,20,21,23}

Existen tres estudios que han utilizado los datos serológicos de las enzimas hepáticas obtenidas del estudio NHANES-III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*). En uno de ellos se estudió una población de 15 676 individuos. Se definieron enzimas hepáticas alteradas cuando el nivel de AST era > 40 UI/l en los hombres y de 31 UI/l en las mujeres y la ALT 37 UI/l y 31 UI/l, respectivamente. Se excluyeron del estudio los sujetos con una saturación de la capacidad total de fijación de hierro (TIBC) > 50% y los hombres que bebían más de dos unidades al día y mujeres que bebían más de una unidad al día. La prevalencia de EHGNA en este estudio fue del 5.4%.¹² En un segundo estudio, cuando a los anteriores criterios se añadió la GGT > 30 UI/l, la prevalencia de EHGNA se elevó al 24%.¹³ En el tercer estudio basado en los datos de NHANES III, se seleccionó la población con ALT sérica superior a 43 UI/l, una vez excluidas otras etiologías, y la prevalencia de EHGNA fue del 3%.¹⁴

En la actualidad, se han reevaluado las cifras de ALT y se consideran como valores normales aquellos ≤ 19 UI en mujeres y ≤ 30 UI/l en hombres,²⁴ lo que elevaría la prevalencia de EHGNA en los Estados Unidos a 12.4% en los hombres y a 13.9% en las mujeres.¹⁴ En un estudio de más de 776 necropsias de personas fallecidas en accidentes aéreos, Ground encontró un 15.6% de esteatosis hepática, aunque se desconocía el consumo de alcohol en esta población.¹¹ Un estudio reciente realizado en Grecia reveló la existencia de esteatosis y EHNA en un 30% y un 40% de las 600 autopsias realizadas en fallecimientos por cardiopatía isquémica y accidentes de tránsito luego de excluir otras causas de enfermedad hepática.²⁵ Los estudios poblacionales realizados en distintas áreas geográficas y que utilizaron ecografía hepática, indican una prevalencia en sujetos delgados del 16%, y en obesos, del 76%.^{15,20,26} Además de ser más prevalente en pacientes obesos, la EHGNA está presente en el 50% de las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), en el 100% de los pacientes con obesidad mórbida,^{15,27,28} y en el 80% de los pacientes con índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 kg/m².^{29,30} Los factores de riesgo en pacientes no obesos y no diabéticos son la glucemia basal alterada, la hipertrigliceridemia, la hiperuricemia, la obesidad central, la hipertensión arterial y la dislipidemia.^{5,31-40} Además, los países asiáticos son los que presentan un mayor porcentaje de EHGNA en la población no obesa.⁴¹

Los datos obtenidos del estudio Dionysos-2, realizado en el norte de Italia y diseñado para conocer la incidencia, prevalencia e historia natural de hepatopatías crónicas en la población general, aportan una valiosa información que por razones obvias puede ser extrapolable a nuestro medio.¹⁶ En esta fase de la investigación se estudiaron 3329 sujetos, y se encontró que el 15% tenía algún tipo de hepatopatía, definida como niveles de ALT séricos > 30 UI/l, GGT > 35 UI/l o la positividad de HBsAg o anti-VHC séricos. Una vez excluidos los sujetos con hígado graso ecográfico de todas las etiologías, incluyendo alcohol y los pacientes HBsAg y anti-VHC positivos, la prevalencia de EHGNA fue similar en grupos con sospecha de hepatopatía y sin ella (25% frente a 20%; $p = 0.25$).¹⁴ Un dato interesante del estudio es que aunque la EHGNA y el síndrome metabólico aumentan con la edad, la edad igual o mayor de 66 años fue un predictor de hígado normal o de enfermedad hepática alcohólica, la EHGNA es significativamente más baja en esta franja etaria. Los autores concluyen que la edad es protectora para la EHGNA. Este estudio presenta una limitación importante y es que el diagnóstico ecográfico de EHGNA puede no ser representativo, al no detectarse esteatosis inferiores al 33% de los hepatocitos.

En un segundo estudio poblacional realizado en el sur de Italia, una vez excluidas las hepatopatías virales, se encontró hipertransaminasemia en el 12.7% de la población, de la que en un 24% no se halló la causa y, de ese porcentaje, un 63% presentaba hipercogenidad hepática compatible con esteatosis hepática. Estas cifras implican una prevalencia de esteatosis de tan sólo el 3%, estimada mediante la elevación respectiva de ALT, AST o GGT por encima de 50, 40 y 60 UI/l.¹⁷ Esta prevalencia es inferior a la del estudio Dionysos-2, probablemente porque la cifra de ALT elevada se consideró como 50 UI/l en lugar de 43 UI/l.

En el estudio Dionysos-2, cuando se compararon 324 sujetos con sospecha de hepatopatía con un grupo de 335 participantes seleccionados aleatoriamente de la misma cohorte sin hepatopatía, apareados por edad y sexo, se encontró que la AST, la ALT, la GGT, el peso, el IMC, el perímetro abdominal (PA), la glucemia, la insulinemia, el índice HOMA (que estima la resistencia a la insulina) y el colesterol sérico fueron más altos en el primer grupo. Una vez agrupados los 135 sujetos con EHGNA, se observó, mediante análisis multivariado, que presentaban mayor IMC, presión arterial sistólica, glucemia basal alterada ≥ 110 mg/dl, hipertrigliceridemia ≥ 150 mg/dl e hiperinsulinemia y su frecuencia era mayor en el grupo de edad de 45 a 56 años.¹⁶ En la inmensa mayoría de los estudios, la asociación más consistente para la aparición de EHNA es la presencia del síndrome metabólico, en especial la obesidad central, independientemente del IMC³¹⁻⁴⁰ (Tabla 2).

Tabla 2. Afección más frecuentemente asociada con la EHGNA.^{31-33,53}

Entidad	Prevalencia en pacientes con EHGNA
Obesidad	30%-98%
Hiper glucemia	21%-60%
Sobrecarga férrica	58%
DBT2	21%-69.5%

Aunque la prevalencia de EHGNA es mayor en la cuarta y la quinta décadas de la vida,^{3,16,40,42} el aumento incesante de la prevalencia de obesidad en la mayoría de los países desarrollados en las últimas tres décadas^{43,44} se refleja en la presencia de todo el espectro de esta enfermedad en la edad pediátrica.⁴⁵ Dado que la obesidad es el factor de riesgo más frecuente de EHGNA, es esperable un incremento sustancial de la prevalencia de esta afección en los niños. Esta estimación se ha corroborado mediante estudios en la población pediátrica, que demuestran una prevalencia alta de EHGNA en ese grupo etario.⁴⁶⁻⁴⁸ La historia natural de la EHGNA pediátrica es desconocida, pero es muy probable que tenga un impacto significativo en la salud pública en los próximos años.

Aunque los estudios iniciales describían una mayor prevalencia de EHGNA en mujeres,² la mayoría de los estudios no encuentran preponderancia de sexo.^{33,42} Los datos del estudio NHANES III¹⁴ muestran que la elevación de la ALT sérica, una vez ajustada por obesidad, distribución de la grasa corporal y factores metabólicos y demográficos, es mayor en la población estadounidense de origen mexicano, en comparación con los caucásicos no hispanos y afroamericanos. Estas observaciones se han confirmado en otros estudios, los que a pesar del aumento de la prevalencia de la obesidad en todos los grupos étnicos de la población estadounidense,⁴⁹ demuestran una mayor prevalencia en mexicano-estadounidenses y menor en afroamericanos.⁵⁰⁻⁵² Mediante estudios retrospectivos de registros hematológicos se ha observado una menor incidencia de EHGNA (2% de cirrosis criptogénica y 0.6% de EHNA) en afroamericanos, en comparación con su representación relativa en la población de los Estados Unidos.⁵⁰ Los estudios poblacionales muestran un predominio en el sexo femenino de dos veces en la población caucásica no

hispana,¹⁸ y de tres veces y media en la población masculina asiática con respecto al sexo femenino.⁵² Esta variación racial y de sexo refleja, probablemente, la distinta susceptibilidad genética a la aparición de adiposidad visceral.

Recientemente se estudió la prevalencia de EHGNA en 2839 pacientes diabéticos ambulatorios y resultó ser del 69.5%, con un incremento con la edad y con una asociación significativamente elevada con enfermedad coronaria y cerebrovascular.⁵³

Estudios de prevalencia en poblaciones seleccionadas

Estudios de salud laboral

En una investigación de salud laboral llevado a cabo en los Estados Unidos, en 2294 ejecutivos, una vez excluidos los que reconocían beber más de tres unidades al día, el 14.9% tenía valores anormales de transaminasas. El análisis de regresión logística identificó la edad < 60 años, el sexo masculino, el IMC y los triglicéridos séricos como factores de riesgo.⁵⁴

Estudios de pacientes remitidos para cirugía bariátrica

Los pacientes con indicación de cirugía bariátrica son los que tienen un IMC > 40 kg/m² o > 5 kg/m² con alguna comorbilidad significativa como la DBT2. En la mayoría de las series predomina el sexo femenino y la edad alrededor de los 45 años. La prevalencia de EHGNA se halla entre el 84% y el 96%; la de EHNA, entre el 25% y el 55%, y la de fibrosis en puentes o cirrosis es del 2% al 12%.⁵⁵⁻⁵⁹

Estudios de donantes vivos de hígado

En esta población, la presencia de esteatosis significativa (más del 30% de los hepatocitos), basada en estudios de biopsia preoperatorios o intraoperatorios, varía entre el 5% y el 41%.⁶⁰⁻⁶³ Un estudio llevado a cabo en Corea, en el que realizaron biopsias hepáticas a 589 potenciales donantes de forma consecutiva reveló una prevalencia de EHGNA del 51%.⁶⁴

Tendencia en la prevalencia de EHGNA

Se asume que la prevalencia de la EHGNA ha aumentado en los últimos años en paralelo con el aumento de la prevalencia de obesidad y DBT2.⁶⁵ Sin embargo, existen pocos datos sobre esta tendencia, y la inmensa mayoría proviene de estudios transversales realizados en distintos períodos. Por ejemplo, de los estudios ecográficos como parte de un chequeo de salud realizado en Japón, con 39 151 participantes, la incidencia de hígado hiperecogénico pasó del 12.6% en 1989 al 28.4% en el año 2000, y el incremento en el IMC fue el factor más estrechamente asociado con el hígado graso.⁶⁶ Recientemente se publicó una revisión sistemática sobre la epidemiología y la historia natural de la EHGNA y la EHNA que confirma que esta enfermedad es la causa más frecuente de hipertransaminasemia y que su prevalencia e impacto se han incrementado en los últimos años y continuarán haciéndolo, por lo que podría convertirse en la causa más frecuente de enfermedad hepática avanzada en las próximas décadas.⁶⁷

Progresión de hígado graso a EHNA. ¿Factores genéticos o ambientales?

Algunos estudios muestran que los pacientes con EHNA ingieren más grasas saturadas, menos grasas insaturadas

y menos vitaminas antioxidantes que los sujetos de un grupo control de la misma edad, IMC y sexo, y manifiestan una menor sensibilidad a la insulina en el grupo que ingería mayor cantidad de grasas saturadas.⁶⁸ En otro estudio con 74 pacientes con obesidad mórbida remitidos para cirugía bariátrica, los individuos con EHNA ingerían más carbohidratos, pero su aparición no se relacionaba con la cantidad de calorías.⁶⁹

La agregación familiar es importante, y hasta un 18% de los pacientes con EHNA comparten un familiar de primer grado con la misma afección.⁷⁰ Existe además una asociación entre la hipobetalipoproteinemia familiar y algunas formas de lipodistrofia familiar y resistencia a la insulina y el hígado graso.⁷¹⁻⁷³ Estas observaciones sugieren que, además de factores ambientales y de estilo de vida, existen factores genéticos que contribuyen a la aparición de EHNA.

Huang y colegas encontraron que la helicasa DDX5, una enzima asociada con la fibrosis, estaba vinculada con un mayor riesgo de EHNA. Por el contrario, la presencia de determinados polimorfismos del promotor del gen *MTP* (*microsomal triglycerides transfer protein*), que desempeña un papel importante en la exportación hepática de triglicéridos en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), confiere un papel protector.⁷⁴ En otro ensayo se demostró que los productos finales de glucación avanzada (PFGA) que tienen lugar en la hiperglucemia mal controlada, y que pueden tener un papel patogénico en la angiopatía y resistencia a la insulina de estos pacientes, activan las células hepáticas estrelladas para producir fibrosis.⁷⁵ Hyogo y colaboradores⁷⁶ encontraron que los PFGA estaban aumentados en la EHNA y se depositaban en la vecindad de las áreas portales y pericelulares. Estos hallazgos persistieron independientemente del estadio y del patrón de intolerancia a la glucosa de los pacientes. Estos PFGA pueden activar las células estrelladas hepáticas mediante la estimulación de citoquinas proinflamatorias al ser capaces de generar especies reactivas de oxígeno. Esta activación se puede prevenir con antioxidantes.⁷⁷ En otro estudio, los investigadores encontraron que la enzima MnSOD (manganeso superóxido dismutasa), el gen *Ala16Val* y los polimorfismos G del factor de necrosis tumoral alfa, determinaban parcialmente la susceptibilidad a la EHNA, probablemente a través de estrés oxidativo e inflamación. En otra investigación realizado con pacientes con obesidad mórbida, los polimorfismos que confieren más producción de angiotensinógeno y de factor de crecimiento transformante beta se asociaron significativamente con fibrosis hepática.⁵⁶

En la era de la genómica es importante mencionar la reciente evidencia de la conexión entre el genotipo y la epidemiología de la EHGNA. El factor genético más importante en esta enfermedad es el alelo 1148M del gen *PNPLA3* que codifica la adiponutrina, y que es más frecuente en la población hispana.⁷⁸

La asociación entre EHGNA y hierro continúa debatiéndose. Se ha descrito una sobrecarga hepática de hierro asociada con resistencia a la insulina.⁷⁹ En adipocitos en cultivo, la insulina aumenta la captación de hierro,⁸⁰ y en cultivos de hepatoblastoma, el hierro disminuye la transcripción, expresión y afinidad de los receptores celulares de insulina.⁸¹ Algunos trabajos no han encontrado correlación entre el contenido hepático o el índice hepático de hierro y el grado de fibrosis ni de inflamación hepática.⁸²⁻⁸⁶ Sin embargo, otros estudios han encontrado una sobrecarga férrica entre el 22% y el 62% de los casos,^{10,85}

y se publicaron algunas series de casos y casos clínicos en que la EHNA ha mejorado bioquímicamente e histológicamente con la depleción de hierro mediante flebotomías.⁸⁶⁻⁸⁸ Jayaraman y su grupo estudiaron 139 pacientes con sobrepeso y encontraron que, por cada 10% de incremento de la saturación de transferrina, el nivel medio de ALT se incrementaba un 12%, y que en individuos con anemia existía menos esteatosis hepática y la ALT media era menor.⁸⁹ Aunque la controversia continúa, los datos disponibles indican que el hierro sérico o la ferritina pueden estar aumentados en estos pacientes, pero en la inmensa mayoría no existe evidencia de sobrecarga férrica.⁹⁰

Recientemente se ha publicado un estudio que sugiere que la ferritina sérica > 1.5 VN es un factor predictivo independiente de gravedad histológica y fibrosis avanzada en pacientes con EHNA, tras analizar los datos clínicos, histológicos, antropométricos, demográficos y valores de laboratorio en 628 pacientes con EHGNA demostrada mediante biopsia hepática.⁹¹

Historia natural

La presencia de EHNA es un factor de riesgo de cirrosis. Sin embargo, se desconoce con qué frecuencia y en qué período aparece en estos pacientes. Asimismo, se desconoce cuántos enfermos con hígado graso simple evolucionarán a EHNA. En un estudio de 300 necropsias no seleccionadas, se encontró esteatosis en el 36% de los pacientes delgados y en el 72% de los obesos, con cifras de EHNA de 2.7% y 18.5%, respectivamente.⁹² Sin embargo, en estas cifras puede existir un sesgo por el adelgazamiento rápido preterminal y la administración de dextrosa por vía intravenosa durante el ingreso. La frecuencia de EHNA en la EHGNA varía entre el 2%-5%^{7,9} y el 20%-30%.⁹³

Los estudios sobre la historia natural de la EHGNA sugieren que la mayoría de los pacientes no evolucionarán a cirrosis, aunque el período de seguimiento es corto y no existen estudios longitudinales^{3,42,93-96} (Tabla 3). Los factores de riesgo para la progresión de esteatosis a esteatohepatitis y fibrosis son la edad, la presencia de DBT2 y la obesidad.^{85,93} Ratzu y colegas encontraron resultados ligeramente diferentes con un IMC ≥ 28 kg/m², edad ≥ 50 años, ALT superior a dos veces el valor normal y triglicéridos ≥ 160 mg% como predictores de fibrosis septal.⁹⁵ Sin embargo, estos estudios son retrospectivos, incluyen un escaso número de pacientes y tienen un período de seguimiento corto, considerando que la aparición de la cirrosis puede llevar décadas.

Tabla 3. Porcentaje de cirrosis y período de seguimiento en pacientes con EHGNA.

Autor (ref)	Pacientes	Seguimiento	Porcentaje de cirrosis
Lee (96)	39	3.5 años	15%
Powell (3)	42	4.5 años	7%
Bacon (33)	33	No	15%
Teli (42)	40	11 años	0
Matteoni (94)	132	No	4%-26%

Una vez se produce la cirrosis, desaparece la esteatosis y la actividad inflamatoria. Esta cirrosis inactiva es un hallazgo frecuente en la denominada cirrosis criptogénica. La mayoría de los pacientes con cirrosis criptogénica tienen síndrome metabólico, y cuando patólogos interesados en la EHNA examinan hígados explantados con cirrosis

criptogénica, encuentran la mayoría de las veces rasgos de EHNA.^{96,97} En un estudio con 98 pacientes derivados a un hospital terciario, con un seguimiento medio de 8.3 años, se encontró que la cirrosis, la mortalidad global y la mortalidad atribuible a hepatopatía fueron del 15%, 36% y 7%, respectivamente,⁹³ si bien la aplicación de estas cifras a la población general es muy arriesgada. En otro estudio de cohorte poblacional reciente, Adams y colaboradores⁹⁸ incluyeron 435 pacientes con EHGNA del condado de Olmsted, Minnesota, y el seguimiento alcanzó 23.5 años. La supervivencia fue más baja que la de la población general de Minnesota ajustada por edad y sexo (razón de mortalidad estandarizada 1.34; intervalo de confianza del 95%: 1.01 a 1.76; $p = 0.03$). La incidencia de cirrosis, mortalidad global y mortalidad asociada con hepatopatía fue del 5%, 12.6% y 1.7%, respectivamente. Estas cifras son 3 a 6 veces más bajas que las que se encontraron en el estudio de Matteoni.⁹³ La hepatopatía fue la tercera causa de muerte en este último trabajo, en comparación con la décimo tercera en el estudio de Minnesota.⁹⁸ En este estudio, la presencia de diabetes mellitus, la edad y la presencia de cirrosis fueron factores de peor pronóstico. Estos datos sugieren que un control más estricto de la diabetes pudiera aportar beneficio en términos de supervivencia en estos pacientes. En un estudio retrospectivo de cohorte, se analizaron 132 biopsias de pacientes con EHGNA y se clasificaron las muestras de 1 a 4 según la ausencia o presencia de inflamación lobulillar, necrosis hepatocelular, hialina de Mallory y fibrosis (Tabla 4). Cuando se agruparon los pacientes de los grupos 1 y 2 y se compararon con los grupos 3 y 4, se encontró que a los diez años de seguimiento medio, el 3.4% de los grupos 1 y 2 habían evolucionado a cirrosis, frente al 24.7% de los grupos 3 y 4 ($p < 0.0001$)⁹³ (Tabla 5). Además, la mortalidad atribuible a hepatopatía

fue del 5.6% y del 30.8%, respectivamente ($p = 0.06$). En los obesos mórbidos únicamente la fibrosis predice la aparición de cirrosis.⁵⁶

Una vez aparece la cirrosis, el pronóstico es malo y debe hacerse seguimiento para la detección temprana del hepatocarcinoma.⁹⁹ Sin embargo, los datos relacionados con el pronóstico de cirrosis secundaria a EHNA son escasos, basados en estudios retrospectivos y probablemente sesgados por la mortalidad de origen cardiovascular y la diabetes en el síndrome metabólico. Los datos disponibles sugieren que el pronóstico es algo mejor que en el caso de la hepatitis C,¹⁰⁰ y aunque la mortalidad global no es diferente de la del resto de la población, la mortalidad atribuible a hepatopatía es significativamente mayor en estos pacientes.⁹⁵

Recientemente se publicaron los datos de un estudio prospectivo multicéntrico en el que se comparó la morbimortalidad de una cohorte de 247 pacientes con EHGNA frente a una cohorte de 264 pacientes con hepatopatía crónica por VHC, ambas con fibrosis avanzada o cirrosis. Durante una media de seguimiento de 85.6 meses en la cohorte de EHGNA y de 74.9 meses en la cohorte con infección por VHC, la incidencia de complicaciones hepáticas fue significativamente inferior en el grupo de EHGNA, incluyendo la aparición de carcinoma hepatocelular, aunque no se demostraron diferencias en la mortalidad global y los eventos cardiovasculares entre ambos grupos, tras ajustar las diferencias por edad y sexo.¹⁰¹

Recidiva postrasplante de la EHNA

La cirrosis criptogénica representa entre el 3% y el 10% de todas las causas de trasplante hepático.^{102,103} Aunque desde finales de la década de 1990 se han descrito recidivas de la EHNA postrasplante,¹⁰³ recientemente se ha comunicado recurrencia de esteatosis, EHNA y cirrosis en el 60%, el 33% y el 12.5%, respectivamente.¹⁰⁴

Hepatocarcinoma

El riesgo de hepatocarcinoma está aumentado significativamente en los pacientes con DBT2 y obesidad,¹⁰⁵⁻¹¹² y se ha identificado la EHGNA como un factor de riesgo de cirrosis y de hepatocarcinoma.^{113,114} Sin embargo, hasta la fecha se desconoce qué factores confieren un mayor riesgo a estos pacientes. La cirrosis criptogénica es la tercera causa de trasplante hepático, luego de la hepatitis C y la cirrosis alcohólica; en un estudio se encontró hepatocarcinoma en el 1.7% de los casos de cirrosis criptogénica, en comparación con el 4.1% y el 2.7% de las cirrosis por VHC y alcohol, respectivamente.¹¹⁵

Tabla 4. Clasificación histopatológica de la EHGNA (adaptado de la ref 93).

Tipo	Definición
1	Hígado graso simple
2	Esteatosis e inflamación lobulillar
3	Esteatosis y abalonamiento hepatocitario ("ballooning")
4	Esteatosis, abalonamiento hepatocitario e hialina de Mallory o fibrosis

Tabla 5. Historia natural de la EHGNA según el grado histológico.⁹³

	Tipo I+II	Tipo III+IV	p
Cirrosis	3.4%	24.7%	< 0.0001
Supervivencia a 5 años	75.6%	70.9%	0.12
Mortalidad por causa hepática	5.6%	30.8%	0.06

Lista de abreviaturas y siglas

EHGNA, enfermedad hepática grasa no alcohólica; EHNA, esteatohepatitis no alcohólica; VHC, hepatitis crónica por virus C; VHB, hepatitis crónica por virus B; ALT, alanino aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; GGT, gamma glutamil transpeptidasa; TAC, tomografía axial computarizada; RMN, resonancia magnética nuclear; ERMN, espectroscopia de resonancia magnética nuclear; NHANES-III, *Third National Health and Nutrition Examination Survey*; DBT2, diabetes mellitus tipo 2; IMC, índice de masa corporal; PA, perímetro abdominal; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad; PFGA, productos finales de glucación avanzada.

Cómo citar este artículo

Alonso López S, Fernández Rodríguez CM, Gutiérrez García ML. Epidemiología, etiología y factores de riesgo de enfermedad hepática grasa no alcohólica. *Medicina para y por Residentes* 6(4):8-14, Oct 2018.

How to cite this article

Alonso López S, Fernández Rodríguez CM, Gutiérrez García ML. *Risk factors for non-alcoholic fatty liver disease. Medicina para y por Residentes* 6(4):8-14, Oct 2018.

Autoevaluación del artículo

La enfermedad hepática grasa no alcohólica se considera como la manifestación hepática del síndrome metabólico. La presencia de tres o más componentes define la presencia de este síndrome que incluye hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, con glucemia basal alterada o sin ella, obesidad central, hipertensión arterial, dislipemia e hiperuricemia.

¿Cuál de las siguientes opciones acerca de la enfermedad hepática grasa no alcohólica es correcta?

A, Para su diagnóstico se requiere la demostración de esteatosis macrovacuolar hepatocitaria en ausencia de ingesta significativa de alcohol; B, Incluye la esteatosis hepática macrovacuolar simple; C, Es la principal causa de hepatopatía crónica en la población general; D, Aumenta con la edad; E, Todas son ciertas.

Verifique su respuesta en: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/129017

Conexiones temáticas

Los informes de *Medicina para y por Residentes* se conectan de manera estricta (i) o amplía (▶) con diversas especialidades.



Comentario

Factores de riesgo de enfermedad hepática grasa no alcohólica

Federico Yañez

Médico, Clínica de Cuyo, Ciudad de Mendoza, Argentina

Rosario Quiroga

Médico, Clínica de Cuyo, Ciudad de Mendoza, Argentina

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) se caracteriza por acumulación excesiva de grasa hepática, que se asocia con resistencia a la insulina, y se define por la presencia de esteatosis en más del 5% de los hepatocitos, según lo indicado por la histología o por una porción de grasa de densidad protónica > 5.6%, según lo indicado por espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) protónica o por RMN selectiva de grasa/agua cuantitativa. Se incluyen en la EHGNA dos trastornos anatomopatológicamente diferentes: hígado graso no alcohólico (HGNA) y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)

En su diagnóstico se exige descartar tanto las causas secundarias (hepatitis virales, metabólicas, etc.) como el consumo diario de alcohol > 30 g en los varones y > 20 g en las mujeres. El diagnóstico definitivo se realiza mediante biopsia hepática. Entre los factores de riesgo indicados para esta enfermedad se mencionan, como factores de alto riesgo, la edad > 50 años, la presencia de diabetes tipo 2 (DBT2) y el síndrome metabólico (SM), definido por las siguientes características: alteración de la glucemia en ayunas o DBT2, hipertrigliceridemia, niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad, aumento del perímetro de cintura.

En las guías de práctica clínica se sugiere que, en todos los individuos con esteatosis, debe realizarse un examen de detección sistemática para identificar la presencia de las manifestaciones del SM, con independencia de los

valores de las enzimas hepáticas. En lo que respecta a la patogenia de la enfermedad, se mencionan también los estilos de vida poco saludables, que desempeñan un papel fundamental en la aparición y la progresión de la EHGNA. La evaluación de los hábitos alimentarios y de la actividad física es parte integral de los exámenes completos de detección sistemática de la EHGNA. A su vez, la presencia de esteatosis predice la aparición futura de DBT2, eventos cardiovasculares e hipertensión arterial. En la evaluación de la enfermedad es crucial diagnosticar si hay EHNA, ya que esto indica aumento del riesgo de progresión a la fibrosis, cirrosis y, posiblemente, comorbilidades hepáticas (HCC). Por otro lado, el seguimiento es obligado en la obesidad, que constituye el principal fenotipo y estado de riesgo para la EHGNA, motivada por la insulinoresistencia, y aumenta también el riesgo de enfermedad avanzada.

Los estudios mencionados en el artículo, aportan información importante acerca de la enfermedad, aunque en muchos de ellos no se puede valorar, todavía, el total impacto de esta afección ya que se necesitan investigaciones de muchos años para ello. Sin embargo, se sospecha que aproximadamente en 50 años, la primera y principal causa de trasplante hepático será la cirrosis criptogénica, evolución de una EHGNA.

Como conclusión, es crucial en estos pacientes detectar los principales factores de riesgo de la enfermedad con el fin de poder retrasar o evitar su progresión, con modificaciones del estilo de vida y, en un futuro quizás, intervenciones farmacológicas definidas para determinados pacientes en los que solo el cambio del estilo de vida no es suficiente para evitar esta entidad.

Bibliografía

1. Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol* 40 (Suppl 1):S5-S10, 2006.
2. Ludwig J, Viaggiato TR, McGill DB, Ott BJ. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 55:434-438, 1980.
3. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 11:74-80, 1990.
4. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 24:3-20, 2004.
5. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, Forlani G, Melchionda N. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 107:450-455, 1999.
6. National Institutes of Health. Third report of the National Cholesterol Education Program expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). NIH publication. 1-3670, 2001.
7. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 21:17-26, 2001.
8. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 37:1202-1219, 2003.
9. McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 34:255-262, 2002.
10. Hilden M, Christoffersen P, Juhl E, Dalgaard JB. Liver histology in a 'normal' population-examinations of 503 consecutive fatal traffic casualties. *Scand J Gastroenterol* 12:593-597, 1977.
11. Ground KE. Liver pathology in aircrew. *Aviat Space Environ Med* 53:14-18, 1982.
12. Clark, JE, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease: The most common cause of abnormal liver enzymes in the US population. *Gastroenterology* 120 (Suppl 1):A65, 2001.
13. Clark, JE, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 122:1649-1657, 2002.
14. Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 124:71-79, 2003.
15. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, Cristanini G, Tiribelli C. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 132:112-117, 2000.
16. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the DIONYSOS nutrition and liver study. *Hepatology* 42:44-52, 2005.
17. Pendino GM, Mariano A, Surace P, Caserta CA, Fiorrillo MT, Amante A, et al. Prevalence and etiology of altered liver tests: a population-based survey in a Mediterranean town. *Hepatology* 41:1151-1159, 2005.
18. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 40:1387-1395, 2004.
19. El-Hassan AY, Ibrahim EM, Al-Mulhim FA, Nabhan AA, Chammam MY. Fatty infiltration of the liver: analysis of prevalence, radiological and clinical features and influence on patient management. *Br J Radiol* 65:774-8, 1992.
20. Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Tani S, Goto M. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan. *Jpn J Med* 27:142-149, 1988.
21. Araujo LM, DeOliveira DA, Nunes DS. Liver and biliary ultrasonography in diabetic and non-diabetic obese women. *Diabetes Metab* 24:458-462, 1998.
22. Caballeria L, Pera G, Auladell MA, Torán P, Muñoz L, Miranda D, et al. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 22:24-32, 2010.
23. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Int Med* 137:1-10, 2002.
24. Lonardo A, Bellini M, Tartoni P, Tondelli E. The bright liver syndrome: prevalence and determinants of a 'bright' liver echo pattern. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 29:351-356, 1997.
25. Zois CD, Baltayiannis GH, Bekiari A, Goussia A, Karayiannis P, Doukas M, et al. Steatosis and steatohepatitis in postmortem material from Northwestern Greece. *World J Gastroenterol* 16:3944-9, 2010.
26. Hasan I, Gani RA, Machmud R, et al. Prevalence and risk factors for nonalcoholic fatty liver in Indonesia. *J Gastroenterol Hepatol* 17 (Suppl):S154, 2002.
27. Gupte P, Amarapurkar D, Agal S, Bajjal R, Kulsrestha P, Pramanik S, Patel N, et al. Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus. *Gastroenterol Hepatol* 19:854-858, 2004.
28. Del Gaudio A, Boschi L, Del Gaudio GA, Mastrangelo L, Munari D. Liver damage in obese patients. *Obese Surg* 12:802-804, 2002.
29. Andersen T, Gluud C. Liver morphology in morbid obesity: a literature study. *Int J Obes* 8:97-106, 1984.
30. Lyznicki JM, Young DC, Riggs JA, Davis RM. Obesity: assessment and management in primary care. *Am Fam Physician* 63:2185-2196, 2001.
31. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 12:1106-1110, 1990.
32. Silverman JF, O'Brien KF, Long S, Leggett N, Khanzian PG, Pories WJ, et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am J Gastro* 85:1349-1355, 1990.
33. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 107:1103-1109, 1994.
34. Kim HJ, Kim HJ, Lee KE, Kim DJ, Kim SK, Ahn CW, et al. Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults. *Arch Intern Med* 164:2169-2175, 2004.
35. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, et al. NASH and insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 35:373-379, 2002.
36. Omagari K, Kadokawa Y, Masuda J, Egawa I, Sawa T, Hazama H, et al. Fatty liver in non-alcoholic non-overweight Japanese adults: incidence and clinical characteristics. *J Gastroenterol Hepatol* 17:1098-1105, 2002.
37. Kral JG, Schaffner F, Pierson RN Jr, Wang J. Body fat topography as an independent predictor of fatty liver. *Metabolism* 42:548-551, 1993.
38. Thomas EL, Hamilton G, Patel N, O'Dwyer R, Doré CJ, Goldin RD, et al. Hepatic triglyceride content and its relation to body adiposity: a magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy study. *Gut* 54:122-127, 2005.
39. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 37:917-23, 2003.
40. Bahcecioglu IH, Koruk M, Yilmaz O, Bolukbas C, Bolukbas F, Tuncer I, et al. Demographic and clinicopathological characteristics of nonalcoholic fatty liver disease in the East-Southeastern Anatolia regions in Turkey. *Med Princ Pract* 15:62-68, 2006.
41. Das K, Das K, Mukherjee PS, Ghosh A, Ghosh S, Mridha AR, et al. Nonobese population in a developing country has a high prevalence of nonalcoholic fatty liver and significant liver disease. *Hepatology* 51:1593-602, 2010.
42. Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 22:1714-1719, 1995.
43. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 288:1723-1727, 2002.
44. Fernández Rodríguez CM, Alonso López S, López Serrano P. Síndrome metabólico y progresión de la lesión hepática en la infección por el virus de la hepatitis C y el hígado graso no alcohólico. *Gastro Hepatol* 29(Suppl 1):9-14, 2006.
45. Baldrige AD, Perez-Atayde AR, Graeme-Cook F, Higgins L, Lavine JE. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *J Pediatr* 127:700-704, 1995.
46. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 40:2002-2009, 1995.
47. Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 30:48-53, 2000.
48. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, Iannucci MP, Saviano MC, Brunetti F, et al. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 42:1428-1432, 1997.
49. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22:39-47, 1998.
50. Caldwell SH, Harris DM, Patrie JT, Hespeneide EE. Is NASH underdiagnosed among African Americans? *Am J Gastroenterol* 97:1496-1500, 2002.
51. Ruhl CE, Everhart JE. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver. *Clin Liver Dis* 8:501-519, 2004.
52. Weston SR, Leyden W, Murphy R Bass NM, Bell BP, Manos MM, et al. Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in persons with newly diagnosed chronic liver disease. *Hepatology* 41:372-379, 2005.
53. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 30:1212-8, 2007.
54. Patt CH, Yoo HY, Dibadij K, Flynn J, Thuluvath PJ. Prevalence of transaminase abnormalities in asymptomatic, healthy subjects participating in an executive health-screening program. *Dig Dis Sci* 48:797-801, 2003.
55. Crespo J, Fernández-Gil P, Hernandez-Guerra M, Cayón A, Mayoraga M, Dominguez-Diez A, et al. Are there predictive factors of severe liver fibrosis in morbidly obese patients with non-alcoholic steatohepatitis? *Obese Surg* 11:254-257, 2001.
56. Dixon JB, Bhathal PS, Jonsson RS, Dixon AF, Powell EE, O'Brien PE. Pro-fibrotic polymorphisms predictive of advanced liver fibrosis in severely obese. *J Hepatol* 39:967-971, 2003.
57. Gholam PM, Kotler DP, Flancbaum LJ. Liver pathology in morbidly obese patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obese Surg* 12:49-51, 2002.
58. Poniachik J, Mancilla C, Contreras J, Csendes A, Smok G, Cavada G, et al. Obesidad: factores de riesgo para esteatohepatitis. *Rev Med Chil* 130:731-736, 2002.
59. Beyer C, Kowdley KV, Larson A, Edmonson P, Dellinger EP, Flum DR. Prevalence and predictors of asymptomatic liver disease in patients undergoing gastric bypass surgery. *Arch Surg* 138:1240-1244, 2003.
60. Ryan CK, Johnson LA, Germin BI, Marcos A. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. *Liver Transpl* 8:1114-1122, 2002.
61. Garcia Ureña MA, Colina Ruiz-Delgado F, Moreno GE, Jiménez Romero C, García García I, Loinzaz Seguro C, et al. Hepatic steatosis in liver transplant donors: common feature of donor population? *World J Surg* 22:837-844, 1998.
62. Marcos A, Fisher RA, Ham JM, Olzinski AT, Shiffman ML, Sanyal AJ, et al. Selection and outcome of living donors for adult to adult right lobe transplantation. *Transplantation* 69:2410-2415, 2000.
63. Soejima Y, Shimada M, Suehiro T, Kishikawa K, Yoshizumi T, Hashimoto K, Minagawa R. Use of steatotic graft in living-donor liver transplantation. *Transplantation* 76:344-348, 2003.
64. Lee JY, Kim KM, Lee SG, Yu E, Lim YS, Lee HC, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. *J Hepatol* 47(2):239-44, 2007.
65. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289:76-79.
66. Kojima S, Watanabe N, Numata M, Ogawa T, Matsuzaki S. Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: analysis of clinical background. *J Gastroenterol* 38:954-961, 2003.
67. Vernon K, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 34:274-85, 2011.
68. Solga S, Alkhrainis AR, Clark JM, Torbenson M, Greenwald A, Diehl AM, et al. Dietary composition and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 49:1578-1583, 2004.
69. Musso G, Gambino R, De Micheli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 37:909-916, 2003.

B - Relación de la gravedad de la preeclampsia con el estado oxidativo

Analysis of the oxidative stress with the severity of the preeclampsia

Leonel García Benavides

Coordinador del Programa de Maestría y Doctorado en Investigación Clínica, CUCS, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México

Acceda a este artículo en siicsalud

www.siicsalud.com/dato/experto.php/150111

Enviar correspondencia a: Leonel García Benavides, CUCS, Universidad de Guadalajara, 44340, Guadalajara, México
drleonelgb@hotmail.com



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

Resumen

Introducción: La preeclampsia es la causa principal de morbilidad y mortalidad materna y perinatal, y es la primera causa de admisión obstétrica en la unidad de cuidados intensivos. Varios trabajos asocian el estrés oxidativo con la etiopatogenia de la preeclampsia, pero existen pocas evidencias que lo relacionen con la gravedad y la aparición de complicaciones. **Objetivo:** Relacionar la capacidad antioxidante total (CAT) y los niveles de malondialdehído en plasma con la gravedad de la preeclampsia. **Materiales y métodos:** Se diseñó un estudio observacional, transversal y comparativo que incluyó 56 pacientes distribuidas en dos grupos, 28 mujeres con preeclampsia, de las cuales 14 presentaban preeclampsia moderada, y 14 con preeclampsia grave, y 28 mujeres normotensas con un embarazo de más de 28 semanas como control. Se determinaron los niveles plasmáticos de capacidad antioxidante total y niveles de malondialdehído por ELISA, dando seguimiento a las pacientes para valorar el desenlace. **Resultados:** En los embarazos sin hipertensión, los valores de la CAT plasmática fueron de 2679 ± 2014 mEq/l y se redujeron en las pacientes con preeclampsia. Sin embargo, el mayor impacto se presentó en las mujeres con preeclampsia grave ($p < 0.05$), sin diferencias significativas en los niveles de malondialdehído entre los grupos. **Conclusiones:** Las mujeres con preeclampsia grave presentan una reducción marcada en la capacidad antioxidante total plasmática.

Palabras clave: síndrome hipertensivo del embarazo, preeclampsia, capacidad antioxidante total, estrés oxidativo, preeclampsia grave

Abstract

Introduction: Hypertensive disorders of pregnancy are a major cause of maternal and perinatal mortality and morbidity. Several studies have associated oxidative stress with the etiopathogenesis of preeclampsia but there is little evidence that may link this with maternal and fetal morbidity and mortality. **Objective:** In this study we compared the plasma level of total antioxidant capacity and malondialdehyde in patients with preeclampsia and normotensive pregnancy, moreover we associated the oxidative stress of the patients with the development of maternal or fetal complications. **Methods:** A transversal comparative study was designed which included 28 patients with normal pregnancy, 27 with preeclampsia from whom 14 had mild preeclampsia and 12 were diagnosed with severe preeclampsia. Plasmatic antioxidant capacity and malondialdehyde were determined by ELISA. The patients were kept in track to determine outcomes. **Results:** Total antioxidant capacity levels were 2679 ± 2014 mEq/l in normal pregnancy, which had a reduction in patients with preeclampsia but a significant reduction in severe preeclampsia ($p < 0.05$). The total antioxidant capacity showed lower levels in patients with fetal complications and high hypertension severity; however, no differences were noticed in malondialdehyde. Patients with the worst level of total antioxidant capacity (< 1000 mEq/l) had severe preeclampsia and high frequency of complications. **Conclusion:** Markedly reduction in total antioxidant capacity level was associated with severity of the preeclampsia and fetal or maternal complications.

Keywords: hypertensive disorders of pregnancy, preeclampsia, total antioxidant capacity, oxidative stress, severe preeclampsia

Introducción

La preeclampsia es la causa principal de morbilidad y mortalidad materna y perinatal. A la fecha se desconoce su causa; sin embargo, altos niveles de estrés oxidativo¹ y un estado inflamatorio generalizado son característicos de este síndrome prenatal.²

El estrés oxidativo se define como un desequilibrio en el que aumenta la producción de radicales libres en el organismo y la capacidad de las defensas antioxidantes resulta ser insuficiente, situación por la cual se produce daño celular que puede llegar a ser muy grave, e incluso conducir a la muerte de la célula.³ Los cambios fisiológicos propios del embarazo no complicado son similares a los que presentan las pacientes con preeclampsia.⁴ En sus respectivos trabajos, Hung⁵ y Hsieh⁶ muestran que en el tercer trimestre del embarazo se eleva la excreción urinaria de 8-hidroxi-2-desoxiguanosina (8-OHdG) y 8-isoprostanos plasmático, junto con un aumento de la capacidad antioxidante total (CAT), la actividad de la glutatión

peroxidasa eritrocitaria y de la superóxido dismutasa, las cuales regresan a los valores de las mujeres no gestantes hasta ocho semanas después del parto. Asimismo, señalan que el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria que se genera en el embarazo normal es mayor en las pacientes con embarazos complicados por preeclampsia.

Existe información que refiere que la frecuencia de pacientes con preeclampsia asintomáticas puede llegar a ser de un 40% a un 70%. La diferencia es de grado, lo cual pone de manifiesto que la preeclampsia es el extremo final de una serie de cambios continuos que se presentan en el embarazo.^{7,8}

La capacidad antioxidante total es una medida global de todos los antioxidantes presentes en un líquido biológico (por ejemplo: plasma o suero), tales como vitaminas, sistemas antioxidantes enzimáticos, antioxidantes desconocidos e interacciones antioxidantes.⁹ Por otro lado, el malondialdehído está siendo utilizado como un marcador confiable de la peroxidación lipídica, el cual se forma

principalmente por la descomposición de los peróxidos de los ácidos grasos con tres o más enlaces dobles.¹⁰ En este estudio analizamos la relación entre el nivel plasmático de la CAT y el malondialdehído con la preeclampsia y la aparición de complicaciones maternas, fetales, o ambas, ya que actualmente se ha descrito que estos factores participan en la aparición de este cuadro, aunque faltan trabajos que los relacionen con la gravedad.

Material y métodos

Se diseñó un estudio observacional, transversal, comparativo. El protocolo fue previamente revisado y aprobado por el comité de ética de la institución (número de registro HGC/CI-263/09), se incluyeron 56 pacientes con embarazo de un solo feto, con una edad gestacional de 28 semanas o más, con feto vivo y sin anomalías congénitas por ecografía obstétrica, las cuales acudieron al servicio de Obstetricia del Hospital Civil de Guadalajara y voluntariamente aceptaron participar en el estudio. Se excluyeron mujeres fumadoras, con antecedente de hipertensión, diabetes u otras comorbilidades, y pacientes que presentaran datos clínicos o laboratoriales de infección de las vías urinarias o respiratorias.

La presión arterial se obtuvo con esfigmomanómetro aneroide. Se tomó la presión arterial en dos ocasiones y en ambos brazos después de 15 minutos en reposo para obtener un valor medio, que es el informado. Si la cifra de presión arterial fue anormal se dio seguimiento a la paciente después de la toma, y si la toma subsecuente se encontraba por encima de los parámetros considerados normales se catalogó como hipertensión.¹¹ La presencia de proteinuria se verificó por cuantificación de proteínas en orina de 24 horas mediante procedimientos automatizados.

El diagnóstico de preeclampsia y su gravedad se apejó a los criterios adoptados del *American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy 2013*. Esta nomenclatura es la más actualizada. Las pacientes con preeclampsia moderada presentaron presión arterial sistólica ≥ 140 mm Hg o diastólica ≥ 90 mm Hg. Las pacientes con preeclampsia grave presentaron una presión arterial sistólica ≥ 160 mm Hg o diastólica ≥ 110 mm Hg. Además, se consideró como grave, si a los datos de hipertensión que podían estar dentro de los parámetros normales, se agregaba uno o más de los siguientes datos: creatinina sérica por encima de 1.2 mg/dl, trombocitopenia $\leq 150\ 000$ células/mm³, incremento de la deshidrogenasa láctica ≥ 600 UI, elevación al doble de los valores de TGO/AST o TGP/ALT (> 70 UI), cefalea, alteraciones visuales o auditivas, epigastralgia, oliguria ≤ 500 ml en 24 horas, edema agudo de pulmón, dolor en hipocondrio derecho, restricción en el crecimiento intrauterino y oligohidramnios. En este rubro también fueron incluidas las pacientes con eclampsia (caracterizada por preeclampsia más convulsiones o estado de coma sin otra causa) y síndrome HELLP (el cual cursa con hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia).^{12,13} Para determinar la capacidad antioxidante, al momento de aceptar participar en el estudio, a cada paciente se le extrajeron, en ayunas, 3 cm³ de sangre periférica venosa, la cual se centrifugó 2000 rpm por 10 minutos a 4 °C y se obtuvo el plasma, que fue procesado utilizando un *kit* disponible comercialmente (Total Antioxidant Power Kit, No. TA02.090130, Oxford Biomedical Research) siguiendo las instrucciones del fabricante. Las muestras y los controles fueron diluidos 1:40 en el *buffer* contenido en el *kit*, 200 μ l fueron colocados en cada pocillo de la microplaca. Se obtuvo un valor de referencia para determinar

la absorbancia de la placa a 450 nm, posteriormente se agregaron 50 μ l de solución de cobre y las muestras fueron incubadas por tres minutos a temperatura ambiente. Finalmente, se agregó la solución de paro y se dio lectura de la absorbancia a 450 nm.¹⁴

Para la determinación de malondialdehído, las muestras fueron tomadas en ayunas, el suero fue separado y analizado utilizando un *kit* comercial (FR12, Oxford Biomedical Research, Oxford, MI, EE.UU.). Este ensayo se basa en la reacción cromogénica de N-metil-2-fenilindol con malondialdehído y 4-hidroxiacetonos, para lo cual 200 μ l de suero se adicionan a 455 μ l de N-metil-2-fenilindol en acetonitrilo (reactivo 1) diluido con ácido férrico en metanol. Las muestras fueron agitadas y se les agregaron 105 μ l de ácido metansulfónico, la mezcla fue incubada a 45 °C por 60 minutos. Las muestras se centrifugaron a 15 000 G por 10 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, 200 μ l del sobrenadante se colocaron en microplacas para la lectura a 586 nm usando un equipo *Synergy HT Multi-detection microplate reader* (BioTek Instruments, Winooski, VT, EE.UU.). Se realizó la curva de estandarización utilizando concentraciones conocidas de 1,1,3,3-tetrametoxipropano en tris-HCl.

Análisis estadístico

Para el análisis diferencial de las variables cuantitativas, realizamos un análisis de varianza univariado para comparar los niveles de CAT y malondialdehído entre grupos, la prueba de la *t* para muestras independientes fue aplicada para comparar la relación de estos valores con la presencia de complicaciones fetales, mientras que para las variables cualitativas se aplicó la prueba exacta de Fisher. Para conocer la relación de los valores de presión arterial con el nivel de CAT se llevó a cabo un análisis de regresión lineal. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 21 para el análisis de los datos.

Resultados

El grupo de estudio incluyó 54 pacientes: 28 con un curso normal del embarazo, sin hipertensión, y 26 pacientes con preeclampsia, de las cuales, 14 cursaron con preeclampsia moderada y 12 con preeclampsia grave. Tuvimos dos pérdidas de seguimiento porque las pacientes decidieron su traslado a otra institución hospitalaria (Figura 1). Las características de la población se muestran en la Tabla 1.

CAT en el embarazo con hipertensión arterial y sin ella

Los niveles de CAT en las pacientes hipertensas disminuyeron respecto de las normotensas: 1442 ± 1481 mEq/l frente a 2679 ± 2014 mEq/l ($p < 0.05$). Al separar el nivel de CAT de acuerdo con su gravedad entre las 26 pacientes con preeclampsia, obtuvimos 1977 ± 1864 mEq/l para preeclampsia moderada contra 819 ± 304 mEq/l para preeclampsia grave mEq/l ($p < 0.05$), sin encontrar diferencias en los niveles de malondialdehído entre los grupos (Figura 2).

Realizamos análisis de regresión lineal para relacionar la presión arterial diastólica con el nivel de CAT y encontramos una correlación negativa ($p < 0.001$). El modelo de regresión predijo una reducción de 38 mEq/l de CAT por cada mm de Hg de aumento de la presión arterial (Figura 3).

Seguimiento de las pacientes

De las 54 participantes, seis presentaron una o más complicaciones maternas. Las que se presentaron en el

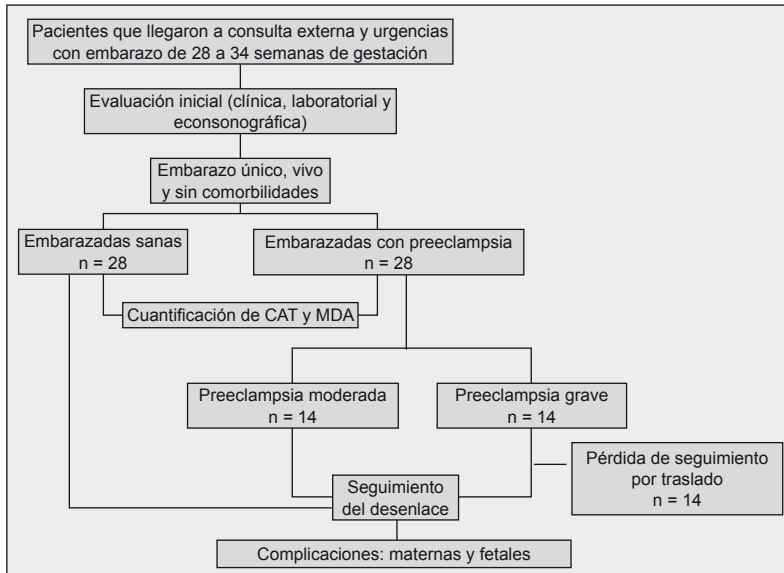


Figura 1. Diagrama de flujo metodológico.

Tabla 1. Características de los grupos.

	Embarazo sin preeclampsia n = 28	Embarazo con preeclampsia n = 26	*p
Edad (años)	25 (20 a 30)	28 (21 a 35)	
< 18	5 (18%)	1 (3%)	> 0.05
18 a 35	23 (82%)	31 (79%)	
> 35	0	7 (18%)	
Promedio de gestaciones	2	2.5	> 0.05
Semanas de gestación	32	33.5	> 0.05
IMC	27	32	> 0.05

IMC, índice de masa corporal.

*prueba de la t de Student.

grupo de estudio fueron: progresión de la gravedad de la hipertensión (n = 6), síndrome HELLP (n = 1), trombocitopenia (n = 4), elevación de transaminasas (n = 2), elevación de azoados (n = 2), anemia aguda (n = 2), evento vascular cerebral hemorrágico (n = 1), hematoma subponeurótico (n = 1), síndrome de dificultad respiratoria (1) y muerte (n = 1). Los niveles de CAT en estas pacientes estaban marcadamente disminuidos, con niveles promedio de 714 ± 244 mEq/l, en comparación con el resto de los pacientes (2255 ± 1913 mEq/l), que no presentaron complicaciones (p = 0.056).

Se separaron las pacientes con nivel de CAT menor de 1000 mEq/l y comparamos la frecuencia de complicaciones maternas de este grupo con las de quienes presentaron un nivel mayor de CAT, y observamos mayor frecuencia de complicaciones en las participantes con o sin hipertensión (p < 0.01) (Tabla 2).

Discusión

La mayoría de los trabajos sobre marcadores de estrés oxidativo en el síndrome hipertensivo del embarazo están orientados a explicar la causa, pero existen pocos trabajos que intenten explicar la progresión y la gravedad del síndrome hipertensivo del embarazo. El trabajo de Sharma concluye que los niveles de los marcadores de estrés oxidativo tienen un papel significativo en la fisiopatología de la preeclampsia.¹⁵ Jauniaux, por su parte, ha señalado una acentuación de la peroxidación lipídica en la preeclampsia.⁷

Debido a las importantes diferencias pronósticas en la preeclampsia según su gravedad, se necesita un criterio para poder diferenciar el manejo clínico obstétrico de cada caso en particular, lo que tendría una repercusión directa en el tratamiento, para que este sea adecuado y oportuno, antes de la aparición de complicaciones maternas.

Diversos autores han realizado un análisis de las enzimas antioxidantes, las cuales generalmente se han encontrado disminuidas.¹⁶ Nuestro trabajo determina de manera transversal las condiciones antioxidantes, y a la vez se hizo un seguimiento clínico del desenlace de las pacientes, obteniendo resultados similares a los informados por Di Renzo en Italia, quien mostró que los embarazos complicados por preeclampsia presentan un desequilibrio entre la producción de radicales libres y las defensas antioxidantes, con una disminución de la CAT.¹⁷ Por su parte Hung, en Taiwán, encontró una relación entre varios marcadores de estrés oxidativo, de los cuales destacan la CAT en las embarazadas de 24 a 26 semanas de gestación y la aparición subsecuente de complicaciones del embarazo, como la preeclampsia.¹⁸ Nuestro trabajo relaciona de manera transversal el nivel de reservas antioxidantes con el curso clínico de la pree-

clampsia. Por su parte Hung, en Taiwán, encontró una relación entre varios marcadores de estrés oxidativo, de los cuales destacan la CAT en las embarazadas de 24 a 26 semanas de gestación y la aparición subsecuente de complicaciones del embarazo, como la preeclampsia.¹⁸ Nuestro trabajo relaciona de manera transversal el nivel de reservas antioxidantes con el curso clínico de la pree-

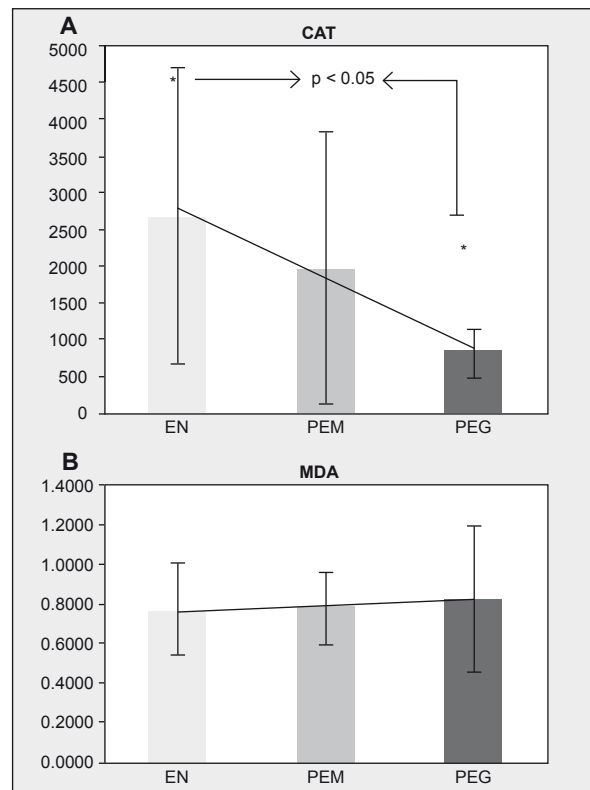


Figura 2. Se muestra un menor nivel de CAT en pacientes con mayor gravedad de la preeclampsia, sin cambios en los niveles de malondialdehído. EN, embarazo de curso normal; PEM, preeclampsia moderada; PEG, preeclampsia grave.

*Los datos se analizaron por análisis de varianza univariada y prueba de la t de Student para muestras independientes, que demostró un valor de p < 0.05 en el nivel de CAT entre el grupo control y el grupo de pacientes con preeclampsia grave.

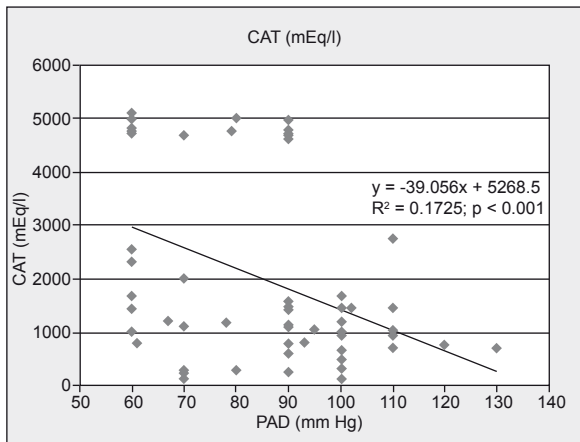


Figura 3. Se muestra la asociación negativa entre los niveles de CAT y el aumento en la presión arterial diastólica (PAD).

*Análisis de regresión lineal.

Tabla 2. Nivel de la CAT y su asociación con complicaciones maternas.

CAT	N	Con complicaciones maternas	Sin complicaciones maternas	*p (IC 95%)
1) 0-1000	22	6	16	< 0.01
2) > 1000	32	0	32	

* Prueba exacta de Fisher.

clampsia. Sin embargo, no se realizó un seguimiento del nivel de CAT de las embarazadas para relacionarlo con la aparición de preeclampsia, como lo comunicado por Genc en Turquía, quien encontró una disminución significativa en los niveles de CAT en las pacientes que presentaron preeclampsia al compararlas con mujeres con un embarazo normal.¹⁹ Raijmakers, en su trabajo, concluyó que en la mujer con preeclampsia el estrés oxidativo es mayor y persiste en el período posparto al ser comparado con las embarazadas normotensas,²⁰ a diferencia de nuestro trabajo, en el que mostramos un menor nivel de CAT sin elevación de LPO. Contrasta el comportamiento de los niveles de LPO con lo informado por Kashinakunti;²¹ aunque ya ha sido señalado por otros autores,²² esto podría estar influido por el efecto de otros factores que no fueron considerados, como los niveles de ácido úrico, el ritmo biológico, el estado de adaptación como parte de la respuesta metabólica y, principalmente, el efecto ejercido por el abordaje terapéutico.²³ Hallazgos semejantes a los nuestros fueron informados por Chamy, quien encontró que la CAT disminuía significativamente en pacientes con preeclampsia grave.²⁴

En nuestro trabajo no analizamos el impacto de las diferentes intervenciones terapéuticas a las que están expuestas las pacientes desde el inicio del embarazo (dieta, vitaminas, suplementos alimentarios), ni el efecto del manejo instalado cuando se detectó la hipertensión; sin embargo, es importante destacar que, al momento de su ingreso, las participantes no habían recibido tratamiento antihipertensivo. El desenlace suele ser multifactorial, y esta multifactorialidad se reflejó en los niveles de CAT y de malondialdehído, que fueron expuestos a las mismas variaciones, aunque consideramos que la CAT refleja el

grado de alteración bioquímica relacionada con la gravedad clínica.

Cuando la paciente presenta un embarazo con una edad gestacional mayor de 34 semanas se reduce el riesgo de morbimortalidad perinatal, y la decisión de interrumpir el embarazo es menos difícil de tomar que cuando se trata de un embarazo de menos de 34 semanas debido a los riesgos vinculados con la prematuridad del recién nacido. Sin embargo, tres de las diez mujeres con preeclampsia moderada y CAT menor de 1000 mEq/l que presentaron complicaciones tenían un embarazo de 34 semanas, y les fue permitido continuar su embarazo por dos a tres semanas más en lugar de la interrupción.

De las 12 pacientes con preeclampsia grave, cinco con CAT menor de 1000 mEq/l presentaron complicaciones y a ninguna se le dio seguimiento, ya que en todas fue interrumpido el embarazo casi de inmediato; sin embargo, a tres pacientes que presentaban una edad gestacional de 34 semanas se les permitió continuar de una a cinco semanas, situación que pudo poner en riesgo su vida sin una verdadera mejoría perinatal. La paciente que falleció tenía una edad gestacional de 39 semanas y una CAT de 640 mEq/l. Sibai y Barton hicieron una revisión sobre los protocolos de tratamiento expectante de la preeclampsia grave, donde analizaron los resultados de siete estudios publicados desde el año 2000 y que incluyeron 1200 mujeres; estos autores señalaron que, a pesar de una ganancia de 5 a 10 días de gestación, se tuvieron tasas de morbilidad materna excesivas. Las complicaciones graves incluyeron desprendimiento placentario, síndrome HELLP, edema pulmonar, insuficiencia renal y eclampsia.²⁵

En nuestro trabajo, la mayoría de las complicaciones fatales estuvieron asociadas con la prematuridad. Sin embargo, destacamos que el grupo de pacientes que predominaron en nuestro trabajo estaban entre las 28 y las 34 semanas, período en que es difícil tomar la decisión de interrumpir el embarazo al no disponer de un marcador preciso predictivo de la gravedad de las complicaciones que se pueden presentar.

Bombrys y colaboradores realizaron una revisión en 66 pacientes con preeclampsia grave y encontraron que prolongar la estancia en el hospital antes del parto se vinculaba con aumentos de las tasas de morbilidad materna y neonatal, por lo que el parto debería ser realizado después de la administración de corticosteroides.²⁶ Moodley informó que el 50% de las muertes asociadas con eclampsia en los países en desarrollo se debe a hemorragia cerebral.²⁷ En nuestro estudio, la paciente que falleció presentó un accidente cerebrovascular hemorrágico.

Sería muy conveniente que se realizaran más trabajos que profundicen sobre esta relación, ya que por su diseño y el tamaño de la muestra, nuestros hallazgos podrían considerarse exploratorios, pero dan fundamento y factibilidad para futuras investigaciones con mayor nivel de evidencia, dada la necesidad de ampliar el conocimiento antes de tomar decisiones sobre la importancia de la CAT en la predicción del desenlace, para evitar el riesgo de sobrediagnosticar pacientes que no presenten ningún tipo de complicación materna.

En conclusión, las pacientes con preeclampsia grave presentan una disminución en la capacidad antioxidante total, en comparación con embarazadas sin complicaciones.

Lista de abreviaturas y siglas

CAT, capacidad antioxidante total; TGO/AST, aspartato aminotransferasa; TGP/ALT, alanino aminotransferasa; HELLP, hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia.

Cómo citar este artículo

García Benavides L. Relación de la gravedad de la preeclampsia con el estado oxidativo. *Medicina para y por Residentes* 6(4):15-20, Oct 2018.

How to cite this article

García Benavides L. *Analysis of the oxidative stress with the severity of the preeclampsia. Medicina para y por Residentes* 6(4):15-20, Oct 2018.

Autoevaluación del artículo

El estrés oxidativo se define como un desequilibrio en el que aumenta la producción de radicales libres en el organismo y la capacidad de las defensas antioxidantes resulta ser insuficiente, situación en la cual se produce daño celular que llega a ser muy grave, y puede, incluso, conducir a la muerte de la célula. La respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo que se presentan en el embarazo normal son más acentuados en las pacientes con embarazos complicados por preeclampsia.

¿Cuál de los siguientes es un marcador confiable de la peroxidación lipídica, el cual se forma principalmente por la descomposición de los peróxidos de los ácidos grasos?

A, Superóxido dismutasa; B, Malondialdehído; C, Glutatión peroxidasa; D, Óxido nítrico; E, Catalasa.

Verifique su respuesta en: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/150111

Conexiones temáticas

Los informes de *Medicina para y por Residentes* se conectan de manera estricta (i) o amplia (▶) con diversas especialidades.

**Comentario**

Relación de la gravedad de la preeclampsia con su estado oxidativo

Alejandra Elizalde Cremonte-Ortiz

Médica Cirujana, Especialista en Ginecología y Obstetricia y Perinatología, Facultad de Medicina, UNNE, Corrientes, Argentina

Sin ninguna duda, en la preeclampsia, la hipoperfusión placentaria es una ruta potencial para especies reactivas de oxígeno (ERO) y citoquinas proinflamatorias, las cuales pueden inducir estrés oxidativo y disfunción celular endotelial en la circulación materna y fetal. El daño en la remodelación de las arterias espirales debido a la entrada de la sangre materna al espacio intervilloso a muy elevada presión y velocidad, expone a las vellosidades placentarias a fluctuaciones de la concentración de oxígeno. El estrés oxidativo causado por esa hipoxia/reoxigenación provoca daño, generando a su vez daño en la oxidación de lípidos y proteínas placentarias que son proinflamatorias. El estrés oxidativo activa al factor de transcripción fundamental para la respuesta inflamatoria y un sensor celular de estrés. Se ha confirmado un aumento del proceso inflamatorio en la sangre materna y en el cordón umbilical de mujeres preeclámplicas; la placenta llega a ser una fuente considerable de citoquinas a lo largo del embarazo. Existen marcadores inflamatorios: proteínas de fase aguda (PCR y alfa1-antitripsina), citoquinas proinflamatorias (IL-6 y TNF-alfa) y marcadores de activación leucocitaria (elastasa, lactoferrina, sL-selectina, sVCAM, sPECAM). También hay marcadores de estrés oxidativo: estado total antioxidante (TAS), sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) y niveles de ácido úrico.¹ Durante el embarazo temprano las células *natural killer* (NK, células linfoides preponderantes), se acumulan como un denso infiltrado alrededor de las células del citotrofoblasto invasor. Cooperan con el trofoblasto extravelloso para remodelar a las arterias espirales, sufriendo estas una transición epitelial a endotelio mediante la liberación de citoquinas que

están involucradas en la angiogénesis y estabilidad cardiovascular, tales como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), TGF-beta y endoglin soluble. El receptor VEGFR1, también conocido como FLT1 (*Fms-like tyrosinekinase 1*), es un tipo de receptor de tirosina quinasa con múltiples ligandos tales como el factor de crecimiento placentario (PIGF), VEGF-A y VEGF-B (factores proangiogénicos).² Los niveles de sFLT1, el VEGF, el PIGF y el ENG aumentan 4 a 8 semanas antes de que aparezca la preeclampsia. El PIGF es un biomarcador que, a concentración por debajo de 5 percentiles, demuestra tener alta sensibilidad (0.96; IC 95%: 0.89 a 0.99) y un valor predictivo (0.98; IC 95%: 0.93 a 0.95) para predecir gravedad.³⁻⁵ De todos estos marcadores, la única que se encuentra asociada con la presentación de la enfermedad en este estado de gestación precoz es la sFLT1. Con esto se confirma la participación de esta molécula en la patogénesis de la preeclampsia,⁶ por lo que puede ser considerada en el primer trimestre como una variable predictiva. Específicamente en el trabajo actual, si bien el tamaño muestral es pequeño, los estudios previos y los resultados dan fundamento para continuar con estudios de mayor nivel de evidencia. Sería interesante (aun cuando es reconocido que a mayor gravedad los niveles de CAT van a estar disminuidos) hacer un seguimiento bioquímico reglado de estos marcadores, como para establecer hasta qué nivel es seguro continuar con el embarazo, sin exponer la vitalidad materna y fetal, considerando que la paciente que falleció lo hizo con 39 semanas de edad gestacional y valores de CAT de 640 mEq/l, aunque sabemos que presentaba títulos por debajo de 1000 mEq/l a las 34 semanas. Con respecto a los niveles de malondialdehído en plasma, no ha mostrado diferencias significativas como predictivo claro, entre pacientes sanas y preeclámplicas, según los resultados. También, sería interesante, aunque hay un

trabajo que establece la utilidad del CAT antes de las 34 semanas,⁷ que este mismo equipo compare la utilidad de este marcador bioquímico con el sFLT1 para contrastar su utilidad predictiva por debajo de las 34 semanas de edad gestacional.

Metodológicamente, el trabajo es muy bueno y abre las puertas a continuar investigando con el fin de predecir no solamente la posibilidad de presentar preeclampsia, sino también la posibilidad de establecer riesgo de gravedad, con sus conductas consecuentes.

Bibliografía del comentario

1. González-Navarro P, Martínez-Salazar G, García-Nájera G, Sandoval-Ayala O. Preeclampsia, eclampsia y HELLP. *Rev Mex Anest* 38(Supl. 1):118-127, 2015.

2. Catarino C, Santos Silva A, Belo L, Rocha-Pereira P, Rocha S, Patrício B, et al. Inflammatory disturbances in preeclampsia: relationship between maternal and umbilical cord blood. *J Pregnancy* 2012:684384, 2012.

3. Jebbink J, Wolters A, Fernando F, Afink G, van der Post J, Ris-Stalpers C. Molecular genetics of preeclampsia and HELLP syndrome - a review. *Biochim Biophys Acta* 1822:1960-1969, 2012.

4. Buurma AJ, Turner RJ, Driessen JH, Mooyaart AL, Schoones JW, Bruijn JA, et al. Genetic variants in preeclampsia: a meta-analysis. *Human Reprod Update* 19:289-303, 2013.

5. Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi JM. Preeclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag* 7:467-474, 2011.

6. Ramírez Estrada JC. Marcadores bioquímicos de estrés oxidativo, disfunción endotelial y angiogénesis como predictores de preeclampsia. Universidad de Chile; 2004.

7. Hung TH, Lo LM, Chiu TH, Li MJ, Yeh YL, Chen SF, et al. A longitudinal study of oxidative stress and antioxidant status in women with uncomplicated pregnancies throughout gestation. *Reprod Sci* 17(4):401-409, 2010.

Bibliografía

1. Pimentel AM, Pereira NR, Costa CA, Mann GE, Cordeiro VS, De Moura RS, et al. L-arginine-nitric oxide pathway and oxidative stress in plasma and platelets of patients with preeclampsia. *Hypertens Res* 36(9):783-8, 2013.

2. Pinheiro MB, Martins-Filho OA, Mota AP, Alpoim PN, Godoi LC, Silveira AC, et al. *Cytokine* 62(1):165-173, 2013.

3. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. *Nutrition Reviews* 5:257-265, 2012.

4. Hung TH, Lo LM, Chiu TH, Li MJ, Yeh YL, Chen SF, et al. A longitudinal study of oxidative stress and antioxidant status in women with uncomplicated pregnancies throughout gestation. *Reprod Sci* 17(4):401-9, 2010.

5. Hsieh TT, Chen SF, Lo LM, Li MJ, Yeh YL, Hung TH. The association between maternal oxidative stress at mid-gestation and subsequent pregnancy complications. *Reprod Sci* 19(5):505-512, 2012.

6. Martin JN May WL, Magann EF, Terrone DA, Rinehart B, Blake G. Early risk assessment of severe preeclampsia: Admission battery of symptoms and laboratory test to predict likelihood of subsequent significant maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 180:1407-1414, 1999.

7. Jauniaux E, Burton GJ. Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia. *J Soc Gynecol Invest* 11(6):342-352, 2004.

8. Jauniaux E, Poston L, Burton GJ. Placental-related diseases of pregnancy: Involvement of oxidative stress and implications in human evolution. *Human Reproduction Update* 12(6):747-755, 2006.

9. Da Costa CM, Dos Santos RC, Lima ES. A simple automated procedure for trolox measurement

in human serum samples. *J Bras Patol Med Lab* 42(5):345-350, 2006.

10. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem* 52:169-176, 2006.

11. Williams JS, Brown SM, Conlin PR. Blood pressure measurement. *N Engl J Med* 360(5):e6, 2009.

12. Jeyabalan A. Epidemiology of preeclampsia: Impact of obesity. *Nutr Rev* 71(01):1-14, 2014.

13. Report of the National High Blood Pressure Education program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 183(1):Suppl:S1-S22, 2000.

14. Rodríguez Carrizalez AD, Castellanos González JA, Martínez Romero EC, Miller Arrevillaga G, Villa Hernández D, Hernández Godínez PP, et al. Oxidants, antioxidants and mitochondrial function in non-proliferative diabetic retinopathy. *J Diabetes* 6(2):167-175, 2014.

15. Sharma JB, Sharma A, Bahadur A, Vimala N, Sanyam A, Mittal S. Oxidative stress marker and antioxidant levels in normal pregnancy and preeclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 94(1):23-27, 2006.

16. Bulgan Kilicdag E, Ay G, Celik A, Ustundag B, Ozercan I, Simsek M. Oxidant-antioxidant system changes relative to placental-umbilical pathology in patients with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 24(2):147-157, 2005.

17. Clerici G, Slavescu C, Fiengo S, Kanninen TT, Romanelli M, Biondi R, et al. Oxidative stress in pathological pregnancies. *J Obstet Gynaecol* 32(2):124-127, 2012.

18. Hung TH, Hsieh TT, Chen SF, Lo LM, Li MJ, Yeh YL. The association between maternal oxidative stress at mid gestation and subsequent pregnancy complications. *Reprod Sci* 19(5):505-512, 2011.

19. Genc H, Uzun H, Benian A, Simsek G, Gelisgen

R, Madazli R, et al. Evaluation of oxidative stress markers in first trimester for assessment of preeclampsia risk. *Arch Gynecol Obstet* 284(6):1367-1373, 2011.

20. Rajmakers MT, Roes EM, Poston L, Steegers EA, Peters WH. The transient increase of oxidative stress during normal pregnancy is higher and persists after delivery in women with preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 138(1):39-44, 2008.

21. Kashinakunti SV, Sunitha H, Gurupadappa K, Shankarprasad DS, Suryaprakash G, Ingim JB. Lipid peroxidation and antioxidant status in preeclampsia. *Al Ame en J Med Sci* 3(1):38-41, 2010.

22. Bowen RS, Moodley J, Dutton MF, Theron AJ. Oxidative stress in preeclampsia. *Acta Obst Gynecol Scand* 80:719-725, 2001.

23. Pasaoglu H, Bulduk G, Ögüs E, Pasaoglu A, Onalan G. Nitric oxide, lipid peroxides, and uric acid levels in preeclampsia and eclampsia. *Tohoku J Exp Med* 202:87-92, 2004.

24. Chamy VM, Lepe J, Catalan A, Retamal D, Escobar J, Madrid EM. Oxidative stress is closely related to clinical severity of preeclampsia. *Biol Res* 39:229-236, 2006.

25. Sibai BM, Barton JR. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, management, and delivery indications. *Am J Obstet Gynecol* 196:514-516, 2007.

26. Bombrys AE, Barton JR, Habli M, Sibai BM. Expectant management of severe preeclampsia at 27(0/7) to 33(6/7) weeks' gestation: maternal and perinatal outcomes according to gestational age by weeks at onset of expectant management. *Am J Perinatol* 26(6):441-446, 2009.

27. Moodley J. Hypertensive emergencies in pregnancies in underresourced countries. *Curr Opin Obstet Gynecol* 20:91-95, 2008.

C - Enfermedad cardiovascular: análisis de los resultados del estudio HOPE-3

Cardiovascular disease: analysis of results of the HOPE-3 trial

“La enfermedad cardiovascular es la principal causa de incapacidad y muerte en el mundo actual; el incremento en la prevalencia de los factores de riesgo, como diabetes, obesidad, sedentarismo, tabaquismo, hipertensión arterial y estrés, contribuye a ello. La adhesión a los tratamientos y a las indicaciones es capaz de reducir un 25% los eventos cardiovasculares graves.”

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a

Alberto M. Cafferata

Médico Cardiólogo, Docente de Posgrado, Pontificia Universidad Católica Argentina, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Entrevistadora

María del Pilar Villa Clavijo

Médica, Supervisora científica, Sociedad Iberoamericana de Información Científica, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Acceda a este artículo en siicsalud

www.siicsalud.com/dato/ensic.php/154102



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

Ciudad de Buenos Aires, Argentina

SIIC: De acuerdo con los datos disponibles, ¿cuál es la epidemiología actual de los eventos cardiovasculares en nuestro medio?

AMC: La enfermedad cardiovascular es la principal causa de incapacidad y muerte en el mundo actual; el incremento en la prevalencia de los factores de riesgo, como diabetes (DBT), obesidad, sedentarismo, tabaquismo, hipertensión arterial (HTA) y estrés, contribuye a esto. Además, los hábitos de alimentación, la falta de tiempo, la inactividad física y el incremento de peso son actores fundamentales junto con la falta de adhesión al tratamiento y a las directivas indicadas a la población en el cuidado de su salud y tratamiento.

En nuestro país se producen 40 000 infartos al año, 3 de cada 10 pacientes fallecen por esto y 5 de cada 10 ignoran la causa. Un 50% de la población en nuestro país es hipertensa; de este porcentaje, el 80% recibe tratamiento y apenas un 40% de los individuos están controlados; asimismo, el 29% de los individuos es portador de hipercolesterolemia, el 54.4% cursa con sobrepeso y el 27% es fumador.

La adhesión a los tratamientos y a las indicaciones es capaz de reducir un 25% los eventos cardiovasculares graves. Es necesario al menos un 40% de cumplimiento a los lineamientos para corregir algunos de los valores expresados.

En el camino actual, alrededor del año 2020 se espera un 75% de mortalidad por enfermedades no transmisibles, 71% por enfermedad vascular, 75% por enfermedad cerebrovascular y 70% de prevalencia de DBT. La mitad de la población será probablemente obesa o con exceso de peso, un tercio será hipertensa y el 28% tendrá los valores de colesterol incrementados. Estas cifras abrumadoras coinciden con las que correlacionan a la DBT

como responsable del 15% de los eventos coronarios y del 13% de las diálisis. A su vez, el tabaquismo da cuenta de 40 000 muertes al año y el 12% de las enfermedades cardiovasculares es su responsabilidad. Por su parte, los hábitos de alimentación provocan el 31% de las afecciones cardiovasculares.

Aunque el Joint National Committee VIII (JNC VIII) recomienda tratar a las personas menores de 60 años con cifras de presión arterial mayores de 140/90 mm Hg, según su experiencia, ¿hay algún beneficio en tratar con antihipertensivos a los pacientes con cifras de presión arterial por encima de 120/80 mm Hg pero menores de 140/90 mm Hg?

Las decisiones tomadas tanto por el JNC VIII como por las guías europeas fueron redactadas de manera diferente. El JNC VIII basó sus conclusiones en múltiples estudios, con una metodología de trabajo diferente a los anteriores; de esa manera, se fijaron límites de valores de presión arterial (PA) y los fármacos a utilizar, en cada caso totalmente diferentes. Se abrió el uso de cualquier fármaco para el inicio del tratamiento y de combinaciones para alcanzar las metas, las cuales fueron modificadas a partir de las que previamente se tenían como tales, sobre la base de evidencia de beneficios no del todo apoyados científicamente, y con numerosas observaciones de parte de la comunidad médica.

La determinación de tratar cifras más elevadas en los pacientes mayores de 60 años fue avalada por estudios que demostraron con evidencia que, al ser más altas, no eran perjudiciales. Anteriormente se mantenía a los individuos mayores de 60 años en tratamiento ante valores de PA por debajo de 150/90 mm Hg, hoy autorizada como cifra límite por la mayoría de las normas, inclusive las guías británicas NICE, el JNC VII había encontrado que con valores 129/88 mm Hg se establecía un límite ideal para el tratamiento general, y a los adultos mayores se los asignaba a cifras inferiores a 160 mm Hg, con especial hincapié en las cifras sistólicas. El estudio TROPHY, publicado en 2006 en *New England Journal of Medicine*, con un total de 809 pacientes, 381 asignados a placebo y 391 a tratamiento con candesartán, se llevó a cabo en personas

prehipertensas consideradas como estadio I de HTA, con individuos con cifras de PA sistólica de 130/139 mm Hg y cifras de PA diastólica de 85 a 89 mm Hg. Los participantes fueron asignados a recibir candesartán durante dos años, además de recibir instrucciones de hábitos higiénico-dietarios. Durante los primeros 2 años, presentaron HTA 154 pacientes en el grupo placebo y 53 en el grupo candesartán, con un 66.3% de reducción de riesgo relativo ($p < 0.001$). Luego de 4 años, manifestaron HTA 240 pacientes en el grupo placebo y 208 en los sujetos asignados a candesartán (reducción de riesgo relativo del 15.5%; $p < 0.007$). Es decir, dos tercios de los individuos sin tratamiento en 4 años presentaron HTA (grupo placebo). La reducción global en el grupo candesartán llegó al 26.5% de riesgo de aparición de HTA *de novo*, en comparación con el grupo placebo, en el que alcanzó el 8%.

En el estudio *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) de prevención, los individuos de mediana edad tenían valores de PA sistólica de 130/139 mm Hg y de PA diastólica de 80/89 mm Hg. El grupo de la cohorte con niveles de PA controlados tenía valores de 1.61 y 2.14 de riesgo relativo de sufrir eventos cardiovasculares y accidente cerebrovascular (ACV), respectivamente. Así, el uso de candesartán demostró ser seguro; por su parte, la tarea de prevención puede tener un fuerte impacto en la salud pública global.

¿Los resultados del estudio HOPE se alejan de las recomendaciones del JNC VIII?

El estudio HOPE fue diseñado para evaluar la prevención en pacientes de riesgo intermedio, sin enfermedad cardiovascular, asignados a recibir tratamiento con candesartán 16 mg más hidroclorotiazida 12.5 mg/día. Los participantes debían tener cifras de PA sistólica de 138.1 mm Hg y de PA diastólica de 81.9 mm Hg; estos valores se acercan más a los que establecía el JNC VII que a los que sugiere el JNC VIII. Por otro lado, las guías son recomendaciones para seguir, pero no es este el caso. En cuanto a prevención, se intentó evaluar la disminución del riesgo cardiovascular y la aparición de HTA, como en el estudio TROPHY, en pacientes considerados prehipertensos asignados a tratamiento para evitar el surgimiento de HTA (candesartán). El estudio HOPE-3 incluyó en su diseño una estatina, como rosuvastatina, para evaluar la disminución de los eventos en un grupo determinado de individuos de riesgo intermedio, con cifras de PA normales o, como se denominaba anteriormente, prehipertensos. El objetivo de estudio no es comparable al de una guía en ningún término, ya que se abordan temas diferentes de manera clara.

El objetivo, si se evalúa de manera intuitiva, es más el de una polipíldora, a no ser por la falta de ácido acetilsalicílico, que el de una guía o lineamiento.

Según los resultados del estudio HOPE en la población de riesgo cardiovascular intermedio/bajo, ¿es correcto afirmar que la administración de estatinas es más importante que el tratamiento antihipertensivo en términos de prevención?

Esta afirmación no es del todo correcta o lo es de modo parcial.

Los pacientes fueron divididos a tres grupos: 1) grupo candesartán/hidroclorotiazida vs. placebo; 2) grupo rosuvastatina 10 mg/día vs. placebo; 3) grupo candesartán/hidroclorotiazida/rosuvastatina vs. placebo.

El grupo 1 fue analizado previamente. En el segundo grupo, los participantes que fueron distribuidos de ma-

nera aleatoria para recibir 10 mg/día de rosuvastatina también cumplieron los dos criterios principales de valoración, en comparación con los que recibieron placebo ($p = 0.002$ y $p < 0.001$ para las comparaciones con ambos grupos, respectivamente), y tuvieron una disminución del 24% en el riesgo de episodios cardiovasculares.

En el tercer grupo estudio se valoró a pacientes distribuidos de manera aleatoria a rosuvastatina más candesartán/hidroclorotiazida frente a rosuvastatina más placebo frente a candesartán/hidroclorotiazida más placebo frente a dos placebos. Los hallazgos demostraron que quienes recibieron los dos fármacos del tratamiento en forma concomitante tuvieron tasas significativamente más bajas del primer criterio principal de valoración, en comparación con el grupo que recibió doble placebo (3.6% frente a 5.0%, respectivamente, $p = 0.005$), así como el segundo criterio principal de valoración (4.3% frente a 5.9%, $p = 0.003$).

En el último grupo hubo una reducción del 30% de eventos según los puntos planteados. Al parecer, las estatinas serían beneficiosas en todos con buena tolerabilidad. Las tasas del criterio de valoración combinado consistente en muerte cardiovascular, ACV no mortal o infarto de miocardio (IAM) no mortal, fueron significativamente más bajas para los que recibieron rosuvastatina (3.7%), en contraposición a placebo (4.8%, *hazard ratio* [HR]: 0.76), lo mismo que las tasas de la variable combinada más insuficiencia cardíaca, paro cardíaco con reanimación y revascularización (4.4% frente a 5.7%, respectivamente; HR: 0.75).

Por último, el primer criterio principal de valoración ocurrió en el 3.8% del grupo de rosuvastatina/placebo frente al 4.6% del grupo de candesartán/hidroclorotiazida/placebo, lo cual no fue significativo ($p = 0.1$). Sin embargo, la diferencia en el segundo criterio principal de valoración fue significativa en un 4.4% frente a un 5.5%, respectivamente ($p = 0.04$).

Estos resultados respaldan un enfoque basado en riesgo para el empleo de las estatinas; esto se ha recomendado en las directrices recientes, contrariamente al enfoque que se base principalmente en las concentraciones de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc). Lo anterior se suma a la información que respalda la utilización de estatinas para la prevención primaria.

¿Podría afirmarse, según el estudio HOPE, que los diuréticos, hidroclorotiazida en este caso, no disminuyen el riesgo cardiovascular y que debería replantearse su uso como primera línea de tratamiento en pacientes hipertensos?

El uso de diuréticos no ha quedado reglamentado como anteriormente, en la primera línea de tratamiento. Los lineamientos actuales establecen cualquier fármaco como inicio de tratamiento (JNC VIII, guías NICE británicas última edición).

Sin embargo, existen estudios en los que el uso de diuréticos demostró un claro beneficio en la reducción de puntos duros; uno de ellos es el ALLHAT.

En primer lugar, se debe afirmar que no existe el tratamiento de la HTA sino el tratamiento de un paciente hipertenso arterial, con un perfil específico y un riesgo determinado, y las recomendaciones de los expertos establecen claramente indicaciones para pacientes en general e individuos en particular, aunque, de hecho, ni siquiera entre estos grupos de expertos hay un consenso. Sin embargo, si nos basamos en los resultados de estudios clínicos controlados y epidemiológicos, el tratamiento de

un paciente hipertenso se aproxima a la combinación de fármacos, aunque en dosis menores que las usadas en las publicaciones, con el objeto de lograr el mismo nivel de control de la PA, potenciar el efecto benéfico de cada droga en particular, combinando mecanismos de acción diferentes, y evitando los efectos adversos de cada una de ellas que, en muchos casos, son dependientes de la dosis. Solo en casos de pacientes hipertensos leves, en los que los niveles de descenso de la PA modestos que produce la monoterapia serían suficientes para normalizarla, sería justificada esta modalidad. Las recomendaciones de combinación de fármacos son: diuréticos y betabloqueantes; diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueantes de los receptores de la angiotensina 2; antagonistas cálcicos dihidropiridínicos y betabloqueantes; antagonistas cálcicos e IECA, o alfa y betabloqueantes, tal como se observa en la gráfica poligonal de las guías europeas de tratamiento de la HTA. En el estudio ALLHAT, el lisinopril se combinó con drogas que interfieren con el sistema nervioso simpático, combinación poco recomendada por falta de uso aditivo, y se lo comparó con potenciales combinaciones más lógicas, como diuréticos simpaticolíticos o bloqueantes cálcicos dihidropiridínicos simpaticolíticos. En el estudio PROGRESS, que comparó perindopril solo o asociado con indapamida en pacientes con ACV o accidente isquémico transitorio previo, fueran hipertensos arteriales o no, se observó que el IECA descendía la PA en 5/3 mm Hg, un 5% los ACV y un 4% los episodios vasculares graves (ACV e IAM no fatales y muertes de causas vasculares), ambos en forma no significativa; cuando se combinaba con el diurético, el descenso de la PA era de 12/5 mm Hg, de los ACV del 43% y los episodios vasculares graves, del 40%, ambos en forma significativa. Estos resultados se verificaron tanto en pacientes hipertensos como en no hipertensos. Vale decir que una combinación de fármacos, efectuada con un perfil racional, demostró ser más potente que la monodroga para lograr efectos clínicamente relevantes, y parte de esto es lo que ocurre en los grandes ensayos clínicos controlados: un porcentaje muy importante de pacientes, nunca inferior al 40% y en muchos casos cercano al 60%, requiere combinaciones de otras drogas con la que se está probando para lograr controlar la PA. En estos casos, ¿se está evaluando realmente un fármaco o una estrategia de tratamiento cuyo objetivo es normalizar una variable biológica? La controversia sobre la selección de fármacos de primera elección no tiene sustento en el contexto actual.

¿Qué podría justificar la falta de beneficio del tratamiento antihipertensivo el estudio? ¿Piensa que tuvo que ver con las dosis utilizadas de 16 y 12.5 mg, respectivamente?

Existen algunas posibles causas de falta de beneficio neto en el esquema elegido. Por un lado, los valores de PA como fue ya explicado; si hubieran sido individuos con cifras superiores a 160 mm Hg de PA sistólica, tal vez el beneficio hubiera sido neto, tal como se vio en otros estudios. En este grupo de riesgo intermedio ya se comprobó que modificar los hábitos de vida compite claramente con la estrategia farmacológica; no fue un tratamiento antihipertensivo sino una estrategia para disminuir el riesgo en un grupo de individuos en el que la tasa de eventos ronda el 1% anual. Las dosis elegidas son habituales en pacientes con niveles de HTA grado I/II; por otro lado, se incluyeron poblaciones disímiles: el 29% de cada grupo eran individuos chinos, el 27% eran hispanoamericanos, el 20%

eran caucásicos, el 20% sudasiáticos u otros asiáticos, el 2% de etnia negra y el 2% de otro grupo étnico. Además, el 37.9% de toda la población tenía HTA y la media global de la PA fue de 138.1/91.9 mm Hg. Sabemos que las respuestas al tratamiento no son las mismas en los diferentes grupos étnicos en los que ya se han observado resultados distintos a lo esperado, utilizando otros fármacos en otros estudios (por ejemplo, hipocolesterolemiantes HPS3 como la niacina); asimismo, la respuesta a los antihipertensivos difiere en los distintos grupos.

Al contrario de los antihipertensivos, las estatinas sí demostraron disminuir el riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos. ¿Podría pensarse que el colesterol es un factor de riesgo cardiovascular más determinante que la HTA?

De manera clásica, la HTA se asoció siempre más con el ACV y los valores elevados de colesterol con enfermedad aterosclerótica, aunque existe un entrecruzamiento de ambos factores, a partir del cual se observa que aproximadamente el 50% de los individuos con HTA tiene niveles de colesterol elevados, y aproximadamente el 30% de los sujetos dislipidémicos presenta HTA. En este sentido, se han descrito mecanismos en los que el incremento en los valores de colesterol puede llevar a la aparición de HTA.

Lo observado en el estudio HOPE, en cuanto a prevención en pacientes de riesgo intermedio, tiene muchas variables que influyen sobre el resultado de este; en cambio, lo referente a la eficacia de las estatinas en la prevención primaria demostró que el uso de la rosuvastatina (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* [JUPITER]) es eficaz en poblaciones de individuos sanos. A su vez, otras investigaciones de prevención primaria ya habían demostrado su eficacia, tal como ocurrió en el metanálisis de la *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* (CTT). El beneficio de las estatinas en la prevención de la enfermedad vasculocerebral ha sido particularmente documentado en estudios de pacientes portadores de coronariopatía (estudios de prevención para enfermedad vasculocerebral), como son los ensayos S4 (*The Scandinavian Simvastatin Survival Study*), CARE (*Cholesterol and Recurrent Events*), GISSI (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico*), LIPID (*Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease*), MIRACL (*Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*), HPS (*Heart Protection Study*) y TNT (*Treating to New Targets*), en los que el efecto global de las estatinas en la reducción de la enfermedad vasculocerebral isquémica fue del 29%.

Al contrario del estudio JUPITER, en el estudio HOPE no se presentó un aumento de la incidencia de DBT con el uso de las estatinas. ¿Cuál sería entonces la conclusión y la recomendación frente a este hallazgo?

Algunas de las conclusiones más importantes tal vez tengan que ver con la dosis: a mayor dosis y tiempo de uso, mayor riesgo de aparición de nueva DBT. Por supuesto que se debe tener en cuenta la relación riesgo/beneficio al indicar una estatina en todos los casos. Algunas de las causas posibles más importantes para la manifestación de nueva DBT son: bloqueo de los canales de calcio en las células beta; bloqueo en la síntesis de productos intermedios del metabolismo del colesterol intracelular; disminución del transportador de glucosa GLUT4; disminución de

los niveles de coenzima Q10; sobrecarga de colesterol en las células beta. Como se observa, es difícil predecir quién presentará DBT *de novo*.

El 2 de febrero de 2012, la *Food and Drug Administration* (FDA) emitió un comunicado de seguridad, en el cual advierte mayores niveles de hemoglobina glucosilada y de glucemias basales en individuos tratados con una estatina. En ese informe se señala que en el estudio JUPITER se comunicó un 27% de incremento de riesgo de DBT *de novo* en los pacientes tratados con la estatina, en comparación con el grupo control.

En las revisiones de la FDA, previas a la advertencia formulada, se incluyeron avisos de empeoramiento en el control glucémico con atorvastatina en altas dosis (*Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy - Thrombolysis In Myocardial Infarction 22-PROVE-IT TIMI 22*). Un metanálisis de Sattar et al., que incluyó 13 estudios con estatinas y 140 participantes, encontró que el tratamiento con estatinas se asoció con un 9% de aumento de riesgo de DBT. Por su parte, el metanálisis de Rajpathak et al., de 6 estudios con estatinas y 57 593 participantes, también encontró un aumento de riesgo de DBT *de novo*. El informe de la FDA incluye un análisis de Culver et al. que confirma los riesgos referidos en mujeres posmenopáusicas, y señala que la información apunta a un efecto de clase más que a alguna estatina en especial. En el metanálisis llevado a cabo por Sattar et al., se determinó que el riesgo de aparición de DBT en el subgrupo de usuarios de estatinas fue mayor en pacientes más ancianos, mientras que el índice de masa corporal y el porcentaje de cambio en las concentraciones de LDLc son factores sin relevancia. Es evidente que serán necesarios futuros ensayos que comparen diversas estatinas, con el fin de especificar estos hallazgos.

El estudio muestra que cuando se combinan las estatinas y los antihipertensivos los eventos cardiovasculares se reducen en un 30%, con un beneficio del 40% en los pacientes con presión más elevada. ¿Lo anterior sugiere que se debería considerar la adopción de una estatina en todos los pacientes hipertensos, aun sin niveles altos de colesterol?

Las últimas recomendaciones surgidas del VI-JNC norteamericano, de la Organización Mundial de la Salud y del *National Cholesterol Education Program* (NCEP) enfatizan la importancia de tratar todos los factores de riesgo sin descuidar ninguno, ya que esto multiplica (no suma) los beneficios finales. La fuerte asociación que existe entre los niveles de colesterol y la enfermedad aterosclerótica llevó a la convicción de que el beneficio del tratamiento de la hiperlipidemia con estatinas se debía, fundamentalmente, a las reducciones de los valores de colesterol como único mecanismo. A pesar de esto, el análisis de subgrupos dentro de los grandes ensayos clínicos sobre tratamiento hipolipemiente ha sobrepasado este concepto y ahora se apunta a que el beneficio de las estatinas puede ir más allá del motivado por la reducción de las cifras de colesterol. Algunos datos en este sentido podrían ser: 1) Brown y Pekkanen mostraron en dos metanálisis que, ante reducciones comparables de los valores de colesterol, aquellas obtenidas con el uso de estatinas provocaban una disminución mayor del riesgo de sufrir un episodio coronario. Es decir, la eficacia era superior a la esperada por la variación de las concentraciones de LDLc obtenidas. 2) El beneficio del tratamiento con estatinas se observa mucho antes de lo esperable en función de la historia natural de la hiperlipidemia como factor de ries-

go. 3) Se ha observado un descenso de las cifras de PA en pacientes hipertensos hipercolesterolémicos, atribuible al uso de estatinas.

La importancia de estas asociaciones de factores de riesgo radica en que la elevación tanto de las cifras de PA como de los niveles de colesterol provoca no una suma del riesgo de ACV, sino un incremento casi exponencial de este riesgo. Pese a la frecuente asociación entre HTA e hiperlipidemia, se conoce relativamente poco sobre los posibles mecanismos patogénicos comunes o sobre el efecto que la terapia provoca en ambos. Todos los datos orientan a que debe existir algún mecanismo que, directa o indirectamente, sea responsable de la elevación tanto de los niveles de colesterol como de la PA.

El efecto antihipertensivo de las estatinas parece claro, resulta parcialmente independiente del grado de descenso de los valores de lípidos y está más relacionado con ciertos mecanismos responsables de la regulación de la PA. El efecto beneficioso de las estatinas en la prevención cardiovascular parece ir más allá del mero descenso de la hipercolesterolemia. La mejora de la regulación del sistema autocrino/paracrino dependiente del tejido endotelial vascular puede estar contribuyendo a la mejora de la HTA y a obtener beneficios a nivel de la aterogénesis.

¿En Argentina se están utilizando las estatinas de forma preventiva en los pacientes con riesgo cardiovascular? ¿Cuál es el papel actual de las estatinas (rosuvastatina) en la prevención primaria?

Actualmente, en Argentina las estatinas están siendo utilizadas en prevención. No existen datos concretos sobre el número de individuos en tratamiento, la estatina utilizada, la dosis, el tiempo de permanencia, los niveles alcanzados u otros factores. Existe disparidad en la elección del fármaco, la dosis, las metas, los objetivos y los valores. Las diferentes condiciones hacen que los lineamientos no sean seguidos de manera universal, si un mayor número de médicos, sean o no especialistas, indica estatinas para prevención y tratamiento. El papel de la rosuvastatina en la prevención es el adjudicado a lo largo de todo este trabajo de revisión y su valor en los diferentes niveles también ya han sido aclarados.

¿Cuál es su opinión con respecto a la utilización de un diurético, un antagonista de los receptores de angiotensina II y una estatina como medidas preventivas en la población con riesgo cardiovascular intermedio? ¿Podría ser una estrategia rentable en nuestro país?

Hemos hablado y evaluado extensamente esta pregunta a lo largo de la entrevista y los resultados están a la vista; otros estudios, como ASCOT-BPLA y ASCOT-LLA, demostraron el beneficio de la suma de un antihipertensivo, un diurético y una estatina, en este caso atorvastatina, en la reducción de eventos cardiovasculares en este tipo de población. El tratamiento combinado permite alcanzar los objetivos más fácilmente y con menos dosis, lo que, de alguna manera, mejora la adhesión y la eficacia de los tratamientos. El agregado de rosuvastatina queda claro en el estudio HOPE-3, como ya hemos visto. Podría realizarse un estudio de rentabilidad y aplicabilidad en nuestro medio, si existiera el interés en evaluar de forma local estas combinaciones y sus potenciales beneficios.

Lista de abreviaturas y siglas

ACV, accidente cerebrovascular; DBT, diabetes; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; HTA, hipertensión arterial; PA, presión arterial; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; JNC, *Joint National Committee*; IAM, infarto agudo de miocardio; HR, *hazard ratio*; FDA, *Food and Drug Administration*; NCEP, *National Cholesterol Education Program*.

Cómo citar este artículo

Cafferata AM. Enfermedad cardiovascular: análisis de los resultados del estudio HOPE-3. *Medicina para y por Residentes* 6(4):21-7, Oct 2018.

How to cite this article

Cafferata AM. *Cardiovascular disease: analysis of results of the HOPE-3 trial. Medicina para y por Residentes* 6(4):21-7, Oct 2018.

Autoevaluación del artículo

En el estudio HOPE se evaluó la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes de riesgo cardiovascular intermedio, sin enfermedad cardiovascular, asignados a recibir tratamiento con candesartán 16 mg más hidroclorotiazida 12.5 mg/día, añadido o no a rosuvastatina 10 mg.

Según los resultados del estudio HOPE, en la población de riesgo cardiovascular intermedio/bajo, es correcto afirmar que:

A, Quienes recibieron candesartán más hidroclorotiazida en forma concomitante tuvieron tasas significativamente más bajas del primer criterio principal de valoración, en comparación con el grupo que recibió doble placebo; B, Las tasas del criterio de valoración combinado fueron significativamente más bajas para los que recibieron rosuvastatina; C, La rosuvastatina presentó buena tolerabilidad; D, Cuando se combinan las estatinas y los antihipertensivos los eventos cardiovasculares se reducen en un 30%, con un beneficio del 40% en los pacientes con presión más elevada; E, Todas son correctas.

Verifique su respuesta en: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/154102

Conexiones temáticas

Los informes de *Medicina para y por Residentes* se conectan de manera estricta (i) o amplia (▶) con diversas especialidades.

**Comentarios****Enfermedad cardiovascular: análisis de los resultados del Estudio HOPE-3****Pedro Forcada**

Doctor en Medicina, Médico Cardiólogo, Especialista en Hipertensión Arterial y Mecánica Cardiovascular; Jefe del Laboratorio vascular no invasivo de prevención cardiovascular DIM y de CardioArenales, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

El péndulo sigue oscilando. En los años '40 del siglo pasado se decía que "la presión debe ser elevada para que la sangre pase por las arterias duras", y en los '80, que "la presión debe llegar a niveles presincoales". Cada oscilación dejó una elevada cuota de sufrimiento y muerte, pero también de aprendizaje. Hoy las oscilaciones son menos amplias, pero no menos peligrosas.

Que el riesgo de morbilidad cardiovascular aumenta a partir de los 115 mm Hg de presión arterial sistólica (PAS) no transforma este valor en un objetivo terapéutico. Esta especulación errónea es muy frecuente desde que la diapositiva del estudio de Lewington y col. se hizo famosa con el JNC VII.¹

Los estudios SPRINT² y ACCORD³ lo demuestran en pacientes de alto riesgo, y ahora, el HOPE-3 lo muestra en pacientes con riesgo moderado a bajo.

Hay una gran diferencia entre el estudio observacional de Lewington y col. y las poblaciones incluidas en los estudios de intervención, y allí es donde radica la explicación de los frustrantes resultados de estos últimos estudios.⁴

El umbral diagnóstico está obligatoriamente ligado al terapéutico. Nuestro querido maestro, el Prof. Zanchetti, y su discípulo el Prof. Mancia, a partir del resultado del estudio ONTARGET advertían que no había evidencia clara de que bajar la PAS por debajo de 130 mm Hg aumentara sustancialmente el beneficio. Y justamente con esta observación empezaba también a advertirse que con ello se registraba un aumento de los eventos adversos.⁵ En el paciente de riesgo lo verificaron los ensayos SPRINT y ACCORD, y en los de riesgo más bajo, el HOPE-3. Por ello no es raro que en las conclusiones curiosamente todos coinciden en que los mejores resultados fueron en los pacientes con presión arterial basal más alta, es decir en los que el gradiente de descenso fue mayor y también lo era el riesgo.

Otro punto importante es la interacción de la hipertensión arterial con otros factores de riesgo, y así como en los estudios de Lewington y luego en el INTERHEART⁷ y el INTERSTROKE⁸ se verifica una frecuencia elevada de combinación de factores de riesgo para los eventos cardiovasculares graves, como infarto y ACV, en los estudios de intervención se observa que cuando falla la intervención solo sobre la PA, la intervención sobre los lípidos (ASCOT⁸ y HOPE-3) o sobre la glucosa (ACCORD y ADVANCE)⁹ da resultados sorprendentes, "salvando las papas del fuego" con descensos ampliamente significativos.

Hoy es claro que el punto diagnóstico de hipertensión arterial y el objetivo de presión a alcanzar es muy diferente en una persona joven y sin comorbilidades y en un anciano frágil o en el paciente con complicaciones. Con los conocimientos fisiopatológicos y de definición de riesgo más refinados y precisos de que hoy disponemos no se pueden aceptar reglas o guías de "uno para todos".

La elección terapéutica debe ser basada en la evidencia, pero a su vez personalizada, y esto reivindica el acto de la consulta médica en la toma de decisiones.

Bibliografía del comentario

- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 360:1903-1913, 2002.
- The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 373:2103-2116, 2015.
- The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 362:1575-1585, 2010.
- Yusuf S, for the HOPE-3 Investigators. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 374:2032-2043, 2016.
- Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 27:923-934, 2009.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364:937-952, 2004.
- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 376:112-123, 2010.
- Sever P, Dahlof B, Poulter N, et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J* 27:2982-2988, 2006.
- The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2560-2572, 2008.

Esteban Enrique Hamilton Berti

Médico cardiólogo, Hospital Universitario de Caracas, Caracas, Venezuela

En el artículo se realiza una valoración de los ARA II AT1 con diuréticos tiazídicos, pero con valores de presión arterial sistólica (PAS) menores de 140 mm Hg en pacientes con riesgo intermedio. Es de hacer notar que la media de edad fue de 65.7 años en los pacientes estudiados. Con dicha media de edad hay un aumento de la resistencia vascular periférica, que va a dar como resultado hipertensión arterial sistólica aislada en dichos pacientes. Uno de los efectos colaterales de los diuréticos tiazídicos en mayores de 60 años, es la hipotensión postural, la cual fue uno de los parámetros de exclusión. Ya por este parámetro se estaban eliminando parte de los pacientes estudiados por el tratamiento impuesto en este estudio, así como por la edad. Se preseleccionaron 14 682 individuos, de los cuales permanecieron 12 705 (86.5%).

En cuanto a los resultados obtenidos, es mi parecer que tenía que dar no concluyente, debido a los valores de presión arterial que se tomaron como base del estudio. En nuestra experiencia en la Unidad de Hipertensión Arterial del Hospital Universitario de Caracas hemos tratado a los pacientes con PAS menores de 140 mm Hg y presiones arteriales diastólicas (PAD) de 90 mm Hg, sin fármacos antihipertensivos, ya que es nuestra opinión que no lo ameritan para disminuir el riesgo cardiovascular, como los resultados obtenidos en dicho artículo. Nosotros controlamos estos parámetros con tratamiento médico, no farmacológico; esto es, disminuir los factores de riesgo cardiovascular modificables, como: disminución de peso, reducción del consumo de cigarrillos, realización de ejercicio, disminución del estrés, dieta baja en grasas y baja en sodio, así como alta en potasio. Todo esto ha dado muy buenos resultados, con lo que se logró reducir la PAS a valores de 120 mm Hg y la PAD a 80 mm Hg. Por ende, disminuirían los riesgos cardiovasculares en dichos pacientes, sin necesidad de tratamiento farmacológico. Sugerimos utilizar tratamiento farmacológico solo ante cifras de presión arterial elevadas, acorde con los parámetros del JNC VIII, esto es, por encima de 140/90 mm Hg. Como sería de esperar, disminuirán de esta forma los riesgos cardiovasculares. Por supuesto, este tratamiento farmacológico se realiza en conjunto con las recomendaciones del abordaje no farmacológico antes mencionado.

Rodrigo Sabio

Médico, Hospital SAMIC
El Calafate, Argentina

La hipertensión arterial es el principal factor de riesgo vinculado con enfermedad cardiovascular y muerte por esa causa. Si bien son concluyentes los beneficios del tratamiento farmacológico antihipertensivo para reducir el riesgo de eventos y muerte cardiovascular, los valores de presión arterial, a partir de los cuales existe un beneficio con el tratamiento antihipertensivo en personas con riesgo cardiovascular intermedio, sin enfermedad cardiovascular establecida, son actualmente objeto de debate.

El Dr. Cafferata, en la entrevista *Enfermedad cardiovascular: análisis de los resultados del estudio HOPE-3*, responde preguntas acerca de los resultados expuestos en el artículo *Heart Outcomes Prevention Evaluation-3 (HOPE-3)*, en el que se evaluaron pacientes con riesgo cardiovascular intermedio (hombres de 55 años o más y mujeres de 65 años en adelante), sin enfermedad cardiovascular establecida, bajo tratamiento farmacológico con una combinación de dosis fijas de candesartán 16 mg más hidroclorotiazida 12.5 mg por día, durante un período promedio de 5.6 años. En ese trabajo se puso de manifiesto una

reducción de la presión arterial en 6.0/3.0 mm Hg, pero sin diferencias significativas en la disminución de los objetivos primarios combinados (mortalidad por causa cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, insuficiencia cardíaca, revascularización o paro cardíaco reanimado), en comparación con el placebo. Pero cuando se analizan los resultados del subgrupo de pacientes en el tercio superior según sus valores de presión arterial, con valores de presión arterial sistólica por encima de 143.5 mm Hg (media de 154.1 ± 8.9 mm Hg) y que recibieron tratamiento activo, se observa que presentaron una tasa significativamente menor de eventos cardiovasculares graves que los pacientes incluidos en el grupo placebo, lo que demuestra el beneficio en este subgrupo de individuos.

De estos resultados se desprende entonces que, si bien por debajo de estas cifras en prevención primaria no se encuentran beneficios en la disminución de la presión arterial, aquellas personas con hipertensión arterial leve por encima de estas cifras, con riesgo cardiovascular intermedio, sí obtendrían una reducción de eventos cardiovasculares graves con el tratamiento antihipertensivo. Es importante mencionar que en este estudio se incluyó un muy bajo porcentaje de pacientes diabéticos (5.8%) y personas con enfermedad renal crónica leve (2.8%). Los autores del estudio concluyen que estos datos son compatibles con la hipótesis de que el tratamiento farmacológico parece ser beneficioso para las personas sin enfermedad cardiovascular, con cifras de presión arterial sistólica por encima de 140 mm Hg, pero el descenso de la presión arterial no sería requerido por debajo de dichos valores. Para este grupo de pacientes, el concepto de "cuanto más bajo mejor" no sería aplicable, ya que incluso las disminuciones más pronunciadas podrían generar mayor daño, apoyando el concepto de curva en J.

Manuel Hipólito Chaple La Hoz

Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad laica Eloy Alfaro de Manabí, Manta; Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, Ecuador

De acuerdo con los resultados del estudio HOPE-3, no hubo un beneficio significativo al disminuir las cifras de presión arterial (PA) con un ARA II y un diurético en pacientes con riesgo cardiovascular intermedio; en cambio, en el subgrupo de pacientes con hipertensión arterial leve no complicada, la terapia redujo de manera significativa el riesgo de eventos cardiovasculares.

El diseño de este estudio está bien estructurado, aunque hubiera sido importante hacer un estudio longitudinal de 10 años como mínimo, además de considerar el tiempo de padecimiento de la enfermedad, y homogenizar más la muestra, de manera de obtener resultados significativos, ya que, a mi criterio, sí se puede disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular a largo plazo en estos pacientes que presentan riesgo cardiovascular intermedio con las pautas establecidas en el estudio HOPE-3.

Otro aspecto interesante sería seleccionar los pacientes a partir de los 50 años, y con un tiempo de evolución de la enfermedad de 10 años, pues habría más posibilidad de riesgo para enfermedad cardiovascular. Las nuevas pautas del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association (ACC/AHA)*, entre otras, definen a muchos adultos estadounidenses con más hipertensión que la definición del informe del Comité Nacional Conjunto (JNC 7) de 2003. En las nuevas pautas ACC/AHA se define la presión arterial sistólica en 130 mm Hg o más como hipertensión, mientras que la definición anterior establece el umbral en 140 o superior. Sobre la base

de datos representativos a nivel nacional sobre aproximadamente 10 000 adultos, alrededor del 46% de los estadounidenses padece hipertensión arterial según las nuevas pautas, frente al 32% de acuerdo con la definición anterior, según un análisis publicado en *Journal of the American College of Cardiology*.

La evolución de la hipertensión arterial depende, en gran medida, de la adopción precoz de un tratamiento. Por lo general, la hipertensión arterial cursa de manera silente durante años o incluso décadas. La presión arterial elevada aumenta la probabilidad de manifestar una afección secundaria. Si no recibe tratamiento, puede ocasionar daños en el corazón, los vasos sanguíneos, el cerebro, los ojos y los riñones. La administración de un tratamiento adecuado y la modificación del estilo de vida permiten reducir la presión arterial hasta valores normales.

De acuerdo con numerosos estudios internacionales, la morbilidad y mortalidad de causa cardiovascular

tiene una relación directa con el aumento de las cifras de presión arterial sistólica sostenida por encima de 139 mm Hg o de presión arterial diastólica sostenida mayor de 89 mm Hg, tanto para las complicaciones de la enfermedad coronaria como para los accidentes cerebrovasculares, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad vascular periférica y la insuficiencia renal. La hipertensión arterial, de manera silente, produce cambios en el flujo sanguíneo, a nivel macrovascular y microvascular, causados a su vez por disfunción de la capa interna de los vasos sanguíneos y el remodelado de la pared de las arteriolas de resistencia, que son las responsables de mantener el tono vascular periférico. Muchos de estos cambios anteceden en el tiempo a la elevación de la presión arterial y producen lesiones orgánicas específicas.

Por último, hay que destacar que el uso de las estatinas en estos pacientes es importante para prevenir eventos cardiovasculares en aquellos con riesgo cardiovascular intermedio. En mi experiencia personal, he obtenido buenos resultados.

Bibliografía recomendada

Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group. Diuretic versus alpha-blocker as first-step antihypertensive therapy: final results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension* 42(3):239-224, 2003.

Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ. Lipid lowering and plaque regression. New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 87:1781-1791, 1993.

Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Effect of HMGcoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 128:89-95, 1998.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 289:2560-2572, 2003.

Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 172:144-152, 2012.

Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al; Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 276(23):1886-1892, 1996.

Encuesta Nacional de factores de Riesgo 2015. Ministerio de Salud, República Argentina; 2015.

Julius ST, Nesbitt S, Egan B, Weber MA, Michelson

EL, Kaciroti N, et al. Feasibility of Treating Prehypertension with an Angiotensin-Receptor Blocker. *N Engl J Med* 354:1685-1697, 2006.

Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 374:2009-2020, 2016.

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 34(28):2159-2219, 2013.

Ministerio de Salud de la Nación Argentina - Estrategia Nacional para Prevención y Control de las enfermedades Crónicas no transmisibles

National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension (CG127). Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/cg127. [Consultado: octubre 30, 2013].

Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM, et al. Ten year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med* 322:1700-1707, 1990.

PR 6. U.S. Department of Health and H. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 265(24):3255-3264, 1991.

Preiss D. Statin therapy and new-onset diabetes: A cause of concern? *Maturitas* 72:95-96, 2012.

PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of perindopril -based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 358:1033-1041, 2001.

Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 32:1924-1929, 2009.

Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein - an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) was to investigate whether treatment with rosuvastatin, 20 mg daily, as compared with placebo, would decrease the rate of first major cardiovascular events. *N Engl J Med* 359:2195-2207, 2008.

Ross SD, Allen E, Connolly JE, Korenblat BM, Smith ME, Bishop D, et al. Clinical outcomes in statin treatment trials. *Arch Intern Med* 159:1793-1802, 1999.

Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley B, De Craen A. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 375:735-742, 2010.

Tonolo G, Melis MG, Formato M, Angius MF, Carboni A, Brizzi P, et al. Additive effects of simvastatin beyond its effects on LDL cholesterol in hypertensive type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 30:980-987, 2000.

Wheeler DC. Are there potential non-lipid-lowering uses of statins? *Drugs* 56:517, 1998.

D - Un cuestionario para evaluar las actitudes de los estudiantes de enfermería hacia el cuidado

A questionnaire to assess attitudes to healthcare among nursing students

Silvia Gladys Stepanosky

Docente, Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina

Analia Veronica Ocampo

Docente, Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina

Alejandro Gabriel Cragno

Docente, Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina

Ezequiel Francisco Jouglard

Docente, Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina

Acceda a este artículo en siicsalud

www.siicsalud.com/acise_viaje/ensicias.php?id=152156



Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

La currícula del programa de enfermería es la expresión de saberes, experiencias e intenciones de la comunidad académica que, en forma explícita, se definen en el perfil del egresado. La currícula tiene como objeto de estudio el cuidado del ser humano, que es la razón de ser de la enfermería y su objeto central de estudio.

La importancia de este trabajo radica en el desarrollo de una herramienta que permita abordar las actitudes hacia el cuidado en los estudiantes de enfermería. A pesar del gran número de definiciones de la palabra actitud, se pueden extraer de ellas algunos rasgos comunes: se entiende como una predisposición existente en el sujeto y adquirida por aprendizaje, que impulsa a este a comportarse de una manera determinada, en determinadas situaciones, que la infraestructura de esta predisposición es algún estado mental y, por último, que ese estado mental esté integrado por tres componentes: de acción, afectivo y cognitivo. Si bien hay un número de argumentos de cómo y qué debe ser medido, es decir si las actitudes deben ser medidas como una entidad o si sus componentes deben ser abordados en forma independiente, la búsqueda bibliográfica muestra los argumentos de ambas posturas, los autores consideran para esta investigación las actitudes como concepto unificado, en oposición a medir cada componente por separado.

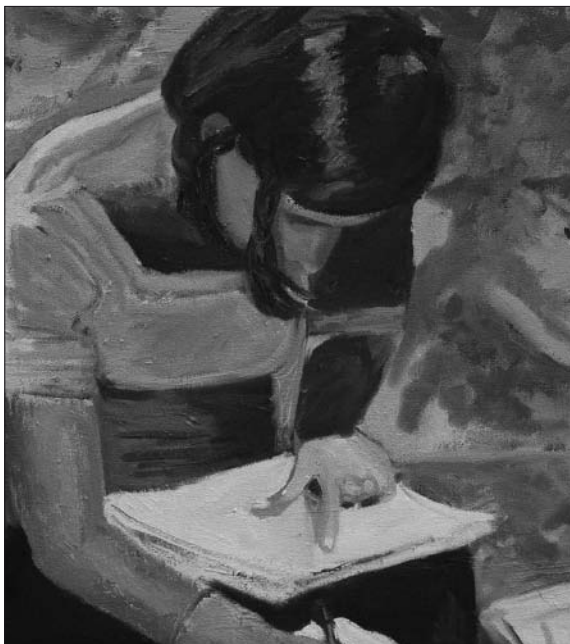
Se cree que los estudiantes de enfermería ingresan a la educación en enfermería con la visión de la sociedad obtenida por experiencia directa o indirecta, y durante el proceso de socialización profesional, ellos desarrollan

actitudes, creencias y valores que se mantienen en la profesión. La experiencia educacional vivida por los alumnos de enfermería envuelve más que un cuerpo de conocimientos científicos y adquisiciones de habilidades para cuidar a los sujetos de atención; los estudiantes aprenden a relacionarse con los pacientes y comienzan a construir su identidad como profesión.

En este estudio se toma el concepto de cuidado como interacción personal y como acción terapéutica en sus cuatro dimensiones: asistir, investigar, educar y administrar. El objetivo de esta investigación fue construir un cuestionario que identifique las categorías de análisis con herramientas cualitativas y rastreo bibliográfico; se trata de un estudio cualitativo de construcción de un instrumento.

La población seleccionada fueron estudiantes del primer ciclo de la licenciatura en Enfermería del Departamento de Ciencias de la Salud. Se realizaron grupos focales de estudiantes, docentes y profesionales de enfermería y entrevistas en profundidad; el número se definió por saturación. Se seleccionaron dimensiones y categorías a partir de los resultados.

Con las principales dimensiones identificadas se comenzó el diseño de un instrumento de actitudes experimental. En la primera lectura los segmentos fueron agrupados por categorías, y se obtuvieron 60 ítems, posteriormente se eliminaron los ítems similares o redundantes, quedando en la segunda lectura 41 ítems, los cuales fueron analizados para la confección inicial del instrumento de 30 ítems. Las respuestas se diseñaron con un formato de escala de Likert de cinco puntos, combinando afirmaciones favorables y desfavorables. Los valores fueron ubicados de acuerdo con lo más positivo, si la afirmación fue favorable: "totalmente de acuerdo" recibió el puntaje más alto, y si la afirmación era desfavorable, "totalmente en desacuerdo" recibió el puntaje más alto. Los ítems fueron mezclados para que la tendencia de las respuestas fuera minimizada.



Se analizaron los resultados obtenidos mediante análisis factorial, se evaluaron las correlaciones ítem-total y la consistencia interna con el estadístico alfa de Cronbach, y se seleccionaron 20 ítems para construir la versión final del cuestionario, el cual tiene un valor de 0.69. Para el análisis se utilizó el programa estadístico SPSS 11.5.

Los resultados de esta investigación muestran que el instrumento es válido y con una confiabilidad aceptable para

medir actitudes. La validez de contenido fue asegurada por la realización de los grupos focales y la búsqueda de bibliografía. El proceso de organizar y llevar a cabo grupos focales demanda tiempo, pero como estrategia de recolección de datos es recompensada por la riqueza de los datos obtenidos. Se determinó la validez aparente. En investigaciones futuras se evaluará su confiabilidad externa y su sensibilidad al cambio.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018
www.siic.salud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Cómo citar este artículo

Stepanosky SG, Ocampo AV, Cragno AG, Jouglard EJ. Un cuestionario para evaluar las actitudes de los estudiantes de enfermería hacia el cuidado. *Medicina para y por Residentes* 6(4):28-9, Oct 2018.

How to cite this article

Stepanosky SG, Ocampo AV, Cragno AG, Jouglard EJ. A questionnaire to assess attitudes to healthcare among nursing students. *Medicina para y por Residentes* 6(4):28-9, Oct 2018.

Conexiones temáticas

Los informes de *Medicina para y por Residentes* se conectan de manera estricta (i) o amplia (▶) con diversas especialidades.



Comentarios

Un cuestionario para evaluar las actitudes de los estudiantes de enfermería hacia el cuidado

María Celeste Kolmann

Licenciada en Enfermería, Enfermera referente y asistencial, Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría Superiora Sor María Ludovica, La Plata, Argentina.

Este estudio permitió desarrollar un cuestionario para analizar las actitudes hacia el cuidado en estudiantes de primer ciclo de Licenciatura en Enfermería de la Universidad Nacional del Sur (Bahía Blanca, Argentina). La enfermería es, hoy, una disciplina compleja del área de salud, con un gran impacto social que constantemente aumenta sus funciones para satisfacer las necesidades que impone el cuidado de la salud en un mundo en cambio.

Para este estudio los autores abordaron el concepto de cuidado como interacción personal y como acción terapéutica en sus 4 dimensiones: asistencia, investigación, educación y administración. Luego, identificaron las categorías de análisis con herramientas cualitativas y un exhaustivo rastreo bibliográfico, como respuesta al desafío de evaluar la actitud de los alumnos en relación con el cuidado.

Inicialmente y debido a las múltiples acepciones del término "actitud", abordadas ya sea como una entidad o con sus componentes de manera independiente, los autores de este trabajo la conceptualizaron como una predisposición del sujeto, surgiendo de allí el interrogante de cómo y qué se debía medir.

En una primera etapa, mediante metodología cualitativa consistente en grupos focales y entrevistas en profundidad, además de los observadores utilizaron cámaras de audio y de video como estrategia para evitar fallas en la recolección de los datos. Para esto se obtuvo el consentimiento de todos los participantes.

Luego de identificar las dimensiones se diseñó el instrumento experimental, con más de los 20 ítems que finalmente resultaron, agrupándose por categorías a responder con formato de escala de Likert, y se realizó una prueba piloto con alumnos de segundo y tercer ciclo para clarificar y evaluar dicho instrumento.

El análisis de los datos relevados demostró la validez y confiabilidad del instrumento para medir actitudes en los estudiantes de enfermería.

Si bien son evidentes los avances en la investigación en enfermería para describir las formas de cuidado, este trabajo merece ser resaltado por el abordaje novedoso y el criterio preciso en la selección del tema: la utilización de un instrumento para medir la actitud permite mejorar el impacto directo de la atención y la proyección en el ámbito académico y laboral para la profesión.

La realidad planteada respecto a medir la actitud de un/a Licenciado/a en enfermería en formación en la UNS, coincide con la realidad de numerosas sedes educativas; el uso de medidas específicas es una exigencia creciente de quienes deben tomar decisiones frente a la necesidad de orientar los cambios en la educación y la práctica en diversas disciplinas de la salud.

Aporte de calcio, vitamina D o ambos y riesgo de eventos cardiovasculares

University of Southampton, Southampton, Reino Unido

Journal of Bone and Mineral Research 33(5):803-811, May 2018

Este amplio estudio prospectivo de población del Reino Unido indica que la utilización de calcio o de vitamina D no se asocia significativamente con mayor riesgo de internaciones o de muerte por eventos cardíacos isquémicos o no isquémicos.

El aporte de calcio o de vitamina D es muy frecuente, sobre todo en los sujetos de edad avanzada. En algunos estudios, este abordaje se asoció con menor riesgo de fracturas por fragilidad en los individuos seniles residentes en instituciones geriátricas. Los suplementos de calcio y vitamina D también se indican de manera rutinaria en los enfermos tratados con fármacos contra la osteoporosis. Sin embargo, en un estudio de 2008 de Nueva Zelanda, el aporte de calcio en mujeres de edad avanzada aumentó el riesgo de sufrir un infarto agudo de miocardio (IAM). En los metanálisis posteriores y en los nuevos análisis con los datos de la *Women's Health Initiative* (WHI) se confirmó la asociación entre el aporte de calcio, con vitamina D o sin ella, y el mayor riesgo de IAM, no así de muerte por causas cardiovasculares. Los estudios observacionales también hallaron resultados contradictorios, sobre todo en relación con la ingesta de calcio en la dieta respecto del uso de suplementos.

La frecuencia de fracturas por osteoporosis es elevada, de modo que los posibles efectos adversos cardiovasculares de los tratamientos utilizados para mejorar la salud ósea merecen especial atención desde el punto de vista de la salud pública. Los estudios de intervención y de observación difieren en gran medida en cuanto a las variables aplicadas de exposición y valoración.

En el presente estudio se analizaron las asociaciones entre el aporte de calcio, de vitamina D o de ambos y el riesgo de internación y mortalidad por enfermedad cardíaca isquémica (ECI) con la información proporcionada por el *UK Biobank*. Las vinculaciones se analizaron en relación con el sexo y con los factores basales de riesgo cardiovascular.

Pacientes y métodos

Para el estudio prospectivo se utilizaron los datos del *UK Biobank* y de los registros del *UK National Health Service* (NHS). Fueron invitados a participar en la investigación alrededor de 9.2 millones de sujetos de 40 a 69 años. Los individuos completaron cuestionarios por Internet y participaron en entrevistas personales; se tuvieron en cuenta las características sociodemográficas (edad, sexo, etnia y nivel educativo); los hábitos de vida, entre ellos el tabaquismo, la dieta, la actividad física y el consumo de alcohol,

ya la utilización de fármacos y suplementos nutricionales. A partir del peso y la talla se estimó el índice de masa corporal (IMC). Se consideraron las internaciones atribuibles a ECI, IAM y otros eventos cardiovasculares, codificadas según la *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision*. Las muertes ocurridas hasta 10 años después de la valoración inicial se conocieron a partir del registro de mortalidad.

Todos los análisis se realizaron en hombres y mujeres por separado. Las asociaciones se determinaron con modelos proporcionales de Cox y se expresaron como *hazard ratio* (HR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se excluyeron los sujetos que refirieron antecedentes de eventos cardiovasculares en las valoraciones basales. En los análisis se consideraron diversos factores de confusión, entre ellos la edad, el IMC, los antecedentes familiares de enfermedad cardíaca, el tabaquismo, el consumo de alcohol, el nivel educativo, la actividad física intensa, la presión arterial sistólica y la utilización de fármacos contra la diabetes o la hipercolesterolemia; para las mujeres también se tuvo en cuenta el uso de terapia de reemplazo hormonal (TRH).

Resultados

Un total de 502 637 sujetos de ambos sexos completaron los cuestionarios basales y refirieron datos acerca del consumo de calcio y vitamina D. La muestra final incluyó 475 255 individuos (264 984 mujeres y 210 271 hombres). El seguimiento promedio fue de 7 años, con un máximo de 10 años.

La mediana de edad fue de 57 años (rango intercuartílico [RIC]: 50 a 63) en las mujeres y de 57 años (RIC: 50 a 63) en los hombres; el IMC promedio fue de 27 y 27.7 kg/m², respectivamente. El 10.6% de las mujeres y el 2.6% de los hombres utilizaban suplementos de calcio, en tanto que el 5.2% y 2.6%, en el mismo orden, consumían suplementos de vitamina D. El 3.5% de las mujeres y el 0.8% de los hombres recibían calcio y vitamina D.

La utilización de suplementos de calcio o vitamina D se asoció, de manera positiva, con el antecedente de fracturas, con cocientes de incidencia de 1.2 a 1.8 ($p < 0.001$ en todos los casos).

Un total de 7106 hombres y 3407 mujeres fueron internados por ECI, 2456 y 929 por IAM y 8378 y 4312, respectivamente, por enfermedad cardiovascular (ECV). Los resultados fueron esencialmente iguales al considerar todos los patrones de aporte de suplementos, de modo que, tanto en los modelos sin ajuste como en aquellos con ajuste, los HR para cualquier variable de valoración, en asociación con cualquiera de las 3 variables de exposición, no fueron significativos.

Como ejemplo, en los modelos sin ajuste, el HR de internación por IAM fue de 0.97 (IC 95%: 0.79 a 1.2; $p = 0.79$) entre las mujeres que consumían calcio; el HR correspondiente para los hombres fue de 1.16 (HR = 0.92 a 1.46;

$p = 0.22$). En los modelos finales con ajuste, los HR fueron de 0.82 (IC 95%: 0.62 a 1.07; $p = 0.14$) entre las mujeres y de 1.12 (IC 95%: 0.85 a 1.48; $p = 0.41$) entre los hombres. Los HR con ajuste para la internación por ECI fueron de 1.05 (IC 95%: 0.92 a 1.19; $p = 0.5$) en las mujeres y de 0.97 (IC 95%: 0.82 a 1.15; $p = 0.77$) en los hombres. En las mujeres, los HR en los modelos en los que se incorporó el uso de TRH tampoco fueron significativos.

No se encontraron asociaciones significativas entre la exposición y la mortalidad por eventos cardiovasculares; los resultados fueron similares en los modelos sin ajuste y ajustados, como también al considerar a las mujeres tratadas con TRH. Tampoco se observaron interacciones significativas entre los factores de riesgo cardiovascular y el aporte de calcio en cuanto a la internación por IAM.

Discusión

En este estudio poblacional, el uso de suplementos de calcio o de vitamina D no se asoció significativamente con mayor riesgo de internaciones o mortalidad luego de eventos cardiovasculares isquémicos o no isquémicos, en especial, después del IAM. Los resultados fueron homogéneos en hombres y mujeres, incluso al considerar numerosos factores de confusión.

En un análisis *post hoc* de un estudio de Nueva Zelanda, realizado en mujeres de edad avanzada, el aporte de calcio indujo un aumento del riesgo de IAM; los mismos hallazgos se observaron en los metanálisis de estudios de suplementos de vitamina D con calcio o sin él, incluso en la WHI. Sin embargo, en la mayoría de los estudios las asociaciones fueron débiles y heterogéneas entre las diversas variables de valoración.

En el presente estudio se constató un aumento no significativo (del 18%) del riesgo de internación por ECI, en relación con el uso de calcio, en las pacientes que utilizaban TRH; en cambio, no se encontraron asociaciones con el IAM, el criterio vinculado más a menudo al aporte de calcio en los estudios previos. Cabe mencionar que en la WHI no se hallaron diferencias en el riesgo de IAM o de enfermedad coronaria según el aporte de calcio o de vitamina D, respecto del placebo, en función del uso de TRH.

La mayoría de las investigaciones anteriores incluyeron esencialmente a mujeres; el presente trabajo aporta datos de importancia para una amplia población de hombres, quienes suelen tener un riesgo cardiovascular más alto que las mujeres de la misma edad.

Los resultados de este amplio estudio prospectivo de población indican que la utilización de calcio o de vitamina D no se relaciona de manera significativa con mayor riesgo de internaciones o de muerte por eventos cardíacos isquémicos o no isquémicos. La falta de vinculaciones fue similar en los modelos con ajuste y no ajustados y semejante en los hombres y las mujeres.

Otros estudios de población mostraron resultados contradictorios. En uno de ellos, el AARP *Diet and Health Study*, con la inclusión de 388 229 hombres y mujeres de 50 a 71 años, seguidos durante 12 meses, la mayor ingesta basal de calcio se asoció con un riesgo más bajo de mortalidad por enfermedad cardíaca, en tanto que el aporte de suplementos de calcio aumentó un 19% el riesgo de enfermedad cardíaca en los hombres, pero no en las mujeres.

El *Nurses' Health Study*, que evaluó a 74 245 mujeres seguidas durante 24 años, mostró resultados similares a los de la presente investigación. En cambio, en la cohorte de *Heidelberg del European Prospective into Cancer and nutrition study* (EPIC), con 23 980 hombres y mujeres de 35 a 64 años, el uso exclusivo de suplementos de calcio confirió mayor riesgo de IAM, pero no de mortalidad. Sin embargo, los resultados de los estudios son difíciles de interpretar y de comparar debido a las diferencias metodológicas.

En conclusión, según los resultados de este amplio estudio prospectivo en una cohorte del Reino Unido, con la inclusión de alrededor de medio millón de participantes, la utilización de calcio o de vitamina D no se relacionó con mayor riesgo de internación o de muerte luego de eventos cardiovasculares isquémicos o no isquémicos.

 www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157846

Resonancia magnética multiparamétrica en el diagnóstico de cáncer de próstata

University of York, York, Reino Unido

European Urology 73(1):230-230, Ene 2018

La resonancia magnética multiparamétrica ofrece una buena relación costo-efectividad cuando se utiliza como primera prueba para el diagnóstico de cáncer de próstata, seguida por una biopsia transrectal guiada por ecografía.

La recomendación actual para el diagnóstico del cáncer de próstata (CP) favorece la biopsia transrectal guiada por ecografía (BTRGE). Sin embargo, se reconoce que este método puede fracasar en el diagnóstico de algunos CP clínicamente significativos. Un método de biopsia más sensible es la biopsia transperineal de mapeo guiada por plantilla (BTPMP), pero requiere recursos intensivos, lo que plantea dificultades para su uso rutinario.

La resonancia magnética multiparamétrica (RMMP) es un nuevo método, recomendado de forma creciente para el diagnóstico del CP clínicamente significativo, si la biopsia inicial es negativa. Estudios recientes han analizado la sensibilidad y la especificidad de las estrategias que utilizan la RMMP, en comparación con un método de biopsia (BTRGE o BTPMP) para el diagnóstico del CP clínicamente significativo. El estudio *Prostate MR Imaging Study* (PROMIS) comparó la RMMP con la BTRGE, en un protocolo en el que el estándar de referencia

para el diagnóstico fue la BTPMP, y encontró que la RMMP tenía mayor sensibilidad que la BTRGE, pero menor especificidad.

El objetivo de este estudio fue identificar la estrategia diagnóstica combinada más eficiente para detectar CP clínicamente significativo y con mejor relación costo-efectividad.

Pacientes y métodos

La población de referencia estuvo compuesta por hombres con riesgo de CP derivados a un centro especializado para su diagnóstico. Las estrategias diagnósticas consistieron en diferentes combinaciones de métodos diagnósticos (RMMP, BTPMP y BTRGE), así como en el uso aislado de BTPMP y de BTRGE. Las estrategias incluyeron el uso de la RMMP para definir si una BTPMP o una BTRGE era necesaria y el uso inicial de la BTRGE, seguida por la RMMP para definir la necesidad de repetir la biopsia, entre otras. En total se utilizaron 32 combinaciones de pruebas diagnósticas.

Se analizó la precisión diagnóstica de las combinaciones, así como los resultados a largo plazo y los costos asociados con cada estrategia diagnóstica para los pacientes con CP, con tumores diferentes del CP y sin cáncer. El diagnóstico inicial determinó el tratamiento ulterior.

De acuerdo con los resultados de la biopsia (expresados con el puntaje de Gleason) y con los valores del antígeno prostático específico (PSA, por su sigla en inglés), la enfermedad prostática fue clasificada en 4 subgrupos: 1) sin cáncer; 2) bajo riesgo (PSA \leq 10 ng/ml y puntaje de Gleason \leq 6); 3) riesgo intermedio (PSA 10 ng/ml a 15 ng/ml y puntaje de Gleason 7); 4) alto riesgo (puntaje de Gleason \geq 8). Los subgrupos 1 y 2 fueron considerados "sin cáncer" y los subgrupos 3 y 4, "con cáncer".

Para el análisis de la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL, por su sigla en inglés) y de los costos se utilizaron los autoinformes de los pacientes, los costos del procedimiento en sí y los costos secundarios, en caso de complicaciones. El modelo de evaluación a largo plazo consideraba el efecto del envejecimiento y de una eventual enfermedad metastásica.

Los criterios principales de valoración fueron la relación costo-efectividad del diagnóstico, definida como las estrategias que detectaron mayor cantidad de CP por el dinero invertido, y la relación costo-efectividad a largo plazo, definida como las estrategias que lograron mejores resultados a largo plazo, en relación con los costos.

Resultados

Cuatro estrategias (M7 222, M7 223, T7 223 y P4 2) detectaron al menos el 80% de los pacientes con CP clínicamente significativo. La estrategia P4 2 consistió en la realización de una BTRGE en todos los pacientes y de una BTPMP en aquellos en quienes la primera

biopsia no había detectado CP. Esta estrategia tuvo una sensibilidad de 100%, pero mayores costos (£ 1332). La estrategia P4 2 obtuvo los mejores resultados en la morbilidad a largo plazo, aunque la estrategia M7 222 fue la que mostró una mejor relación costo-efectividad.

Discusión y conclusiones

El estudio encontró que una estrategia diagnóstica consistente en la realización inicial de una RMMP, seguida de hasta 2 BTRGE, representa la alternativa con mejor relación costo-efectividad. La estrategia más efectiva desde el punto de vista clínico es la de estudiar a todos los pacientes con BTRGE, y reestudiar con BTPMP aquellos en quienes el primer estudio no hubiera encontrado CP. Esta estrategia, sin embargo, no presenta buena relación costo-efectividad y sería, además, muy difícil de instrumentar de manera generalizada en muchos sistemas asistenciales.

La sensibilidad de la RMMP y de la BTRGE depende de las definiciones de la enfermedad CP y de los valores discriminatorios fijados. Un valor de corte \geq 2 para la RMMP deriva el 96% de los pacientes a una biopsia, pero asegura que solamente el 2% de los hombres con CP de riesgo intermedio y ninguno de los hombres con CP de alto riesgo escapan de la indicación de biopsia. Más aún, la mayoría de los pacientes recibe una BTRGE de mayor sensibilidad, debido a que la BTRGE guiada por la RMMP es más sensible que la técnica estándar.

Los autores indican que este es el primer estudio que comparó todas las combinaciones posibles de la RMMP, de la BTRGE y de la BTPMP para el diagnóstico de CP, utilizando los datos del estudio PROMIS, el análisis más extenso existente sobre RMMP y BTRGE. Una limitación del estudio PROMIS (y, por ende, de esta investigación), es que no incluyó otros datos adicionales (clínicos, genéticos, patológicos, entre otros) para determinar la estratificación del riesgo. Estos datos para una mejor estratificación del riesgo, así como la sensibilidad de la BTRGE, son, para los autores, áreas importantes para la futura investigación de relaciones entre costo y efectividad.

La conducta diagnóstica para con los hombres sin CP o con cáncer diferente del CP tiene impacto en los costos. Los protocolos de detección de CP con mayor sensibilidad mejoran la relación costo-efectividad de las estrategias diagnósticas menos sensibles y menos costosas.

Esta relación costo-efectividad debe ser medida en el largo plazo, mediante los resultados alejados del diagnóstico inicial, ya sea este correcto o equivocado. El grado



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

de generalización de los datos de costo-efectividad a otros contextos depende de la similitud entre las poblaciones, entre los resultados, entre las características de los sistemas asistenciales y entre los determinantes de los costos.

En conclusión, la RMMP ofrece una buena relación costo-efectividad cuando se utiliza como la primera prueba para el diagnóstico de CP, y cuando es seguida por una BTRGE en los pacientes en los que la RMMP sugiere un probable CP clínicamente significativo.



www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157249

Alergia a la penicilina: desetiquetado y uso de antibióticos

Medical College of Wisconsin, Milwaukee, EE.UU.

Pediatrics 141(5):1-8, May 2018

En esta serie de casos de seguimiento se evaluó el efecto de quitar la etiqueta de alérgico a la penicilina en la prescripción de medicamentos a niños.

La alergia a la penicilina es la alergia medicamentosa más frecuentemente referida en los niños que consultan al departamento de emergencias pediátrico (DEP). La mayoría de los niños que refieren ser alérgicos a la penicilina podrían tolerar la penicilina sin reacciones adversas o alérgicas. Etiquetar a un paciente de alérgico a la penicilina trae más problemas de salud y aumenta los costos en medicamentos, mientras que quitar esta etiqueta disminuye los costos de prescripción con bajas tasas de reacciones adversas.

El objetivo de este proyecto fue evaluar el efecto que este resultado tuvo en las prescripciones de los médicos de atención primaria (MAP) de los niños y cuán cómodos están los padres y los médicos con la quita del etiquetado de alergia a la penicilina, además de documentar cualquier reacción adversa o síntomas alérgicos que pudieran ocurrir con las prescripciones de penicilina posteriores.

Materiales y métodos

Se realizó una serie de casos de seguimiento con 100 niños que referían alergia a la penicilina, con síntomas de bajo riesgo por cuestionario y resultado negativo a la prueba con amoxicilina vía oral. Se contactó telefónicamente a los padres o tutores legales y a los MAP para averiguar sobre prácticas de atención, uso posterior de antibióticos y eventos adversos relacionados con el uso de antibióticos. Para calcular el tiempo de seguimiento, se usó la fecha en que se realizó el contacto desde que el niño tuvo la prueba de alergia. Se asumió que el tratamiento de elección para la otitis media, la faringitis y la neumonía es la amoxicilina, y que a los niños con alergia a la penicilina se les indica cefdinir.

Para calcular el costo del antibiótico, se tomó la media de edad de los niños incluidos en este estudio (8 años) y se asumió que se les indicó antibiótico en jarabe. Se usaron las tablas de www.cdc.gov/growthcharts para calcular el percentil 50 de peso para la edad de niños y niñas de 8 años, que fue de 26 kg. Se usó www.goodrx.com para calcular la cantidad promedio de jarabe para tratar una otitis media, y se tomó el costo promedio de venta al público del antibiótico. Para calcular el ahorro, primero se calculó el costo promedio esperado por curso de antibióticos no derivados de la penicilina y se le restó el costo real en antibióticos de la cohorte. Segundo, se calculó el costo evitado asumiendo que los pacientes que tomaron amoxicilina o penicilina hubieran tomado cefdinir en su lugar. Por último, se extrapoló el costo total de ahorro potencial que generan los pacientes con alergia a la penicilina que se atienden en el DEP al año.

Resultados

De las 100 familias que fueron contactadas, el 81% completó la encuesta de seguimiento. De ellos, el 90% de los padres refirió conocer el resultado de la prueba de alergia a la penicilina de su hijo y el 80% dijo que se lo había comunicado a su MAP. El 98% de los MAP completó el cuestionario de seguimiento. El 84% refirió que no fue notificado de los resultados negativos en las pruebas de alergia. El 52% de los niños todavía presentaba el antecedente de alergia a la penicilina en la historia clínica. La media de seguimiento fue de 1 año. El 69% de los participantes eran de raza blanca, el 14% afroamericanos y el 11% hispanos. Cuando se indagó a los padres si se sentirían cómodos si su hijo recibe un antibiótico derivado de la penicilina, el 73% dijo que estaría "cómodo" o "muy cómodo", el 24% "poco cómodo" y el 4% "nada cómodo". El 74% de los que contestaron "poco cómodo" y "nada cómodo" tenían una reacción alérgica.

La mediana (rango intercuartílico) de edad de los niños que habían recibido antibióticos desde la prueba de alergia fue de 8 años (6-12). Hubo un total de 46 antibióticos recetados, 26 niños recibieron antibióticos una vez y 10 niños dos veces. El antibiótico más prescrito fue amoxicilina o penicilina (n = 24; 52%), seguido por azitromicina (n = 13; 28%), cefdinir (n = 6; 13%), amoxicilina con ácido clavulánico (n = 2; 4%) y cefadroxilo (n = 1; 2%). Uno de los niños (4%) presentó una erupción dentro de las 24 horas de haber comenzado el antibiótico y fue etiquetado nuevamente como alérgico a la penicilina.

Los costos ahorrados fueron de \$1368.13, y los evitados fueron de \$1812.00. El total de costos potencialmente ahorrados por la cantidad de pacientes que visitan el DEP por año fue de \$192 223 (se atienden 67 000 pacientes al año y aproximadamente el 10% refieren alergia a la penicilina).

Discusión

En este proyecto de seguimiento, al año de la prueba de alergia, 36 de los niños habían recibido 26 antibióticos derivados de la penicilina y sólo 1 de ellos (4%) presentó una erupción dentro de las 24 horas de haber comenzado la medicación, por lo que fue etiquetado nuevamente como alérgico a la penicilina. Ninguno de los niños presentó una reacción alérgica grave.

El 28% de las familias refería estar "poco cómoda" o "nada cómoda" con recibir penicilina después de la prueba de alergia negativa, la mayoría tenían una nueva reacción alérgica. Lo más probable es que ninguno de estos niños sea alérgico a la penicilina ya que todos habían presentado síntomas leves, como erupción algunos días después del contacto inicial. Esto demuestra el efecto poderoso que tiene etiquetar a un paciente como alérgico y la dificultad para remover esta etiqueta aun habiendo presentado síntomas leves y teniendo una prueba de alergia negativa. Es crucial incluir al MAP y a la farmacia para que quitar la etiqueta de alérgico a la penicilina tenga éxito y así cambiar por tratamientos igualmente eficaces pero más económicos. El 80% de los MAP no conocía el resultado de las pruebas de alergia y más de la mitad todavía tenía el antecedente de alergia en la historia clínica. Al año de realizar las pruebas a 100 pacientes, más de la mitad de los 46 antibióticos recetados eran derivados de la penicilina. Esto implicó un ahorro de costos de \$1368.13 y una reducción de costos de \$1812; el ahorro potencial si se tienen en cuenta los casi 67 000 pacientes que consultan al DEP es de \$192 223. Los autores opinan que quitar el etiquetado en el DEP es una alternativa segura a la prueba de penicilina cutánea y puede evitar grandes costos en salud.

Las limitaciones de este proyecto son que no todos los niños que recibieron la prueba pudieron ser contactados nuevamente. Los autores no pueden garantizar que no haya ocurrido una reacción alérgica grave, aunque esto parece poco probable ya que uno solo de los niños no recibió ningún tipo de seguimiento. Al no ser un análisis de rentabilidad, no se tuvo en cuenta el costo de la prueba, ni el posible ahorro a largo plazo.

Conclusión

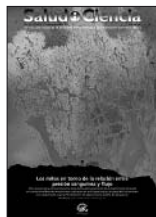
Los autores concluyen que los niños que presentan síntomas de bajo riesgo y tienen prueba de alergia negativa para penicilina toleran los antibióticos derivados de la penicilina sin presentar reacciones alérgicas graves. Quitar la etiqueta cambió los antibióticos recetados y esto trajo ahorros reales y potenciales. Se puede mejorar la eficacia de las pruebas de alergia a la penicilina si se asegura la comunicación a todo el equipo de salud de los resultados, especialmente al MAP.



www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157725

► Remita su carta a acise@siic.info. El estilo de redacción puede consultarse en www.siic.info/inst-castellano.php

Comentarios científicos sobre la base del resumen *Supervivencia durante el primer año de recién nacidos con defectos congénitos. Salud i Ciencia 22(7):618-24, Oct-Nov 2017.*



Sr. Editor:

Conocer la historia natural de los cuadros sindrómicos y defectos congénitos graves es de suma importancia para poder orientar a los padres sobre el pronóstico y las medidas preventivas, derivar al paciente hacia los especialistas adecuados y crear políticas públicas que puedan ofrecer un soporte adecuado a los niños con malformaciones o sindrómicos que sobreviven al período neonatal, para mejorar su supervivencia y calidad de vida.

Teniendo estas ideas como objetivo final, el estudio de Ruiz Botera, Araujo y Pachajoa, *Supervivencia durante el primer año de recién nacidos con defectos congénitos*, se propuso seguir a todos los niños malformados nacidos en el Hospital Fundación Clínica Valle del Lili entre octubre de 2012 y mayo de 2013, por el período de un año. Se contó con un número interesante de casos iniciales y un diseño de estudio que permitía examinar variables que influyen en la supervivencia de cualquier niño en el primer año de vida, como los antecedentes obstétricos, las medidas antropométricas al nacimiento, el acceso al sistema de salud durante ese primer año vida, entre otras.

Lamentablemente, el número real de pacientes que consiguieron reclutar y acompañar no permitió alcanzar los objetivos iniciales del trabajo. Llama la atención la ausencia de aneuploidías entre los diagnósticos de los recién nacidos con malformaciones, ya que las trisomías 21, 18 y 13 son aneuploidías vistas con relativa frecuencia, sobre todo la trisomía 21, y de diagnóstico clínico, en el caso del síndrome de Down y de las presentaciones típicas de las trisomías 18 y 13. Entre los trabajos citados en la discusión se destacan los de Dastgiri, Gilmour y Stone, de 2003; Agha y colaboradores, de 2006, y Copeland Kirby, de 2007, quienes realizaron un estudio de casos y controles, ya que el trabajo actual se concentró en una cohorte exclusivamente de niños con malformaciones. Otra cosa que resulta bien diferente es que el trabajo presente considera los pacientes como un todo, sin separar las malformaciones aisladas de los casos sindrómicos y que tanto Dastgiri, Gilmour y Stone, como Agha y su grupo realizan una subclasificación de supervivencia según el tipo de condición genética, en tanto que Dastgiri y colegas incluso colocan el síndrome de Down en una categoría separada de las anomalías cromosómicas, lo cual resulta muy adecuado teniendo en cuenta que las otras dos aneuploidías más frecuentes, las trisomías 13 y 18, tienen una mortalidad cercana al 99% en el primer año de vida.

Es claro que el gran número de casos estudiados en los dos trabajos permitió hacer esa subdivisión, pero considerando la diferencia en gravedad entre los diferentes tipos de malformaciones congénitas y síndromes genéticos esa subdivisión se vuelve casi necesaria. Los autores reconocen, señalan y explican las limitaciones con las que se encontraron durante la realización del estudio. No aclaran si le darán continuidad con la intención de obtener más pacientes y datos estadísticos de mayor peso. Creemos que los datos que un estudio como este puede proporcionar son sumamente importantes y valiosos e incluso podrían extrapolarse a otros países latinoamericanos.

María Dora Jazmín Lacarrubba Flores

Médica. Maestra en Genética Médica, Universidad Estadual de Campinas, Campinas, Brasil

José María Lacarrubba Talía

Médico. Especialista en Pediatría, Universidad Nacional de Asunción, Asunción, Paraguay

Sr. Editor:

Las malformaciones congénitas pueden ser defectos morfológicos, estructurales o de ambos tipos que producen daño físico o mental, disminución del promedio de vida, mayor letalidad y consecuencias socioeconómicas complejas para los que sobreviven el primer año de vida. El tratamiento y la rehabilitación no siempre son exitosos, la mayoría de los casos son de evolución crónica y sus secuelas representan una desventaja social, con un alto costo para el individuo, la familia y la comunidad; son de difícil prevención y tienen alta mortalidad. La supervivencia de los pacientes depende del tipo de malformación, y su pronóstico se conforma de acuerdo con la gravedad; pueden ser malformaciones graves incompatibles con la vida, malformaciones con alto riesgo de mortalidad o discapacidad grave y otras que pueden ser compatibles con una vida normal. Además del diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno es importante el seguimiento multidisciplinario, que es indispensable para disminuir la mortalidad y discapacidad secundaria.

El Dr. Felipe Ruiz Botera y colaboradores describen la supervivencia durante el primer año después del nacimiento en un grupo de niños con defectos congénitos. Entre el 1 de octubre de 2012 y el 31 de mayo de 2013 se identificaron 62 pacientes con defectos congénitos, 15 sujetos (24.2%) participaron en el estudio y de estos solamente en nueve casos se logró realizar un seguimiento efectivo al año de edad. Entre la semana 20 de gestación y las primeras 24 horas de vida fallecieron siete pacientes, y luego de las 24 horas de nacidos, dos neonatos. La principal causa de mortalidad fue la malformación cardiovascular, como único sistema afectado en el 33.3% de los fallecidos. Otras causas fueron los síndromes genéticos específicos ($n = 2$; 22.2%), una secuencia genética específica ($n = 1$; 11.1%), malformación aislada del sistema cardiocirculatorio ($n = 3$; 33.3%), malformación aislada del sistema gastrointestinal ($n = 1$; 11.1%), procesos gemelares ($n = 1$; 11.1%) y polimalformado Dx desconocido ($n = 1$; 11.1%).

A pesar de las limitaciones presentadas en el estudio se utilizan herramientas *ad hoc* y aplican estrategias de búsqueda y seguimiento. Los autores demuestran en su estudio que la probabilidad de supervivencia durante la gestación varió de 98.4% a la semana 20, hasta 79% durante las primeras 24 horas de vida. Entre los sujetos que sobrevivieron luego de las 24 horas de vida la probabilidad de supervivencia fue de 91.7%. Es importante que se realicen estudios en otras instituciones que permitan comparar los porcentajes de supervivencia obtenidos con otros trabajos similares realizados a nivel nacional o internacional. El diagnóstico temprano y el seguimiento oportuno permitirán plantear estrategias para disminuir la morbimortalidad y la discapacidad que ellas generan, mediante la intervención adecuada e integral del equipo de salud, de acuerdo con su nivel de complejidad.

Cecilia Díaz Olmedo

Pediatra, Hospital General Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, Quevedo, Ecuador

► Los acontecimientos científicos recomendados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) se destacan por la utilidad para la actualización de los jóvenes profesionales de la Argentina e Iberoamérica.

- ➔ **XXII Curso Anual Intensivo AATA 2019**
Ciudad de Buenos Aires, Argentina
Marzo de 2019
www.aata.org.ar
- ➔ **III Congreso Internacional de Cirugía Ginecológica**
Ciudad de Buenos Aires, Argentina
3 al 6 de abril de 2019
www.sacil.org
- ➔ **Simposio Internacional en Nefrología, Diálisis y Trasplante**
Córdoba, Argentina
4 y 5 de abril de 2019
www.nefrocba.org.ar
- ➔ **XXIV Congreso STNBA**
Sociedad de Tisiología y Neumonología de Buenos Aires
Mar del Plata, Argentina
4 al 6 de abril de 2019
www.stnba.org.ar
- ➔ **Simposio Internacional Avances en Urología 2019**
Sociedad Argentina de Urología
Ciudad de Buenos Aires, Argentina
11 y 12 de abril de 2019
www.sogiba.org.ar
- ➔ **SAHA 2019 – XXVI Congreso Argentino de Hipertensión Arterial**
Mar del Plata, Argentina
11 al 13 de abril de 2019
www.saha.org.ar/congresos/26
- ➔ **APSA 2019 – XXXIV Congreso Argentino de Psiquiatría**
Mar del Plata, Argentina
24 al 27 de abril de 2019
www.apsa.org.ar
- ➔ **Curso Superior de Trasplante de Órganos y Tejidos**
Sociedad Argentina de Trasplante
Ciudad de Buenos Aires, Argentina
10 de mayo al 14 de junio de 2019
www.sat-argentina.com
- ➔ **VIII Congreso Internacional de Medicina Interna**
Rosario, Argentina
14 al 16 de mayo de 2019
www.amir.org.ar
- ➔ **FAC 2019 - XXXVII Congreso Nacional de Cardiología**
Federación Argentina de Cardiología FAC
Rosario, Argentina
30 de mayo al 1 de junio de 2019
www.fac.org.ar
- ➔ **Semana de Congresos y Jornadas Nacionales**
Sociedad Argentina de Pediatría
Ciudad de Buenos Aires, Argentina
20 al 24 de mayo de 2019
www.sap.org.ar
- ➔ **GASTRO 2019 - Congreso Argentino 2019 de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva**
Mendoza, Argentina
11 al 13 de septiembre de 2019
www.sage.org.ar
- ➔ **8ª Conferencia Interamericana de Oncología**
Ciudad de Buenos Aires, Argentina
17 y 18 de octubre de 2019
www.oncologyconferences.com.ar
- ➔ **VIII Congreso Latinoamericano y del Caribe COMLAT-IAGG – Congreso Uruguayo de Gerontología y Geriatría**
Montevideo, Uruguay
17 al 19 de octubre de 2019
www.congresogeriatría2019.uy



► Los lectores de Medicina para y por Residentes pueden establecer contacto directo con los autores de la sección Artículos originales, Entrevistas, Casos clínicos y Red Científica Iberoamericana remitiendo las correspondencias a los domicilios indicados. En caso de necesitar otros datos (número de teléfono, fax o dirección de e-mail) solicitarlo a **Mensajes a SIIC** <www.siicsalud.com/main/sugerencia.php>, explicando la causa del pedido. El editor requerirá autorización de los autores para proporcionar los datos correspondientes a los símbolos e-mail (@), teléfono (☎).

<p>A- Factores de riesgo de enfermedad hepática grasa no alcohólica</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dra. S. Alonso López, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, 28922, Madrid, España @ ☎
<p>B- Relación de la gravedad de la preeclampsia con el estado oxidativo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dr. L. García Benavides, CUCS, Universidad de Guadalajara, 44340, Guadalajara, México @ ☎
<p>C- Enfermedad cardiovascular: análisis de los resultados del estudio HOPE-3</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dr. A. M. Cafferatta, Pontificia Universidad Católica Argentina, Av. Alicia Moreau de Justo 1600, C1107AFF, Ciudad de Buenos Aires, Argentina @
<p>D- Un cuestionario para evaluar las actitudes de los estudiantes de enfermería hacia el cuidado</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dra. S. G. Stepanosky, Universidad Nacional del Sur, Av. Alem 1253, B8000, Bahía Blanca, Argentina

Artículos originales recientemente publicados por SIIC que abordan temáticas afines a los publicados en esta edición de Medicina para y por Residentes. Para acceder a sus resúmenes en castellano, *abstracts* y textos completos (en castellano e inglés) diríjase a **Buceador SIIC** <www.siicsalud.com/buceador/> de siicsalud.com.

<p>Actualización sobre enfermedad hepática alcohólica</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dr. N. Méndez Sánchez, Fundación Clínica Médica Sur, Puente de Piedra 150, Toriello Guerra, México D.F., México @
<p>La adenosina es una respuesta para las alteraciones vasculares en preeclampsia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dr. C. Escudero, Pontificia Universidad Católica de Chile, Av Libertador Bernardo O'Higgins 340, Santiago, Chile @
<p>Enfermedad cardiovascular y renal: dos caminos para una misma afección</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dr. D. Piskorz, Sanatorio Británico de Rosario, Paraguay 40, S2000, Rosario, Argentina @ ☎
<p>Microalbuminuria y enfermedad cardiovascular subclínica y clínica</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dr. J. Barzilay, Emory University School of Medicine, 1648 Pierce Dr NE, Atlanta, GA 30307, EE. UU. @
<p>Factores que se asocian con la aplicación del proceso de enfermería</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dra. M. R. Batista-Sánchez, Hospital General de Zona 50, Av. Tangamanga No. 205, Prados de San Vicente, 78397 San Luis, México @
<p>Unidades de cuidados intensivos: composición del equipo de enfermería</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dra. M. Galan Perroca, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, Av. Brg. Faria Lima 5416, Vila Sao Pedro, São José do Rio Preto, 15090-000, Brasil @

La Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) creó y desarrolló el Sistema SIIC de Edición Asistida (SSEA) con el objetivo de facilitar la publicación de artículos científicos en colecciones periódicas de calidad. La utilización del SSEA es únicamente autorizada a los autores que presentan artículos para su evaluación y posterior publicación. Estos autores acceden a SSEA mediante la dirección de correo electrónico del autor, el número de ICE provisto en la carta de invitación y una clave de ingreso creada por el autor la primera vez que accede.

Solicitud de presentación

Los autores interesados en presentar un artículo para su evaluación y posterior edición en las publicaciones de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) deberán acceder a www.siic.salud.com/presentacionpreliminar.php donde completarán un formulario llamado **Presentación Preliminar**. Inmediatamente luego de completar y enviar el formulario recibirán una **Carta de Invitación**.

Procesos de la edición

Proceso 1 – Aceptación de la invitación

El autor acepta la invitación para presentar un artículo sobre el tema de su interés. Este proceso de una sola etapa solicita unos pocos datos profesionales y otros relacionados con el artículo que el autor se compromete concluir en una fecha determinada.

Estos datos permitirán difundir anticipadamente el trabajo y su probable fecha de publicación. Se le aclara al autor que ello ocurriría al obtener su aprobación.

Proceso 2- Remisión del artículo

Los autores remitirán sus artículos en línea en www.siic.info/ssea

Proceso de Remisión Usted ha ingresado al **Proceso de Remisión** de su artículo.

Importante: Usted puede completar este formulario en una vez o guardarlo y completarlo en etapas durante 7 días contados desde la fecha en que concluyó la Etapa 1. En ese lapso puede corregir los campos que considere necesario.

Recomendamos **Guardar** la información de cada paso para evitar reescribirla en caso de interrupciones involuntarias o previstas.

Si desea realizar consultas o solicitar ayuda hágalo mediante Mensajes a SIIC (www.siic.salud.com/main/sugerencia.php).

Etapa 1 – Identificación

1A. Al entrar al sistema por primera vez escribirá su Nombre de Usuario (dirección de correo electrónico del autor) y su Número de Referencia ICE que figura en la invitación recibida como columnista experto. Luego pulse el botón **"Acceso a SSEA"**. Si no posee un Número de Referencia ICE, contáctese con Mensajes a SIIC.

La siguiente pantalla contiene la Introducción al Sistema SSEA y sus pasos. Léala atentamente. Luego pulse **"Ingreso"** Escriba sus datos y siga las sencillas indicaciones del sistema y de estas Instrucciones.

1B. El autor designará a la persona que asumirá el seguimiento del proceso. Esta persona, Responsable del Proceso

(RP), garantizará la comunicación con SIIC y viceversa, centralizará el vínculo con los eventuales coautores y facilitará la fluidez del vínculo con los supervisores que iniciarán su labor al concluir la Remisión del Artículo. Durante los procesos Remisión del Artículo y Evaluación del Artículo, el/la RP se relacionará con el Coordinador Editorial de SIIC y con los supervisores que corresponda según el tema en análisis: normas de edición, científico, inglés biomédico, estilo literario, imágenes, informática y referatos externos. Aconsejamos mantener el/la RP mientras el artículo se encuentre en evaluación.

La tarea editorial culmina con la publicación del artículo aprobado o cuando se notifica al autor su desaprobación.

Etapa 2 – De los autores

2.A. Datos Personales

Autor/es

Incluya los datos completos del autor principal (nombre completo, dirección postal y electrónica, título académico, la función y el lugar donde se desempeña profesionalmente, etc.).

Breve CV

Redacte un breve CV de alrededor de 100 palabras donde conste su nombre, título académico, posición actual, especialidad y los temas de investigación que le interesan.

2.B. Complementos

Fotografía personal

Agregue su fotografía personal digitalizada en por lo menos 300 dpi ("*dots per inch*") en archivo JPG o TIFF.

Comuníquenos si le interesaría participar como revisor externo.

2.C. Coautores

De contar con coautores, por favor, incluya también los datos completos respectivos. Pueden incluirse hasta diez autores.

2.D. Artículos Editados

Artículos registrados en SIIC

Si ya es Columnista Experto de SIIC nuestra base de datos registra artículos suyos editados anteriormente en SIIC o en otras publicaciones. Si precisa corregir alguna cita puede hacerlo en ella.

Otros artículos de su autoría

Registre aquí y en los subsiguientes sectores de *Artículos editados* las citas de cada uno de los trabajos del autor principal que mejor expresen su especialización. Puede indicar hasta 10 artículos editados. Recomendamos que sean lo más recientes posible.

Esta información, como la recogida en otras partes de SSEA, contribuirá a que el lector profundice el conocimiento del autor principal. Los trabajos editados en las

colecciones virtuales de SIIC enlazan a las páginas de sus respectivos autores, elaboradas sin cargo alguno para ellos por el Departamento editorial de la institución.

2.E. Carta de presentación

Podrá presentar el artículo mediante una carta amena, escrita en tono coloquial, en la que tendrá la posibilidad de sintetizar las principales conclusiones del estudio y describir brevemente situaciones especiales acontecidas durante la investigación.

Si el autor lo desea, incluirá el nombre de los coautores y los reconocimientos que considere adecuados. Por favor, dirígala a *Director Editorial de SIIC*.

Etapa 3 - Del artículo

Tipos de Artículos

El autor elegirá el formato apropiado para el contenido que intenta difundir. Los artículos de publicaciones científicas se distribuyen en los siguientes tipos principales (**Artículos originales, artículos de revisión y metanálisis, informes de opinión**, artículos descriptivos [casos clínicos, estudios observacionales, informes breves, comunicaciones especiales, etc.], artículos de consenso y normas clínicas prácticas, correspondencia, reseñas de libros o de artículos publicados en otras fuentes).

En estas Instrucciones consideramos los dos primeros.

Artículo Original

Los artículos que describen los resultados de investigaciones originales, por ejemplo estudios aleatorizados y controlados, estudios de casos y controles, estudios observacionales, series de casos (clínico o preclínico [*in vitro*, *in vivo*, *ex vivo*, *in silico*]), deben constar de Resumen, Introducción, Materiales y Métodos, Resultados y Conclusiones. La Introducción es una breve referencia a las generalidades del tema por abordar y a su importancia. La última frase de la Introducción debe estar referida a lo que los autores van a presentar o describir.

Materiales y Métodos describirá la muestra (que será de tamaño variable), el origen de los datos analizados, si es retrospectivo o prospectivo, los métodos estadísticos utilizados y la consideración de la significación estadística, en caso que corresponda.

...

Instrucciones completas en:

www.siic.info/ssea/instrucciones_sic_web.php

Ante cualquier inquietud, comuníquese por medio de Mensajes a SIIC: www.siic.salud.com/main/sugerencia.php, al teléfono 0054-11-4702-1011.

(Versión SSEA, n0613)

SOCIEDAD IBEROAMERICANA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA (SIIC)

Instruções para os autores

Pedido de apresentação

Os autores interessados em apresentar um artigo para avaliação e posterior edição nas publicações da Sociedade Iberoamericana de Informação Científica (SIIC) deverão acessar www.siic.salud.com/presentacionpreliminar.php onde preencherão um formulário chamado **Apresentação Preliminar**.

Inmediatamente após o preenchimento e envio do formulário receberão uma **Carta-Convite**.

Processos da edição

Processo 1 - Aceitação do convite

O autor aceita o convite para apresentar um artigo sobre o tema de seu interesse. Este processo de uma só etapa pede alguns poucos dados profissionais e outros relacionados ao artigo que o autor se compromete a concluir em uma determinada data.

Estes dados irão difundir antecipadamente o trabalho e a provável data de sua publicação. Esclareça-se ao autor que isso acontece quando obtiver a aprovação.

Processo 2- Envio do artigo

Os autores enviarão seus artigos on line em www.siic.info/ssea

Processo de Envio

Você entrou no **Processo de Envio** de seu artigo.

Importante: Você pode preencher o formulário de uma vez ou salvá-lo e concluí-lo em etapas ao longo de 7 dias a partir da data de conclusão da Fase 1. Nesse lapso de tempo pode editar os campos conforme necessário.

Recomendamos **Salvar** a informação a cada passo para evitar ter que reescrever no caso de interrupções involuntárias ou previstas.

Se você tiver dúvidas ou quiser pedir ajuda faça-o por meio de Mensajes a SIIC (www.siic.salud.com/main/sugerencia.php).

Etapa 1 - Identificação

1A. Ao entrar no sistema por primeira vez escreva o seu Nome de Usuário (e-mail do autor) e o número de referência ICE que está no convite recebido como columnista especialista. Em seguida, pressione o botão **"Acesso a SSEA"**. Se não possuir um Número de Referência ICE, entre em contato com Mensajes a SIIC.

A próxima tela contém a Introdução ao Sistema SSEA e seus passos. Leia atentamente.

Em seguida, pressione "Entrada". Introduza os seus dados e siga as indicações simples do sistema e das Instruções.

...

Instruções completas na:

www.siic.salud.com/instruccoes_sic_web.htm

Caso surja qualquer dúvida, comunique-se com expertos.siic@siic.salud.com, ou por telefone 0054-11-4702-1011.

(Versão SSEA, n0613).

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Guidelines for authors

Presentation requirement

Those authors who wish to submit an article for evaluation and publication in the Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) should access www.siic.salud.com/presentacionpreliminar.php and fill in the form called **Preliminary Presentation**.

Immediately after completing and sending the form, you will receive an **Invitation Letter**

Editing Processes

Process 1 – Invitation Acceptance

The author accepts the invitation to write an article about a subject of his/her interest. This one-stage process requires certain professional details and others related to the articles that the author pledges to provide by a stipulated date.

These details will allow the paper to be disseminated in advance with its probable date of publication, while ensuring the reader that that will only occur upon obtaining approval.

Process 2 - Submission of the Article

Authors will submit their articles on line at www.siic.info/ssea

Submission Process

You have accessed the **Submission Process** for your article

Important:

You can complete this form at a time or you can save it and complete it at different moments over 7 days. This period starts when the author finishes Stage 1. During this period you can make those corrections you consider necessary.

We recommend that you Save the information at each stage to avoid having to enter it again in case of involuntary interruptions.

If you wish to ask for help or you have any questions, please write to Mensajes a SIIC (www.siic.salud.com/main/sugerencia.php).

Stage 1 – Identification

1A. When you first access the System you will write your User Name (email address of the author) and your Reference ICE Number that appears in the invitation received as expert columnist. Then, please click the button **"Access to SSEA"**. If you do not have a Reference ICE Number, contact Mensajes a SIIC.

The next page contains the Introduction to the SSEA System and its stages. Read it carefully. Then click **"Enter"**. Write your personal data and follow the easy instructions given by the system and these Guidelines

....

Complete guidelines in:

www.siic.salud.com/guidelines_sic_web.htm

For further information or inquiries, please contact expertos.siic@siic.salud.com or call to telephone number 0054-11-4702-1011.

(SSEA version, n0613).

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).

Programa
**Actualización Científica sin Exclusiones (ACisE)
para Residentes de la Argentina**

www.siicsalud.com/residentes
en castellano; amigable, confiable.

siicsalud para y por Residentes
se actualiza diariamente;
se ordena en 7 secciones,
19 subsecciones y 480 capítulos;

edita un boletín semanal
(*newsletters*) para médicos jóvenes;
incluye miles de artículos
seleccionados de SIIC *Data Bases*.

Inscríbete en

www.siicsalud.com/residentes/instructivo_inscripcion.pdf



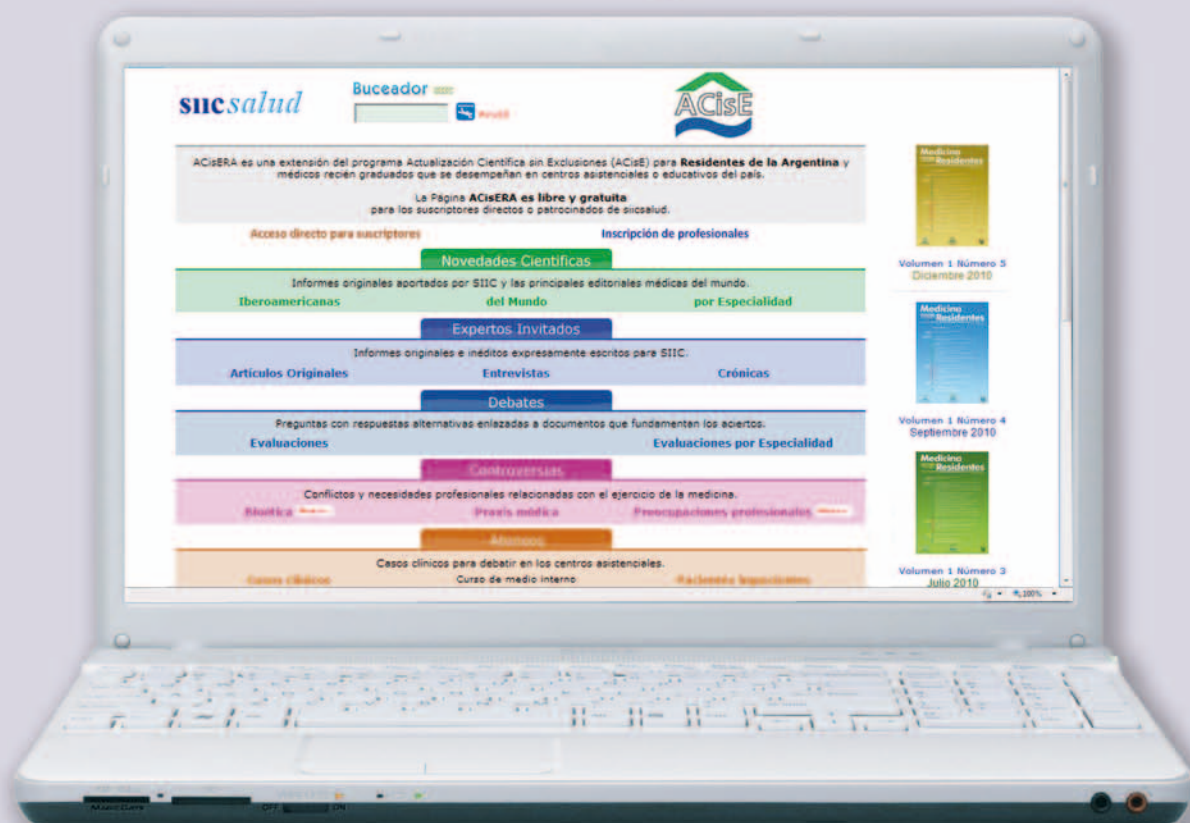
Lanzamiento del Programa ACisE para las provincias del litoral de la Argentina,
Universidad Nacional de Rosario (23 de mayo de 2012).

Los programas ACisE de la Fundación SIIC cuentan con el respaldo de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC); declarados de Interés Nacional por Presidencia de la Nación (940/13), son oficialmente reconocidos por su utilidad y calidad por los ministerios de Salud (Res. N° 1058/10 y 1258/12), Ciencia y Tecnología (Res. N° 266/09 y 747/13) y Educación (Res. N° 529SPU/09 y 1891SPU /12) de la Nación.

Participan en los programas ACisE universidades nacionales, hospitales referenciales, asociaciones profesionales, empresas públicas y privadas y organismos de gobierno de América Latina.

siicsalud para y por residentes

contribuye con tu formación profesional



www.siicsalud.com/residentes
en castellano; amigable, confiable.

Inscribite en

www.siicsalud.com/residentes/instructivo_inscripcion.pdf