

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Clínica Médica

es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Vol. 16, Nº 4, noviembre 2011

Sociedad Iberoamericana de Información Científica, Dirección, Consejo Superior.....	99
Trabajos Distinguidos, Serie Clínica Médica, Consejo Editorial, Dirección, Conexiones Temáticas, Fuentes Científicas.....	99

Artículos distinguidos

Originales

A - Impacto de la Hiperinsulinemia sobre la Función del Ventrículo Izquierdo en Sujetos Hipertensos <i>Ernesto Germán Cardona-Muñoz</i> Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Guadalajara, México.....	100
B - Continúa la Epidemia de Tuberculosis Asociada con el Sida <i>Humberto A. Metta</i> Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina.....	104
C - Empleo de Antidepresivos en Pacientes con Depresión Bipolar: Actualización <i>Virginio Salvi</i> Department of Neuroscience, University of Turin, Turin, Italia.....	108

Caso clínico

D - Meningioma Maligno Ectópico Primario del Pulmón y del Mediastino Posterior <i>Zhi Li</i> Department of Pathology, Sun Yat-sen University, First Affiliated Hospital, Guangzhou, China.....	114
---	-----

Red Científica Iberoamericana

E - Efectos de la Vitamina E en el Proceso de Hemostasis de Individuos Sanos <i>Mariana Villarroel Dorrego</i> Instituto de Investigaciones Odontológicas, Caracas, Venezuela	115
F - Evolución de Residuos de Fungicidas durante la Elaboración de Cerveza <i>Simón Navarro García</i> Universidad de Murcia, Murcia, España.....	116

Informes seleccionados (ver pág. 99)	118
Contacto Directo con autores distinguidos	125
Originales relacionados	125
Autoevaluaciones de Artículos distinguidos	126
Autoevaluaciones de Informes seleccionados	126





Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Colección
Trabajos Distinguidos
Serie
Clínica Médica

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Consejo Editorial
(en actualización)

Jorge Bernabó, Alfredo Buzzi, Luis A. Cámara, Luis M. Carnelli, Raúl A. de los Santos, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Carlos Gherardi, Alcides Greca, Roberto Iérmoli, Marcelo Melero, José Milei, Federico M. Pérzola, Eduardo Pro, Juan Carlos Vergottini.

Director Ejecutivo
Miguel Falasco (h)

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)
Elías N. Abdala, Miguel Allevato, Arturo Arrighi, Michel Batlouni, Pablo Bazerque, Alfredo Buzzi, Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Juan Gagliardi, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, León Jaimovich, Miguel A. Largaúa, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, Pablo Mazure[†], José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulajman, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo Valentinuzzi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4342 4901
www.siicsalud.com

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la ley N° 11723. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales. Trabajos Distinguidos/Trabajos Destacados y Temas Maestros son marcas y procedimientos internacionalmente registrados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin previa autorización por escrito de SIIC.

Información adicional en
www.siicsalud.com

Artículo completo en
www.siic.info

Viene de tapa

Informes seleccionados

- Verifican la Importancia de la Infección Oculta por el Virus de la Hepatitis B en Pacientes...**
European Journal of Internal Medicine 22(2):187-190, Abr 2011..... 118
- Riesgo de Ulcera de Pie en Pacientes con Diabetes y Prevención del Pie Diabético**
QJM 104(5):403-410, May 2011..... 118
- Osteoperiostitis en Pacientes con Pian Temprano**
Clinical Infectious Diseases 52(6):771-774, Mar 2011..... 119
- Estudian el Perfil de Seguridad de la Vacuna contra la Influenza A (H1N1)**
New England Journal of Medicine 364(7):638-647, Feb 2011..... 119
- La Incidencia de Asma Infantil se Relaciona con la Exposición a Violencia Social**
European Respiratory Journal 36(6):1400-1409, 2010..... 120
- La Importancia de la Obesidad en la Adolescencia en la Prevalencia de Obesidad Grave en los Adultos**
JAMA 304(18):2042-2047, Nov 2010..... 121
- Comparación de Niveles de LDL y Elasticidad Arterial entre Sujetos con Síndrome Metabólico, con Disfunción Eréctil y sin Ella**
International Journal of Clinical Practice 65(3):274-280, Mar 2011..... 122
- Seguimiento a Largo Plazo de un Grupo de Pacientes con Síndrome de Intestino Irritable Posinfección**
Gut 59(5):605-611, May 2010..... 122
- Asociación entre Factores Socioeconómicos y Tasa de Supervivencia en Pacientes con Melanoma Cutáneo**
Mayo Clinic Proceedings 86(2):113-119, 2011..... 123
- Investigan las Principales Causas de Pancitopenia**
Journal of Laboratory Physicians 3(1):15-20, 2011..... 123
- Evalúan la Eficacia de una Vacuna contra Citomegalovirus en Pacientes Trasplantados**
Lancet 377(9773):1256-1263, Abr 2011..... 124

Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Clínica Médica, se relacionan con diversas especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Informes, números	Especialidades	Informes, números	Especialidades	Informes, números
Dermatología.....	9	Geriatría.....	A, C	Neurología.....	C, D, 4
Diabetología.....	A, 2	Hematología.....	E, 10	Nutrición.....	E, F, 6
Diagnóstico por Imágenes.....	D, 3	Infectología.....	B, 1, 3, 8, 11	Odontología.....	E
Diagnóstico por Laboratorio... A, B, E, 1, 10		Inmunología.....	4, 11	Oncología.....	D, 9
Educación Médica.....	4, 10	Medicina Familiar.....	A, C, 3, 4, 6-11	Pediatría.....	4, 5
Endocrinología y Metabolismo.....	6	Medicina Farmacéutica.....	C, 11	Salud Mental.....	C
Epidemiología.....	A, B, 3-6, 9, 10	Medicina Interna.....	A-D, 1, 6, 8, 10, 11	Salud Pública.....	F, 2-4, 6, 8, 9
Farmacología.....	C	Medicina Legal.....	F	Toxicología.....	F
Gastroenterología.....	1, 8	Neumonología.....	B, D, 5	Urología.....	7

Fuentes Científicas Consultadas

- | | | | |
|---|--|---|---|
| Acupuncture & Electro-Therapeutics Research | Disease Management & Health Outcomes | Journal of Internal Medicine | Revista Brasileira de Medicina |
| American College of Neuropsychopharmacology | European Journal of Pain | Journal of International Medical Research | Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical |
| American Scientist | Folha Médica | Journal of Laboratory and Clinical Medicine | Revista de la Asociación Médica Argentina |
| Anais da Academia Brasileira de Ciências | Gaceta Médica de México | Journal of Neuropathic Pain & Symptom Palliation | Revista de la Facultad de Medicina |
| Annals of Internal Medicine | Gender Medicine | Journal of Postgraduate Medicine | Revista de Medicina Interna |
| Annals of Saudi Medicine | Headache | Journal of Sexual Medicine | Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo |
| Annual Review of Medicine | Health and Quality of Life Outcomes | Journal of Social Work in End-of-Life & Palliative Care | Revista Médica de Rosario |
| Archives of Internal Medicine | Health Physics | Journal of the American Academy of Physician Assistants (JAAPA) | Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social |
| Artificial Intelligence in Medicine | Hospital Medicine | Journal of the Formosan Medical Association | Salud(i)Ciencia |
| Atención Primaria | Hypertension | Journal of the Indian Medical Association | São Paulo Journal of Medicine |
| BMJ | In Vivo | Journal of the Royal Society of Medicine | Saudi Medical Journal |
| British Journal of Clinical Practice (BJCP) | Indian Journal of Medical Research | Lancet | Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation |
| British Journal of Hospital Medicine | Indian Journal of Medical Sciences | Lancet | SIIC Data Bases |
| British Medical Bulletin | Indian Journal of Palliative Care | Medicina-Buenos Aires | Sleep Medicine Reviews |
| Canadian Medical Association Journal | International Journal of Clinical Practice | Medicinal Research Reviews | Tohoku Journal of Experimental Medicine |
| Chest | JAMA | New England Journal of Medicine | Topics in Pain Management |
| Chinese Medical Journal | Jornal Brasileiro de Medicina | Palliative Medicine | Trauma |
| Clinical Autonomic Research | Journal of Clinical Hypertension | Postgraduate Medical Journal Promotion & Education | Tropical Medicine and International Health |
| Clinical Biomechanics | Journal of Clinical Pathology | Revista Argentina de Medicina | West Indian Medical Journal |
| Clinical Immunology | Journal of Cystic Fibrosis | | |
| Clinical Medicine | Journal of Evidence-Based Social Work | | |
| Critical Care and Resuscitation | Journal of Experimental Medicine | | |
| Critical Care Medicine | Journal of General Physiology | | |
| Current Opinion in Biotechnology | | | |

Artículos distinguidos

Originales

www.siicsalud.com/main/expinv.htm

A - Impacto de la Hiperinsulinemia sobre la Función del Ventrículo Izquierdo en Sujetos Hipertensos



Ernesto Germán Cardona-Muñoz

Cardiólogo y Profesor Investigador Titular, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Guadalajara, México.

Acceda a este artículo en siicsalud	
	<p>Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)</p>
	<p>+ Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.</p>

Introduction: *Hyperinsulinemia associated with systemic hypertension activates pro-inflammatory processes and deteriorates ventricular function.* **Objective:** *To determine the effect of hyperinsulinemia on left ventricular mass and function in non-diabetic men and women with systemic hypertension.* **Methods:** *52 patients age 30-65, with a normal glucose tolerance test, were divided in groups according to their glucose/insulin ratio (rGI): Group 1, hyperinsulinemic (rGI ≤ 1.6). Group 2, normoinsulinemic (rGI > 1.6). A complete medical history, lab tests, ECG and a cardiac eco/Doppler were performed.* **Results:** *There were no significant differences between groups concerning: age, glucose levels or blood pressure, significant differences were found in insulin levels (32.5 vs. 8.78 mU/ml), ventricular mass (131.6 vs. 92.7 g/m²), left ventricular ejection fraction (LVEF) (73.5% vs. 69.3%), body mass index (31.2 vs. 29), mitral E/A ratio (0.92 vs. 1.35), left ventricular (LV) isovolumetric relaxation time (126.3 vs. 61 ms) and ventricular hemipresion (T1/2; 206 vs. 244.4 ms). Hyperinsulinemic women had greater insulin levels than men at 60' (12.5 vs. 6.7 times), rGI of (0.54 vs. 0.99), LV mass (61.4% vs. 30.7%) and LV diastolic dysfunction, E/A (0.87 vs. 0.93) and T1/2 (191.7 vs. 220.3 ms).* **Conclusions:** *Hyperinsulinemia increases left ventricular mass and impairs its diastolic function in non-diabetic hypertensive men and women and to a greater extent in women.*

Introducción: La hiperinsulinemia asociada con hipertensión arterial activa el proceso inflamatorio/repasativo y deteriora la función ventricular. **Objetivo:** Determinar los efectos de la hiperinsulinemia sobre la masa la ventricular y la función diastólica del ventrículo izquierdo (VI) en hombres y mujeres no diabéticos con hipertensión. **Método:** 52 pacientes con curva de tolerancia a la glucosa normal fueron estratificados según la relación glucosa/insulina (rGI): Grupo 1, hiperinsulinémico (rGI ≤ 1.6);

Grupo 2, normoinsulinémico (rGI > 1.6). Se realizó historia clínica, análisis de laboratorio, ECG y ecografía Doppler cardíaca. **Resultados:** En condición basal no hubo diferencias entre los grupos en cuanto a edad, valores de glucemia y presión arterial, pero sí en los de insulina (32.5 vs. 8.78 mU/ml), masa ventricular (131.6 vs. 92.7 g/m²), fracción de eyección del VI (73.5 vs. 69.3%), índice de masa corporal (31.2 vs. 29 kg/m²), relación E/A mitral (0.92 vs. 1.35), tiempo de relajación isovolumétrica del VI (126.3 vs. 61 ms) y tiempo de hemipresión transmitral (T_{1/2}; 206 vs. 244.4 ms). En las mujeres hiperinsulinémicas se incrementaron más los niveles de insulina a 60 minutos que en los hombres (12.5 vs. 6.7 veces), rGI de 0.54 vs. 0.99, masa ventricular (61.4 vs. 30.7%), disfunción diastólica del VI (E/A 0.87 vs. 0.93 y T_{1/2}; 191.7 vs. 220.3 ms). **Conclusión:** La hiperinsulinemia incrementa la masa ventricular y deteriora la función diastólica del VI en pacientes hipertensos no diabéticos, con mayor gravedad en las mujeres.

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es un problema de salud pública en México y el mundo y es el factor de riesgo más prevalente, ya que afecta al 30.6% de la población adulta en México. La HTA es el factor de riesgo independiente con mayor peso para la enfermedad cardiovascular y su capacidad para producir daño es mayor cuanto más temprana y grave sea su aparición.¹ Provoca eventos cardiovasculares en el 26% de los hombres y el 28% de las mujeres.² Los mecanismos fisiopatológicos de la HTA son múltiples y se relacionan con la obesidad, las alteraciones en la respuesta tisular a la insulina, la sensibilidad aumentada al sodio, la activación del sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina y la endotelina,³ que generan hipertrofia y remodelado cardíaco y vascular.⁴

En la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2006 de México,⁵ la prevalencia de HTA fue del 30.6% en la población mayor de 20 años, aumentando a más del 50% después de los 60 años. La HTA se asocia frecuentemente con diabetes mellitus (DBT) y su prevalencia en quien padece HTA es más del doble que en la población general.

La DBT le confiere a quien la presenta mayor riesgo de padecer eventos cardiovasculares, especialmente en presencia de otras comorbilidades como obesidad e HTA. La asociación de HTA y DBT incrementa en forma significativa el riesgo de padecer disfunción ventricular izquierda, tanto diastólica como sistólica.⁶

La resistencia a la insulina (RI) es una condición nosológica en la que los tejidos responden menos a la insulina,⁷ al requerir mayor liberación de insulina por parte del páncreas ante una

Participaron en la investigación: Sara Pascoe-González, Sylvia Totzuka-Sutto, Leonel García-Benvides, David Cardona-Müller, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México **Agradecimiento:** Al M en C Rogelio Troyo Sanromán, del Centro Universitario de Ciencias de la Salud, de la Universidad de Guadalajara, por el análisis estadístico.

misma concentración de glucosa. Para establecer el diagnóstico es necesario medir la concentración sérica de insulina y relacionarla con la concentración de glucosa en un momento determinado, evaluando así la respuesta de la insulina inducida por una carga conocida de glucosa, ya que en su fase inicial, las concentraciones séricas de glucosa durante la prueba de tolerancia a la glucosa son normales,⁸ pero los niveles de insulina se elevan en forma exagerada, produciendo hiperinsulinemia y sus consecuencias, como disfunción endotelial, inflamación y aterosclerosis.⁹ La prevalencia de RI se ha incrementado progresivamente¹⁰ debido al aumento de HTA, obesidad y sedentarismo propiciados por un modelo de desarrollo y estilo de vida poco saludables.¹¹

El objetivo del presente trabajo es determinar si existen diferencias en la magnitud de los efectos de la hiperinsulinemia sobre la masa ventricular y la función diastólica del ventrículo izquierdo entre hombres y mujeres con HTA leve o moderada sin DBT.

Material y métodos

Pacientes

Se estudiaron 52 pacientes del Hospital General Regional No. 45 del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Guadalajara, México. Veintidós hombres y 30 mujeres con HTA leve o moderada, con edades de 30 a 65 años, no diabéticos, con curva de tolerancia a la glucosa normal, sin tratamiento antihipertensivo durante los 6 meses previos, niveles de creatinina sérica < 1.5 mg/% e índice de masa corporal (IMC) < 35 kg/m².

Los pacientes se estratificaron en dos grupos conforme al valor de la relación glucosa/insulina a los 60 minutos poscarga oral de 75 g de glucosa (rG/I). Al grupo 1 lo integraron 10 hombres y 15 mujeres hiperinsulinémicos con rG/I ≤ 1.6, y al grupo 2, 12 hombres y 15 mujeres normoinsulinémicos con rG/I > 1.6. La valoración clínica incluyó medición de la tensión arterial con esfigmomanómetro de mercurio (Tycos), tres veces con intervalos de 5 minutos en cada cita, de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS).¹² Se midieron los niveles séricos de glucosa e insulina, y se realizó electrocardiograma y ecografía Doppler cardíaca.

Medición de glucosa

Se obtuvieron 5 ml de sangre en tubo seco, en as, 60 y 120 minutos después de la carga oral de 75 g de glucosa. Se separó el suero y se procesó con el método automatizado Sincron-7.

Medición de insulina

Se realizó mediante radioinmunoanálisis a los mismos tiempos que la medición de glucosa. Se tomaron 15 ml de sangre total, se centrifugaron a 2 500 revoluciones por minuto durante 5 minutos, se separó el suero y se almacenó a -80°C. Cuando se procesaron las muestras se tomaron 200 µl de suero problema y otros 200 µl se colocaron en tubo control, se adicionó a cada tubo 1 µl de insulina radiactiva con yodo¹²⁵ (Signet Laboratories Inc. EE.UU.®). Cada muestra se mezcló e incubó a temperatura ambiente por 18-24 h y se analizó en contador delta (Génesis).

Función ventricular izquierda

Se utilizó un equipo Hewlett Packard 5500 (EE.UU.) con transductor de 2 MHz. Se evaluó la función diastólica del ventrículo izquier-

do (VI) con apego a los criterios de la Sociedad Americana de Ecocardiografía considerando la relación de velocidades de la onda E/onda A (onda E/A) del flujo transmitral con Doppler pulsado, el tiempo de hemipresión (T_{1/2}) del flujo mitral y el tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo (TRIVI), expresados en milisegundos (ms); la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FE), expresada en porcentaje, y el índice de masa ventricular izquierda (MVENT), en gramos de masa ventricular izquierda por m² de superficie corporal (g/m²).

Análisis estadístico

Se obtuvieron medidas de tendencia central y de dispersión. Se realizaron pruebas de ANOVA y *post hoc* de Bonferroni. Se utilizó el programa SPSS para Windows (versión 10, Chicago, IL). Se aceptó como significativa toda diferencia con un valor de p ≤ 0.05. El intervalo de confianza fue del 95%.

Consideraciones éticas

El estudio se apegó a la declaración de Helsinki actualizada en el año 2000 y a las leyes locales y nacionales. Se asignaron números clave de identificación para garantizar la confidencialidad de los pacientes. El protocolo y la forma de consentimiento informado fueron revisados y aprobados por el Comité de Ética e Investigación del Hospital General Regional No. 45 del Instituto Mexicano del Seguro Social y del Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara.

Resultados

La Tabla 1 concentra las variables epidemiológicas clínicas y de laboratorio de la población total y las contrasta con los grupos estratificados como hiperinsulinémicos y normoinsulinémicos. Se observan diferencias estadísticamente significativas en los valores de insulina sérica, tanto en ayunas como a los diferentes tiempos luego de la administración oral de glucosa, al igual que en los valores del T_{1/2} y la relación de la velocidad de la onda E/A del flujo transmitral evaluados con Doppler pulsado, así como del índice de MVENT, la FE y el IMC.

La Tabla 2 concentra los datos estratificados por sexo para facilitar el análisis del impacto de la hiperinsulinemia sobre las variables clínicas, de laboratorio y ecocardiográficas consideradas. Es destacable que a pesar de que no hubo diferencias significativas en los valores basales de insulina entre hombres y mujeres con normoinsulinemia o con hiperinsulinemia, a los 60 minutos las mujeres estratificadas como hiperinsulinémicas tuvieron ma-

Tabla 1. Variables epidemiológicas clínicas y de laboratorio analizadas en la población total.

Variable	Total	Normoinsulinémicos	Hiperinsulinémicos	p Normo vs. Hiper
Edad (años)	48	48.8	47.5	NS
IMC	30	29	31.2*&	0.001*&
Glucosa basal (mg/dl)	96.6	96.4	96.7	NS
Glucosa 60 min (mg/dl)	180.5	169.5	191.3	NS
Glucosa 120 min (mg/dl)	88.3	87	89.5	NS
Insulina en ayunas (mU/ml)	20.7	8.78	32.5*&	0.001*&
Insulina 60 min (mU/ml)	186.4	54.9	318*&	0.001*&
Insulina 120 min (mU/ml)	65.9	21	110.9*&	0.001*&
Relación Glucosa/insulina rG/I 60 min	2.7	1.9	0.8*&	0.001*&
TA sistólica (mm Hg)	151	148.5	153.8	NS
TA diastólica (mm Hg)	95.2	93	97.6	NS
TRIVI (ms)	124.15	61	126.3	NS
T ^{1/2} (ms)	225.2	244.4	206*&	0.001*, 0.007&
Relación E/A mitral	1.13	1.35	0.92*&	0.001*, 0.007&
MVENT (g/m ²)	112.2	92.7	131.6*&	0.001*&
FE (%)	71.4	69.3	73.5*&	0.001*, 0.047&

*ANOVA, y *post hoc* de Bonferroni

Tabla 2. Análisis del impacto de la hiperinsulinemia sobre las variables clínicas, de laboratorio y ecocardiográficas.

Variable	Normoinsulinémicos	Hiperinsulinémicos	Normoinsulinémicas	Hiperinsulinémicas
Edad (años)	47	45.5	50.5	49.6
IMC	27.5	31.2*	29.7	31.3*
Glucosa basal (mg/dl)	100.6	97.7	92.3	95.8
Glucosa 60 min (mg/dl)	196.2	181.6	143.3	201.08
Glucosa 120 min (mg/dl)	93	88.5	81.25	90.6
Insulina en ayunas (mU/ml)	9.7	31.5*	7.87	33.6*
Insulina 60 min (mU/ml)	65.2	212.3*	44.6	423.8*
Insulina 120 min (mU/ml)	32.4	78.2*	9.4	143.7*
Relación Glucosa /insulina rG/I 60 min	2	0.99*	1.77	0.54*
TA sistólica (mm Hg)	152	154	145	153.6
TA diastólica (mm Hg)	90.5	96.1	95.3	99.1
TRIVI (ms)	121.2	137.5	122.8	115.1
T ^{1/2} (ms)	272.7	220.3	216.1	191.7*
Relación E/A mitral	1.4	.96*	1.3	0.87*
MVENT (g/m ²)	118.3	154.7*	67.2	108.5*
FE (%)	69.2	71.2	69.4	75.9*

*ANOVA, y *post hoc* de Bonferroni

mayor liberación de insulina que los hombres hiperinsulinémicos (12.6 vs. 6.7 veces), sin que dicho fenómeno se presentara en los grupos de hombres y mujeres normoinsulinémicos.

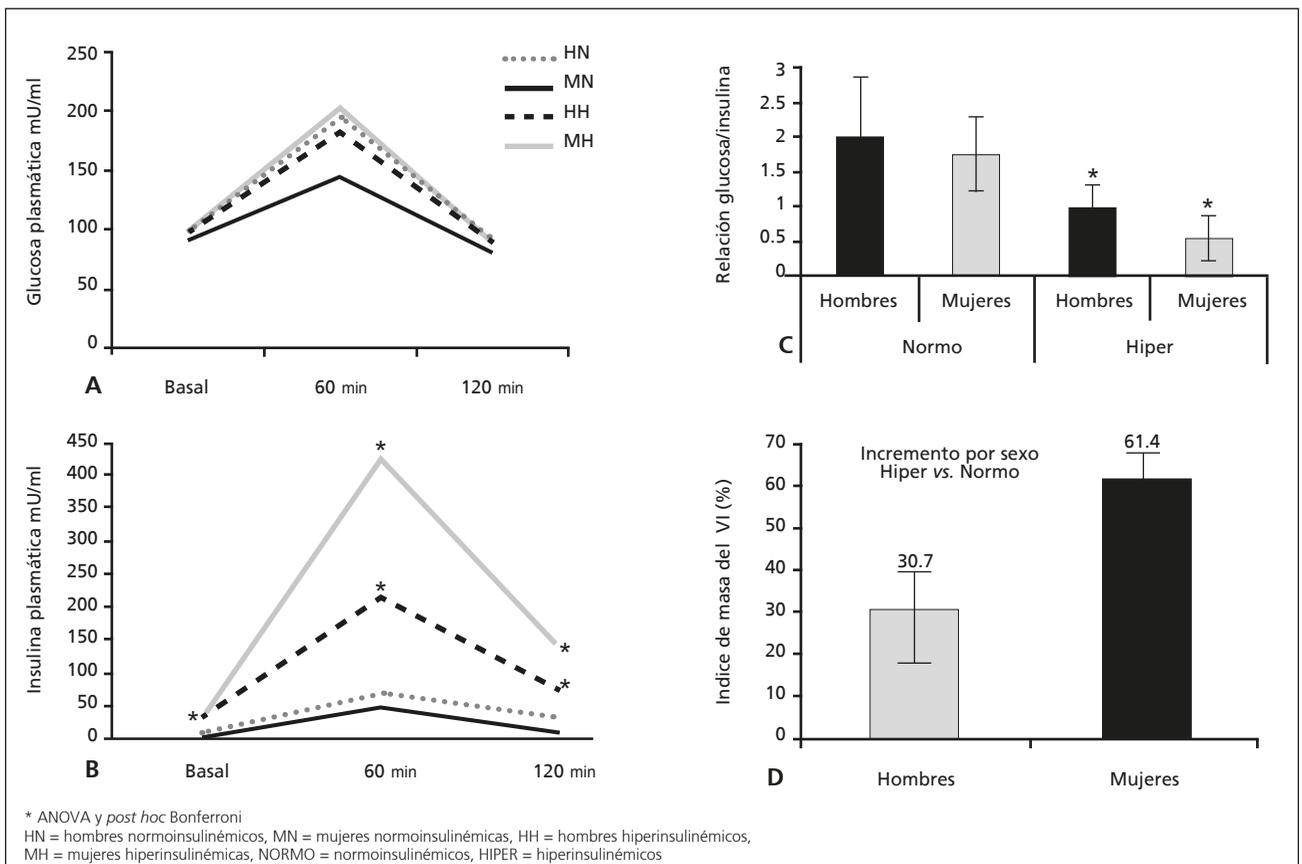
De igual forma, las mujeres con hiperinsulinemia tuvieron mayor incremento de MVENT (61.4%) que los hombres (30.7%), lo que se correlacionó con mayor deterioro de la función diastólica del VI entre ellas. La misma tendencia existe en la FE del grupo de mujeres hiperinsulinémicas, al ser mayor del 9.4% respecto de las mujeres normoinsulinémicas ($p < 0.001$ ANOVA y *post hoc* de Bonferroni), mientras que en los hombres hiperinsulinémicos sólo es $> 2.8\%$ respecto de los normoinsulinémicos, sin diferencias significativas (Figura 1).

rinsulinémicos sólo es $> 2.8\%$ respecto de los normoinsulinémicos, sin diferencias significativas (Figura 1).

Discusión

No existe consenso acerca de los valores umbral de la concentración sérica de insulina para establecer el diagnóstico de hiperinsulinemia, ni tampoco se puede afirmar que el nivel sérico de insulina en ayunas tenga la misma sensibilidad diagnóstica que los valores de insulina obtenidos después del estímulo oral con la carga de glucosa. Trabajos previos de nuestro grupo demuestran que la rG/I > 1.6 a los 60 minutos luego de la carga de glucosa en pacientes no diabéticos con HTA se asocia con mayor grado de hipertrofia ventricular izquierda que en aquellos con $rG/I \leq 1.6$,¹³ y que el análisis aislado de la concentración de insulina en ayunas impide detectar oportunamente a quienes se comportan como normoinsulinémicos en ayunas, pero que ante el estímulo de la carga oral de glucosa reaccionan como hiperinsulinémicos. Este grupo presenta mayores alteraciones estructurales y funcionales del VI que los primeros, pero menos que quienes son hiperinsulinémicos en ayunas.¹⁴

demuestran que la rG/I > 1.6 a los 60 minutos luego de la carga de glucosa en pacientes no diabéticos con HTA se asocia con mayor grado de hipertrofia ventricular izquierda que en aquellos con $rG/I \leq 1.6$,¹³ y que el análisis aislado de la concentración de insulina en ayunas impide detectar oportunamente a quienes se comportan como normoinsulinémicos en ayunas, pero que ante el estímulo de la carga oral de glucosa reaccionan como hiperinsulinémicos. Este grupo presenta mayores alteraciones estructurales y funcionales del VI que los primeros, pero menos que quienes son hiperinsulinémicos en ayunas.¹⁴



* ANOVA y *post hoc* Bonferroni
 HN = hombres normoinsulinémicos, MN = mujeres normoinsulinémicas, HH = hombres hiperinsulinémicos, MH = mujeres hiperinsulinémicas, NORMO = normoinsulinémicos, HIPER = hiperinsulinémicos

Figura 1. Niveles séricos de glucosa, insulina, relación glucosa/insulina (rG/I) e índice de masa ventricular izquierda. (A) Los niveles de glucosa fueron homogéneos en ayunas, aumentaron a los 60 minutos y regresaron a niveles normales al final de la prueba a los 120 minutos. (B) Los hombres y las mujeres hiperinsulinémicas requirieron secretar significativamente mayores cantidades de insulina desde la condición de ayunas para mantener los niveles de glucosa normales. (C) La rG/I fue < 1.6 en los hombres hiperinsulinémicos y significativamente menor en las mujeres hiperinsulinémicas. (D) Aunque los hombres hiperinsulinémicos tuvieron mayor masa ventricular izquierda, las mujeres hiperinsulinémicas tuvieron mayor aumento porcentual en relación con las normoinsulinémicas.

Sobre la base de los trabajos descritos, hemos considerado la rG/l a los 60 minutos como el mejor parámetro para la estratificación de los grupos en normoinsulinémico o hiperinsulinémico.

El punto relevante de este trabajo es haber demostrado que no sólo la magnitud de la hiperinsulinemia es diferente en ambos sexos, sino que también existe una consecuencia deletérea de diferente magnitud al compararlos. Aunque otros investigadores han comunicado que las mujeres mexicanas son más hiperinsulinémicas durante el período menstrual, al considerar la glucemia en ayunas.¹⁵ El presente estudio no demuestra diferencias significativas en los valores de insulina en ayunas al comparar hombres y mujeres dentro de los estratos equivalentes (*normo o hiper*). A pesar de ello, sí existen diferencias muy significativas no sólo en la concentración de insulina luego de la carga de glucosa, sino también en las características estructurales y funcionales del miocardio, al correlacionar el incremento de los niveles de insulina sérica a los 60 minutos luego de la carga de glucosa con la magnitud de la hipertrofia ventricular, que en las mujeres hiperinsulinémicas es 1.99 vez mayor que el obtenido en los hombres hiperinsulinémicos y el porcentaje de incremento en el índice de la MVENT izquierda en las mujeres hiperinsulinémicas comparadas con las no hiperinsulinémicas es el doble del obtenido en el grupo de hombres hiperinsulinémicos vs. normoinsulinémicos (30.7% vs. 61.4%); existe también

mayor deterioro de la función diastólica del VI en el grupo con niveles más altos de insulina, aunque no se obtuvo significación estadística. Esto puede deberse al tamaño de la muestra o al hecho de haber incluido pacientes con HTA leve a moderada, cuya magnitud del daño estructural y funcional aún es incipiente.

Existen numerosos mecanismos mediante los cuales la insulina estimula la expresión de protooncogenes y con ello la aparición de hipertrofia ventricular, principalmente por alteraciones en el metabolismo del colágeno, que favorece la fibrosis miocárdica, y posiblemente por este mecanismo se pueda explicar la relación observada entre la hiperinsulinemia, el aumento de la MVENT y el deterioro de la función diastólica con incremento de la FEVI, por el efecto también descrito de la insulina de potenciar la actividad simpática.

Aunque el diseño del presente trabajo no permite establecer relación de causalidad, sí sustenta la hipótesis de asociación entre hiperinsulinemia y afección estructural y funcional del corazón, no dependiente del valor de la presión arterial.

Se requieren otros estudios que permitan demostrar si existe relación de causalidad entre la hiperinsulinemia y las alteraciones morfológicas y funcionales observadas, pero se sientan las bases para evitar hacer dichos estudios sin considerar las diferencias de sexo, ya que el análisis conjunto de ambos puede originar conclusiones erróneas.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

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

Bibliografía

- Julius S, Jamerson K, Mejia A, Krause L, Schork N, Jones K. The association of borderline hypertension with target organ changes and higher coronary risk. *JAMA* 264:354-8, 1990.
- De Simone G, Devereux RB, Chinali M y cols. Risk factors for arterial hypertension in adults with Initial optimal blood pressure: the strong heart study. *Hypertension* 47(2):162-167, 2006.
- Scott CL. Diagnosis, prevention and intervention for the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 92:35-42, 2003.
- Olsen MH, Fossum E, Hjerkin E y cols. Relative influence of insulin resistance versus blood pressure on vascular changes in longstanding hypertension. ICARUS, a LIFE sub study. *Insulin Carotids US Scandinavia. J Hypertension* 18(1):75-81, 2000.
- Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T y cols. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública 2006.
- Lavine SJ. Left ventricular dysfunction in diabetes. *Heart Failure Reviews* 3(4):249-258, 1999.
- Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med* 19:527-34, 2002.
- Witteles RM, Tang WH, Jamali AH, Chu JW, Reaven GM, Fowler MB. Insulin resistance in idiopathic dilated cardiomyopathy a possible etiologic link. *J Am Coll Cardiol* 44(1):78-81, 2004.
- Bagry HS, Raghavendran S, Carli F, Warner DS, Warner MA. Metabolic syndrome and insulin resistance: perioperative considerations. *Anesthesiology* 108(3):506-523, 2008.
- Avramoglu RK, Basciano H, Adeli K: Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states. *Clinica Chimica Acta* 368:1-19, 2006.
- Stewart KJ, Ouyang P, Bacher AC, Lima S, Shapiro EP. Exercise effects on cardiac size and left ventricular diastolic function: relationships to changes in fitness, fatness, blood pressure and insulin resistance. *Heart* 92(7):893-898, 2006.
- American Society of Hypertension: Recommendations for routine blood measurement by indirect cuff sphygmomanometry. *American Society of Hypertension. Am J Hypertens* 5:207-209, 1992.
- Cardona-Muñoz EG, Noriega-Arellano J, Hernández-Chávez A y cols. Efecto del ramipril sobre el cociente glucosa/insulina y el índice de masa ventricular izquierda en pacientes con hipertensión arterial leve a moderada. *Arch Cardiol Mex* 73:24-30, 2003.
- Cardona Muñoz EG, Cardona-Muller D, Totsuka-Sutto S y cols. Relación entre hiperinsulinemia, disfunción diastólica e hipertrofia del ventrículo izquierdo en pacientes con hipertensión arterial sistémica. *Rev Med Chile* 135:1125-1131, 2007.
- González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Lifshitz A. Insulin sensitivity and sex steroid hormone levels during the menstrual cycle in healthy women with non-insulin-dependent diabetic parents. *Gynecol Obstet Invest* 46:187-190, 1998

B - Continúa la Epidemia de Tuberculosis Asociada con el Sida



Humberto A. Metta

Médico, Jefe de Unidad de Internación, Sala 17, Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

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

Tuberculosis (TB) is one of the re-emergent coinfections in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV) at the present time due to unequal socioeconomic development, among other reasons. The HIV/AIDS pandemic extended the incidence of TB at the beginning of the 80's. The number of people infected by the retrovirus increased due to the population growth in developing and underdeveloped countries. Mycobacterium tuberculosis (MTBC) and HIV interact in such a way that each one is able to stimulate the pathogenic role of the other. The degree of immune impairment in coinfecting patients conditions the clinical expression of TB in the HIV positive patient, with an increase in extrapulmonary forms of the disease. The rise of resistant and multiresistant strains of MTBC and the appearance of widely multiresistant strains implies a serious risk in public health and at the clinical level. Since 1990, resistant and multiresistant TB outbreaks have been detected in many countries, including the Argentine Republic.

La tuberculosis (TBC) constituye en la actualidad una de las coinfecciones reemergentes en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), condicionada, entre otras razones, por la falta de un desarrollo socioeconómico equitativo a nivel mundial. La pandemia de la infección por el VIH y el sida en los comienzos de la década de 1980 amplificó la incidencia de la enfermedad bacilar. El número de personas infectadas por VIH a nivel mundial continúa en ascenso debido al incremento poblacional en los países en desarrollo y subdesarrollados. *Mycobacterium tuberculosis* y el VIH interactúan de forma tal que cada uno potencia la acción patógena del otro. El grado de deterioro inmunitario del paciente coinfectado condiciona la expresión clínica de la TBC en pacientes VIH positivos, en los que se observa un incremento de las formas extrapulmonares graves de la enfermedad bacilar. El incremento de cepas de *M. tuberculosis* resistentes y multiresistentes y la aparición de cepas extensamente multiresistentes conlleva un grave riesgo en la salud pública mundial y en el nivel clínico asistencial. A partir de la década de 1990 se detectaron brotes de TB resistente y multiresistente en muchos países, entre los que se cuenta la República Argentina.

En la actualidad, la tuberculosis (TBC) ocupa el primer lugar entre las infecciones oportunistas marcadoras del sida. En este contexto, la incidencia de formas extrapulmonares graves se

halla en aumento, en especial las formas ganglionares, neurológicas, óseas y abdominales.

La complejidad del problema de la TBC ha determinado que la Organización Mundial de la Salud (OMS) la considera una emergencia sanitaria mundial. El aumento de los índices de pobreza en los países en desarrollo y en ciertas áreas de los países industrializados, el crecimiento demográfico, las migraciones en busca de mejores condiciones de vida, el crecimiento de la población marginal de los grandes centros urbanos y el descuido de los programas de control de la TBC, entre otros, constituyen determinantes de este cuadro de situación. Esta coinfección reemergente en una realidad socioeconómica deteriorada se vio amplificada por la aparición de la pandemia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/sida en los comienzos de la década de 1980.¹⁻³

Epidemiología

Un tercio de la población mundial se halla infectado por *Mycobacterium tuberculosis*, lo que representa aproximadamente 1 700 millones de personas. Existen aproximadamente 30 millones de enfermos, produciéndose al menos 10 millones de casos nuevos cada año. La mayoría de los infectados residen en países en desarrollo. La TBC ocasiona tres millones de muertes anuales, cifra que supera la provocada por el sarampión y el paludismo y que representa el 6% del total de defunciones. La enfermedad por *M. tuberculosis* es la principal causa de muerte por un único agente patógeno a nivel mundial, 27% de las cuales son prevenibles. El 75% de los afectados tienen menos de 50 años de edad, es decir que son activos desde la perspectiva laboral.⁴ En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, y de acuerdo con cifras del Programa de TBC del gobierno de la ciudad, se asistieron 2 171 casos de TB, 52.8% (1 147 pacientes) residentes en la ciudad y 47.1% (1 022 enfermos) procedentes del conurbano bonaerense. El hospital F. J. Muñiz, centro de referencia para enfermedades infecciosas del gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, asistió al mayor número de pacientes, con 743 casos que representan el 34.2% del total.

Por otra parte, a nivel mundial, el número de personas infectadas por el VIH en 2007 se estimaba en 33 millones.⁵ Más del 95% de ellas viven en países de renta nacional baja o media, aproximadamente el 50% son mujeres y 2.3 millones son niños menores de 15 años, lo que demuestra la superposición de grupos vulnerables entre los afectados por ambos patógenos.⁶

Si bien las tasas de prevalencia de la infección por VIH a nivel mundial tienden a estabilizarse, el número de personas infectadas continúa en ascenso debido al incremento poblacional en los países en desarrollo, en especial en el África subsahariana y en el sudeste asiático.⁵

A partir de mediados de la década de 1980 se comprueba una reemergencia de la TBC, con crecimiento exponencial, e íntimamente ligada a la pandemia VIH/sida. Desde el inicio de la pandemia y en forma creciente, la TBC representa la principal causa de enfermedad y muerte entre los infectados por el retrovirus en los países en desarrollo.^{7,8}

La superposición de poblaciones infectadas por el VIH y *M. tuberculosis* favorece la interacción entre estos dos patógenos,

Participó en la investigación: Marcelo Corti, Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina.

con modificaciones en la presentación clínica y en los aspectos epidemiológicos de ambas enfermedades.

Interacción fisiopatogénica entre *M. tuberculosis* y VIH

M. tuberculosis y VIH interactúan de forma tal que cada uno potencia la acción patógena del otro. El VIH modula sobre los receptores CD4, con lo que determina incremento en las tasas de reactivación de la TBC, aumenta la frecuencia de anergia cutánea a la tuberculina y de las formas extrapulmonares de la enfermedad y condiciona la malabsorción y la intolerancia a la medicación antituberculosa. A su vez, el bacilo tuberculoso activa la respuesta macrofágica, por lo que aumenta la expresión del VIH, facilita la expresión de los correceptores CCR5 y CXCR4 utilizados por el VIH para su ingreso a las células blanco (los linfocitos T CD4+) y acelera la progresión de latencia clínica de la infección viral hacia la etapa de sida.⁹⁻¹⁴ Además, la infección por VIH deteriora la producción de interferón gamma específico para la micobacteria, de modo no reversible por la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA).¹⁵ La enfermedad tuberculosa puede producirse por reactivación endógena o por reinfección exógena.¹⁶ Las tasas de reactivación de la TBC entre la personas que adquieren la infección retroviral varían entre el 7% y el 10% por año; mientras que los no infectados por el VIH lo hacen con tasas del 8% durante el curso de toda la vida.^{10,11,17} La aparición de enfermedad por *M. tuberculosis* puede tener lugar en cualquier momento durante el curso de la infección retroviral, aunque con diferentes manifestaciones clínicas según el grado de inmunodeficiencia.¹⁸ El riesgo de manifestar TBC activa se incrementa 113 veces ante la existencia de coinfección por el VIH y en 170 veces si la persona cursa el estadio de sida, mientras que lo hace 4 a 16 veces en otras condiciones de inmunosupresión.¹⁹

Los pacientes coinfectados eliminan gran cantidad de bacilos, lo que determina su fácil transmisibilidad, aun en aquellas formas extrapulmonares, lo que supone un gran riesgo para el personal de salud que los asiste.²⁰

En los coinfectados, el principal mecanismo patogénico es la reactivación de una infección bacilar latente y el factor de riesgo más importante es la infección por el VIH. La alteración del equilibrio entre citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias (con perturbación en la expresión de interleuquina 12 e interferón gamma) y la depleción apoptótica de células inmunes efectoras contribuirían con la diseminación del bacilo y la modificación del patrón histológico de las lesiones que pone de manifiesto una reacción granulomatosa escasa en los coinfectados. La desregulación del sistema inmune inducida por el VIH genera la prevalencia de localizaciones extrapulmonares en esta población. Estas formas clínicas se asocian con una profunda inmunodeficiencia del huésped con bajos recuentos de linfocitos T CD4+ y frecuente detección de bacilemia.

En la actualidad, la TBC ocupa el primer lugar entre las infecciones oportunistas marcadoras del sida²¹⁻²⁴ y, en nuestro medio, la infección por VIH es la primera de las enfermedades que se presenta como comorbilidad en casos notificados de TBC (10.4%).²⁵

Cuadro clínico

La expresión clínica de la TBC en pacientes VIH positivos difiere de los cuadros habituales que se observan en pacientes no infectados por el retrovirus. Esta diferencia se acentúa de acuerdo con el grado de deterioro inmunitario del paciente. La anergia tuberculínica es un hallazgo de observación habitual en los pacientes con sida y TBC. Este hecho tiene relevancia en el contexto de las condiciones clínicas e inmunológicas en que se manifiesta la enfermedad debida a *M. tuberculosis*.

En estadios tempranos de la infección retroviral, cuando existe relativa preservación del número de linfocitos T CD4+, el cuadro clínico de la TBC se asemeja al del paciente VIH negativo, con predominio de formas pulmonares o pleuropulmonares clásicas. Entre el 10% y el 20% de los pacientes no presentan expresión radiológica de la enfermedad.^{26,27} Ante el deterioro progresivo de la subpoblación de linfocitos T CD4+ por debajo de 200 células/ μ l, se diagnostican con mayor frecuencia formas extrapulmonares y diseminadas graves, multibacilares, con escasa reacción granulomatosa y poca respuesta inmunitaria del huésped.²⁷ En estos casos es frecuente el compromiso del sistema nervioso, hueso, piel, la invasión de la médula ósea y las distintas formas de TBC abdominal.

Las manifestaciones radiológicas pulmonares que se pueden observar en pacientes con cifras de linfocitos T CD4+ inferiores a 200 células/ μ l son las adenopatías hiliares y mediastínicas, los derrames pleural y pericárdico (poliserositis), las formas hematógenas (miliares), las opacidades en el segmento anterior del lóbulo superior y en los segmentos basales del lóbulo inferior y la ausencia de cavitación.^{26,28,29} Resulta frecuente observar localizaciones pulmonares en forma simultánea con las extrapulmonares.²⁹

En nuestro país se acepta clásicamente que la TBC extrapulmonar (TBC-EP) constituye aproximadamente el 10% de los casos de TBC en la población general.³⁰ Entre los coinfectados, la proporción de TBC-EP varía desde un 4.6% hasta un 80% del total de los casos de TBC según las distintas series.^{2,31-36}

En un estudio efectuado en nuestro medio, la TBC-EP fue la primera enfermedad marcadora del sida, con un 42.25% del total de los casos de TBC. En esta cohorte, el compromiso ganglionar (35.71%) constituyó la forma de presentación más frecuente entre las formas extrapulmonares, seguida por las formas neurológicas de la enfermedad (meningoencefalitis, tuberculosas y abscesos de cerebro).³⁷

La TBC-EP en los pacientes coinfectados por VIH predomina en sujetos jóvenes (menores de 30 años), varones y se asocia con mayor porcentaje de cepas multirresistentes de *M. tuberculosis*, con tratamientos antibacilares previos, adicción a drogas intravenosas, adquisición del VIH por relaciones heterosexuales y antecedente de permanencia en prisión.^{23,24,38,39}

La localización intestinal (ileocecal) es la más frecuente entre las formas digestivas.^{39,40} Entre ellas, la forma de presentación común es la de un cuadro de enterocolitis o abdomen agudo médico, que evoluciona favorablemente en la mayoría de los casos con tratamiento específico y sin necesidad de intervención quirúrgica. Asimismo, se describen casos de espondilodiscitis bacilar (mal de Pott) con absceso epidural. Otras localizaciones extrapulmonares que observamos con frecuencia en nuestra práctica clínica son la hepática, la esplénica, la cutánea y las poliserositis.³⁷ Debe incluirse en la consideración clínica la aparición de fiebre, adenopatías necróticas e incremento de la hipersensibilidad retardada en aquellos pacientes que han iniciado el tratamiento antituberculoso y la TARGA, como expresión de un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI).^{42,43}

Finalmente, los pacientes con TBC y sida presentan con frecuencia comorbilidades a causa del estadio avanzado de la infección debida al retrovirus y, en muchos casos, debido a su diagnóstico tardío.

Diagnóstico

Datos o pruebas que sugieren fuertemente la presencia de *M. tuberculosis* son la elevación de la lacticodeshidrogenasa (LDH > de 200 U/l) y de la adenosinadesaminasa (ADA > 45 U/l).

Ambas pruebas en líquido pleural obtenido por punción resultan altamente sugestivas del origen bacilar del derrame, si se excluyen el empiema, la artritis reumatoidea y el lupus eritematoso sistémico, en el caso de la ADA. Son asimismo representativos la hiperproteinorraquia con pleocitorraquia mononuclear, con disociación albuminocitológica e hipoclorurorraquia o sin ellas en el líquido cefalorraquídeo de aquellos pacientes con compromiso neurológico. En estos casos corresponde establecer el diagnóstico diferencial con meningocelitis por *Cryptococcus neoformans*.³⁷

Es de destacar la importancia que adquiere la ultrasonografía como método orientador para el diagnóstico, en aquellos casos en los que no es posible identificar la micobacteria en los exámenes directos de las muestras clínicas y en las formas diseminadas. En este contexto resultan fuertemente sugestivos de compromiso por *M. tuberculosis*, la identificación de adenopatías retroperitoneales (correlación etiológica del 60%), las lesiones esplénicas focales hipocogénicas y la presencia de ascitis.^{44,45}

El diagnóstico de confirmación en individuos VIH positivos no difiere del que se realiza en pacientes con serología negativa. El estudio de la muestra clínica se realiza en forma directa con la coloración de Ziehl-Neelsen y el cultivo en medio de Lowenstein-Jensen o con el método radiométrico de BACTEC. Para reducir la utilización de material radiactivo se está implementando la utilización simultánea de un método fluorométrico junto con los métodos clásicos antes mencionados.

TBC resistente y multirresistente

La TBC multirresistente se define como la enfermedad tuberculosa provocada por cepas de *M. tuberculosis* que presentan resistencia frente a isoniazida (INH) y rifampicina (RFP), independientemente de su resistencia a otros fármacos. La resistencia puede ser de dos clases: primaria, que se caracteriza por la presencia de cepas resistentes de *M. tuberculosis* en un paciente sin antecedentes de haber recibido tratamiento tuberculostático; y secundaria o adquirida, como consecuencia de errores o incumplimientos terapéuticos. La multirresistencia en la TBC es la resistencia bacteriana más grave que hay en la actualidad. El tratamiento de un caso multirresistente implica un costo 100 veces mayor que el del tratamiento convencional. Recientes avances en las técnicas de biología molecular han permitido demostrar la existencia de mecanismos genéticos de *M. tuberculosis* en la resistencia a drogas, generalmente producidos por mutaciones puntuales en determinados genes.

La emergencia de cepas de *M. tuberculosis* resistentes y multirresistentes conlleva un grave riesgo para la población mundial; la mayoría de los casos se han detectado en centros urbanos superpoblados y pobres y se asociaron con una elevada morbi-mortalidad.^{31,32}

A partir de la década de 1990 se detectaron brotes de TBC resistente (TBC-R) y multirresistente (TBC-MR) asociados con el sida en diversas instituciones cerradas de distintos países, junto con un incremento de las tasas de resistencia de esas cepas.⁴⁶ En la ciudad de Nueva York, las tasas de prevalencia de TBC-MR se modificaron a partir de los primeros años de esa década. Tasas del 3% en 1987 se incrementaron al 18% en 1994. Este incremento se relacionó con la presencia de infección por VIH, adicción a drogas intravenosas, sexo femenino, residencia en barrios pobres y tipo racial.^{47,48}

Las causas que determinan la aparición de resistencia son: la selección incorrecta de drogas respecto de la cepa que afecta al paciente; el incumplimiento en la administración de drogas eficaces, debido a factores propios del paciente o del sistema

de salud; insuficiente número de fármacos activos o útiles en un esquema dado y, finalmente, la adición de una droga por vez en el intento de modificar un plan terapéutico en curso.⁴⁹ Si bien la pandemia de VIH/sida no provoca la resistencia del bacilo, amplifica el problema, particularmente en grandes centros urbanos.⁵⁰

Entre 1990 y 1992, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los EE.UU. (CDC) investigaron una serie de brotes en 8 hospitales y un correccional estatal, con la identificación de 297 casos. La mayoría de estos pacientes se hallaban coinfectados por el VIH; la mortalidad se aproximó al 70% y el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de TBC y el deceso fue de 4 a 16 semanas.⁵¹ Otras comunicaciones de esa época confirmaron la complejidad del problema.⁵²⁻⁵⁴

La Argentina no se sustrajo a esta emergencia y fue identificada por la OMS como un país con alta prevalencia de TBC-MR. Esto se debió a que la encuesta nacional de resistencia a drogas antituberculosas realizada en 1994 en nuestro país registró la transmisión hospitalaria de TBC-MR, que estaba emergiendo precisamente ese año en grandes conglomerados urbanos entre pacientes con sida. A mediados de esa década se documentaron brotes hospitalarios de TBC-MR asociados con sida en Buenos Aires, el conurbano bonaerense, La Plata y Rosario. El brote ocurrido en el Hospital F. J. Muñiz fue el de mayor magnitud, con más de 800 casos diagnosticados entre 1992 y 2004, y adquirió proporciones epidémicas. En la División B de asistencia de pacientes con enfermedad VIH/sida del Hospital F. J. Muñiz de la Ciudad de Buenos Aires se registraron en los dos primeros años de la epidemia 130 casos con compromiso pulmonar (49.3%), extrapulmonar (6.9%) y enfermedad diseminada (43.8%). La tasa de letalidad en esta población fue del 87% y poco más del 70% de las cepas mostraron resistencia a 5 o más drogas. Por el método de *restriction fragment length polymorphisms* (RFLP) pudo comprobarse homología de bandas en el 94.7% de los aislamientos, a los que se denominó cepa M, confirmando la diseminación intrahospitalaria del bacilo.^{55,56} Además, la cepa causante de este brote no sólo se diseminó entre pacientes VIH positivos sino entre personas no infectadas por el retrovirus.⁵⁷ Durante 2007 se diagnosticó en la Ciudad de Buenos Aires un total de 17 casos de TBC-MR, 6 de ellos en pacientes VIH positivos y 11 en sujetos VIH negativos.

Las condiciones de riesgo para desarrollar resistencia en un paciente en tratamiento son: antecedentes de fracaso de tratamiento previo, recaídas, antecedentes de tratamientos sin implementación de DOT (siglas en inglés de estrategia de tratamiento directamente observado), pacientes incapaces de brindar detalles sobre el nombre de la medicación recibida, duración del tratamiento, características de las formas farmacéuticas de la medicación, o ambas, y pacientes tratados en áreas con inadecuado suministro de drogas o con programas deficientes para el control de la enfermedad.^{2,33,34}

Debe presumirse resistencia de *M. tuberculosis* en ausencia de tratamientos previos ante la existencia de antecedentes de resistencia en países (regiones o áreas) con alta incidencia de TBC-R o MR, convivencia con personas procedentes de esos países, permanencia en instituciones carentes de adecuadas medidas de control de infecciones, asistencia de pacientes con TBC-R o MR y TBC en pacientes inmunocomprometidos.^{2,33,34}

La prevención de la transmisión institucional de *M. tuberculosis* incluye la rápida identificación del caso índice, el correcto aislamiento respiratorio con la prescripción del tratamiento específico y la protección y control del personal de salud en riesgo de adquirir la infección.⁵⁸

Finalmente, en los últimos años se ha observado la emergencia

de cepas con un patrón de resistencia ampliado. A este tipo se lo denomina TBC extremadamente farmacorresistente (XDR-TB, por sus siglas en inglés). Se incluyen en este grupo aquellas cepas multirresistentes que presentan resistencia adicional a cualquier fluoroquinolona y al menos a una de las tres drogas inyectables de segunda línea: amikacina, kanamicina o capreomicina.^{59,60} La XDR-TB sólo puede tratarse con un conjunto de fármacos más caros y con peores efectos secundarios que los utilizados para tratar la TBC-MR. La XDR-TB está muy extendida y 45 países han notificado por lo menos un caso. El problema es importante en los países de la antigua Unión Soviética, donde el número de casos de XDR-TB es elevado, tanto en términos relativos como absolutos. Los niveles de resistencia a fármacos de segunda línea son también altos en Japón y en Corea del Sur y moderados en Sudáfrica. La OMS ha establecido un Plan Global

de Acción para combatir la XDR-TB, dirigido a las autoridades de salud pública de los países adherentes. El plan establece básicamente los siguientes puntos: 1) determinar la dimensión del problema, mediante rápidas evaluaciones en cada área; 2) incrementar la capacidad de los laboratorios, en especial en el desarrollo de pruebas rápidas para determinar la sensibilidad a las drogas; 3) mejorar la capacidad técnica de los profesionales en administración de salud y clínicos para responder con eficacia ante brotes de XDR-TB y el abordaje de pacientes afectados; 4) implementar medidas de control de la infección; 5) incrementar los fondos para la investigación para el desarrollo de nuevas drogas para el tratamiento de la TBC; 6) incrementar los fondos para la investigación para el desarrollo de pruebas de diagnóstico rápido; 7) promover el acceso universal a los antirretrovirales en el contexto de la coinfección *M. tuberculosis*/VIH.⁶¹

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

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

Bibliografía

1. Guía Técnica OPS/OMS. Bol Ofic Sanit Panam 115:4, 1993.
2. Brudney K, Dobkin J. Resurgent tuberculosis in New York city: human immunodeficiency virus, homelessness, and the decline of TBC control programs. *Am Rev Respir Dis* 144:745-749, 1992.
3. Reichman L. The U-shaped curve of concern *Am Rev Respir Dis* 144:741-742, 1991.
4. Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. *Tubercle* 72:1-6, 1991.
5. UNAIDS/WHO, 2008. http://data.unaids.org/pub/GlobalReport/2008/GR08_2007_HIVPrevWallMap_GR08_en.jpg.
6. Fauci AS. Debate: la pandemia global de sida continúa creciendo. En: Harrison: Principios de medicina interna. 16ª edición Capítulo 173. Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: sida y procesos relacionados. Harrison Online 6/2007.
7. Moore D, Liechty C, Ekwuru P, et al. Prevalence, incidence and mortality associated with tuberculosis in HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy in rural Uganda. *AIDS* 21:713-9, 2007.
8. Quy HT, Cobelens FG, Lan NT, et al. Treatment outcomes by drug resistance and HIV status among tuberculosis patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Int J Tuberc Lung Dis* 10:45-51, 2006.
9. Braun M, Cote T, Rabkin C. Trends in death with tuberculosis during the AIDS era. *JAMA* 269:2865-2868, 1993.
10. Allen S, Batungwanayo K, Kerlikowske AR, et al. Two-year incidence of tuberculosis in cohorts of HIV-infected and uninfected urban Rwandan women. *Am Rev Respir Dis* 146:1439-1444, 1992.
11. Selwyn PA, Sckell BM, Alcibes GH, et al. High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy. *JAMA* 268:504-509, 1992.
12. Peloquin CA, MacPhee AA, Bering SE. Malabsorption of antimycobacterial medications. *N Engl J Med* 329:1122-1123, 1993.
13. Mariani F, Goletti D, Ciaramella A, et al. Macrophage response to *Mycobacterium tuberculosis* during HIV infection: relationships between macrophage activation and apoptosis. *Curr Mol Med* 1:209-16, 2001.
14. Rosas Taraco AG, Arce Mendoza AY, Caballero Olin G, Salinas Carmona MC. *Mycobacterium tuberculosis* upregulates coreceptors CCR5 and CXCR4 while HIV modulates CD14 favoring concurrent infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 22:45-51, 2006.
15. Sutherland R, Yang H, Scriba TJ, et al. Impaired IFN-gamma-secreting capacity in mycobacterial antigen-specific CD4 T cells during chronic HIV-1 infection despite longterm HAART. *AIDS* 20:821-9, 2006.
16. Van Rie A, Warren R, Richardson M, et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med* 341:1174-1179, 1999.
17. Selwyn PA, Hartel V, Lewis E, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 320:545-550, 1989.
18. Whalen C, Horsburgh CR Jr, Hom D, et al. Site of disease and opportunistic infection predict survival in HIV-associated tuberculosis. *AIDS* 11:455-460, 1997.
19. Centers for Diseases Control. National action plan to combat multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR* 41(RR-11):1-71, 1992.
20. Hutton M, Stead WW, Cauthen GM, et al. Nosocomial transmission of tuberculosis associated with a draining abscess. *J Infect Dis* 161:286-295, 1990.
21. Calpe JL, Chiner E, Marin J, Martínez C, López MM, Sánchez E. Evolución de la declaración de la tuberculosis en un área sanitaria de la Comunidad Valenciana desde 1987 hasta 1999. *Arch Bronconeumonol* 37:417-423, 2001.
22. Chakraborty MS, Chakraborty A. Tuberculosis and HIV illness. *J Indian Med Assoc* 98:103-106, 2000.
23. Anglada Curado FJ, Gómez Bernardo J, Carmona Campos E, y col. Orquiepididimitis tuberculosa como inicio clínico de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). *Actas Urol Esp* 23:898-899, 1999.
24. Perlman DC, El Helou P, Salomon N. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Sem Respir Infect* 14:344-352, 1999.
25. Red para la atención de la tuberculosis. Ministerio de Salud. Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 2006.
26. Sharp V, Lockhart B, Squires KE. Pulmonary tuberculosis with a normal admission chest X-ray: incidence and clinical characteristics. 9th International Conference on AIDS, Abstract PO-B07-1243, 1993.
27. Aaron L, Saadoun D, Calatroni I, et al. Tuberculosis in HIV infected patients: a comprehensive review. *Clin Microbiol Infect* 10:388-398, 2004.
28. Mukadi Y, Perriens JH, St. Louis ME, et al. Spectrum of immunodeficiency in HIV-1 patients with pulmonary tuberculosis in Zaire. *Lancet* 342:143-146, 1993.
29. Daley CL. The typically 'atypical' radiographic presentation of tuberculosis in advanced HIV disease. *Tuberc Lung Dis* 76:475-476, 1995.
30. Palma Beltrán O. Tuberculosis extrapulmonares. En: González Montaner LJ y cols. Compendio de Tisiología. Buenos Aires. López Libreros Editores 3ª reimpresión 8:105-145, 1986.
31. Bone RC. Tuberculosis. The year book of medicine. *Thorax* 1 161-166, 1995.
32. Sepkowitz KA, Raffalli J, Riley L, et al. TBC in the AIDS era. *Clin Microbiol Rev* 8:180-199, 1995.
33. González Montaner LJ, Abbate EH, Dambrosi AO, y col. Tuberculosis multirresistente: la amenaza en ciernes. *Rev Asoc Med Arg* 109:5-18, 1996.
34. Gittler J. Controlling resurgent tuberculosis. Public Health Agencies, Public Policy and Law. *J Health Politics and Law* 1:59-63, 1994.
35. Fonseca M, Gorretti P, Von Borries GF, et al. Change in tuberculosis mortality in Brazil due to the AIDS epidemic. XI International Conference on AIDS, Vancouver, Abstract Mo C 1640:164, 1996.
36. Cortes E, Saraceni V. HIV/tuberculosis coinfection in an emergency hospital in Rio de Janeiro, Brazil. XI International Conference on AIDS, Vancouver, Abstract Mo C 1653:167, 1996.
37. Metta HA, Corti ME, Ambroggi M. Aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos de la tuberculosis extrapulmonar en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Panam Infectol* 8:21-26, 2006.
38. García Ordóñez MA, Colmenero J D, Valencia A, Pérez Frías J, Sánchez González J, Orihuela F, y cols. Incidencia y espectro clínico actual de la tuberculosis en un área sanitaria metropolitana del sur de España. *Med Clin (Barc)* 110:51-55, 1998.
39. Van Loenhout Rooyackers JH, Richter C. Diagnosis and treatment of tuberculosis lymphadenitis of the neck. *Ned Tijdschr Geneesk* 18:2243-2247, 2000.
40. Acea Nebriil B, Rosales Juega D, Prada Puentes C, Amal Monreal F, Gómez Freijoso C. Tuberculosis yeyunal perforada en paciente con infección por HIV. *Rev Esp Enferm Dig* 90:369-371, 1998.
41. Deb T, Singh TY, Singh NB, Sharma MB, Debbarma A. Multiple trabecular ulcer perforation of ileum in an AIDS patient: case report. *J Commun Dis* 30:175-178, 1998.
42. Colebunders R, John L, Huyst V, Kambugu A, Scano F, Lynen L. TBC immune reconstitution inflammatory syndrome in countries with limited resources. *Int J Tuberc Lung Dis* 10:946-953, 2006.
43. Kumarasamy N, Chaguturu S, Mayer KH, et al. Incidence of immune reconstitution syndrome in HIV/ tuberculosis co-infected patients after initiation of generic antiretroviral therapy in India. *J Acquir Immune Defic Syndr* 37:1574-1576, 2004.
44. Méndez N, Di Lonardo M, Sawicki M, Gancedo E, Rasgado A, Fainboim H. La ultrasonografía abdominal como método orientador en tuberculosis y/o micobacteriosis en pacientes HIV. *Rev Argent Radiol* 57:87-91, 1995.
45. Méndez N. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Utilidad diagnóstica de la ecografía abdominal. *Ultrasonus* 1:171-194, 2000.
46. Bloch AB. Multidrug resistant TB survey in United States. *JAMA* 271:665-667, 1994.

C - Empleo de Antidepresivos en Pacientes con Depresión Bipolar: Actualización



Virginio Salvi

Research Fellow, Psychiatry, Mood and Anxiety Disorders Unit,
Department of Neuroscience, University of Turin, Turin, Italia

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



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

Background: *The use of antidepressants in bipolar disorder is a matter of debate. Despite the unclear role of these drugs, they are frequently used in clinical practice both as adjuncts to mood stabilizers and in monotherapy. Three years ago, we performed a review of this topic; however, since then, new, relevant research has been published. Objective: The aim of the present article is to update the knowledge on the use of antidepressants in bipolar disorder by examining all the relevant literature published after our previous review. Methods: In this paper, we analyse all RCTs and open label studies published from August 2007 to April 2010 evaluating: 1. Efficacy data of antidepressants in the treatment of acute bipolar depression 2. Risk of manic switch during antidepressant treatment. 3. Discontinuation of antidepressants after acute antidepressant response. Results and discussion: Major findings from this paper can be summarized as follows. First, certain antidepressants can be of benefit in the acute treatment of bipolar depression, especially when combined with mood stabilizers. Secondly, antidepressants are associated with greater rates of switch to manic episode only in some cases: 1. when concomitant mood stabilizers are not prescribed; 2. when tricyclic antidepressants are employed instead of second-generation antidepressants; 3. when (hypo) manic symptoms are even minimally present.*

Intruducción: El empleo de antidepresivos para el tratamiento de los pacientes con trastorno bipolar es discutido. A pesar de la falta de claridad respecto del papel de estos agentes, su administración en la práctica clínica es frecuente, ya sea como monoterapia o en combinación con estabilizadores del estado de ánimo. Hace tres años llevamos a cabo una revisión sobre este tema. Sin embargo, desde ese momento se publicó información adicional de importancia. Objetivo: El objetivo del presente artículo es efectuar una actualización sobre el empleo de antidepresivos en pacientes con trastorno bipolar mediante la evaluación de toda la información relevante publicada luego de nuestra primera revisión. Metodos: En el presente artículo analizamos todos los estudios aleatorizados y controlados o abiertos publicados desde agosto de 2007 hasta abril de 2010 donde se evaluó: 1) la eficacia de los antidepresivos en caso de depresión bipolar aguda, 2) el riesgo de viraje maniaco durante

el tratamiento antidepresivo y 3) la interrupción de los antidepresivos una vez alcanzada la respuesta al tratamiento agudo. Resultados y discusión: Los hallazgos principales del presente artículo pueden resumirse de la siguiente manera. En primer lugar, algunos antidepresivos pueden ser beneficiosos para el tratamiento agudo de los pacientes con depresión bipolar, especialmente al ser combinados con estabilizadores del estado de ánimo. En segundo lugar, los antidepresivos se asocian con índices elevados de viraje maniaco solo en algunos casos: 1) cuando no se prescriben estabilizadores del estado de ánimo en forma concomitante, 2) cuando se emplean antidepresivos tricíclicos en lugar de antidepresivos de segunda generación y 3) en presencia de síntomas hipomaniacos, aunque sean leves.

El empleo de antidepresivos en pacientes con trastorno bipolar es un tema discutido. De acuerdo con las recomendaciones elaboradas por la *American Psychiatric Association*, dicha práctica sólo debería tener lugar en presencia de depresión grave.¹ Sin embargo, según recomendaciones elaboradas más recientemente, la administración de antidepresivos puede tener lugar aun en presencia de depresión moderada.^{2,3} El tratamiento a largo plazo luego de un episodio depresivo no fue esclarecido en forma suficiente. En algunas recomendaciones y consensos se sugiere interrumpir el antidepresivo inmediatamente luego de la remisión de un episodio depresivo mayor.^{2,4} En cambio, en otras recomendaciones aplicadas con frecuencia^{1,3,5} simplemente no se aborda el problema del tratamiento a largo plazo ante la respuesta satisfactoria a la administración de antidepresivos. A pesar de las contradicciones mencionadas, los antidepresivos son empleados de manera frecuente para el tratamiento de los pacientes con trastorno bipolar,^{6,7} clásicamente en combinación con estabilizadores del estado de ánimo, aunque también como monoterapia. Por lo tanto, es necesario contar con información que ayude a los profesionales a tomar una decisión terapéutica adecuada.

Hace tres años llevamos a cabo una revisión de la información relevante sobre el empleo de antidepresivos en pacientes con trastorno bipolar. Con dicho fin evaluamos todos los estudios aleatorizados y controlados sobre la eficacia de los antidepresivos para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar aguda y los estudios sobre las consecuencias de la interrupción de los antidepresivos una vez alcanzada la respuesta aguda. Concluimos que, a pesar de la tendencia de algunos investigadores a restar importancia al papel de los antidepresivos, ciertos agentes son eficaces para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar.⁸

Durante los años transcurridos desde dicha revisión se publicó información relevante sobre el tema. Por lo tanto, el objetivo del presente artículo es actualizar la información sobre el uso de antidepresivos en pacientes con trastorno bipolar mediante la evaluación de toda la bibliografía relevante publicada luego

de nuestra primera revisión. En el presente trabajo evaluamos todos los estudios aleatorizados y controlados o abiertos publicados desde agosto de 2007 hasta abril de 2010 sobre: 1) la eficacia de los antidepresivos para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar aguda, 2) el riesgo de viraje maniaco durante el tratamiento antidepresivo y 3) la interrupción de los antidepresivos una vez alcanzada la respuesta aguda. Los estudios de interés fueron identificados mediante una búsqueda en la base de datos Medline. Las palabras clave empleadas fueron: *antidepresivo*, *depresión bipolar*, *trastorno bipolar*, *viraje*, *viraje maniaco* y *manía inducida por antidepresivos*. Los criterios de selección de los estudios fueron (1) idioma inglés y (2) publicación en revistas sometidas a revisión externa.

Eficacia

Paroxetina

El inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) paroxetina fue estudiado con frecuencia. Su eficacia para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar fue confirmada en cuatro estudios aleatorizados y controlados.⁹⁻¹² En cambio, en el estudio *Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder* (STEP-BD) no se halló eficacia alguna ante el empleo de paroxetina o bupropión en combinación con estabilizadores del estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar que cursaban un episodio depresivo mayor.¹³

Recientemente se llevaron a cabo dos estudios controlados adicionales: en uno se evaluó la monoterapia con paroxetina o quetiapina en pacientes con depresión bipolar y en el otro se evaluó la eficacia de la administración de paroxetina a pacientes tratados con estabilizadores del estado de ánimo que presentaban depresión bipolar.

En el estudio a doble ciego EMBOLDEN II, 740 pacientes con trastorno bipolar (478 con trastorno bipolar tipo I y 262 con trastorno bipolar tipo II) que cursaban un episodio depresivo mayor fueron distribuidos aleatoriamente para recibir 300 mg/día de quetiapina (n = 245), 600 mg/día de quetiapina (n = 247), 20 mg/día de paroxetina (n = 122) o placebo (n = 126) durante 8 semanas. El criterio principal de evaluación fue el cambio del puntaje total en la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) desde el inicio del estudio. El cambio medio del puntaje de la MADRS luego de 8 semanas de tratamiento fue -16.2 ante la administración de 300 mg de quetiapina, -16.3 ante la administración de 600 mg de quetiapina, -13.8 ante el empleo de paroxetina y -12.6 ante el empleo de placebo (p < 0.001 para el tratamiento con ambas dosis de quetiapina frente a placebo; p = 0.313 para el tratamiento con paroxetina frente a placebo). La paroxetina provocó una mejoría significativa del puntaje de la *Hamilton Anxiety Rating Scale* en comparación con el placebo (p < 0.05). No se observó la misma ventaja al evaluar el puntaje de la MADRS o de la *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D). Ambas dosis de quetiapina se asociaron con una mejoría superior en comparación con el empleo de paroxetina al evaluar los puntajes de la MADRS y de la HAM-D. Además, el tratamiento con quetiapina (300 o 600 mg/día) fue más efectivo que la administración de placebo en el caso de episodios depresivos agudos en pacientes con trastorno bipolar tipo I o tipo II. Esto no se verificó ante el empleo de paroxetina.¹⁴

En el segundo estudio, los autores evaluaron la eficacia de la paroxetina en pacientes con depresión bipolar. En la primera fase del estudio, quienes presentaban un episodio depresivo mayor y recibían litio (n = 124) fueron tratados en forma concomitante con lamotrigina o placebo durante 8 semanas. Los individuos que no respondieron recibieron tratamiento complementario con 20 mg/día de paroxetina durante 8 semanas

adicionales. La respuesta se definió como la disminución $\geq 50\%$ del puntaje en la MADRS o el cambio de 1 o 2 puntos en la escala *Clinical Global Impression for Bipolar Disorder* (CGI-BP). Dicho cambio es indicador de mejoría significativa o muy significativa. Luego de las primeras 8 semanas, los pacientes tratados con litio y lamotrigina mejoraron en mayor medida en comparación con los que recibieron monoterapia con litio (disminución media del puntaje de la MADRS: -15.37 frente a -11.16; p = 0.029). Luego de 16 semanas, los pacientes que no respondieron a la monoterapia con litio obtuvieron beneficios al recibir paroxetina. En cambio, no se observó un beneficio adicional entre los que habían recibido litio y lamotrigina.¹⁵

En conclusión, la paroxetina tendría un efecto terapéutico en pacientes con depresión bipolar pero sería menos efectiva que la quetiapina al emplearse como monoterapia. Queda claro que la prescripción de paroxetina debe tener lugar en combinación con un estabilizador del estado de ánimo con el fin de mejorar la eficacia del tratamiento y prevenir el viraje maniaco.

Fluoxetina

El ISRS fluoxetina también es uno de los antidepresivos más estudiados para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar. Su eficacia fue evaluada en cuatro estudios aleatorizados y controlados, aunque en la mayoría de los casos se empleó en combinación con el antipsicótico atípico olanzapina.¹⁶⁻¹⁹ Además, recientemente se publicaron un estudio abierto y un estudio aleatorizado y controlado. En ambos casos se analizó la eficacia del tratamiento combinado con fluoxetina y olanzapina en comparación con la administración de un estabilizador del estado de ánimo (monoterapia con olanzapina o lamotrigina).

En 2009, Tamayo y col. llevaron a cabo un estudio abierto en una muestra de 114 pacientes con depresión bipolar. Durante las primeras 7 semanas de estudio, todos los pacientes fueron tratados con una dosis media de 10.8 y 28.8 mg/día de olanzapina y fluoxetina, respectivamente. La respuesta se definió en presencia de una disminución de al menos el 50% en el puntaje total de la escala MADRS y un puntaje menor de 3 en la escala CGI-BP. La remisión se definió ante un puntaje total de 12 o más en la escala MADRS. Durante ese primer período, el 69% de los pacientes respondieron al tratamiento y el 59% presentaron remisión. Todos los pacientes que presentaron respuesta o remisión fueron incluidos en una fase de continuación de 12 semanas de duración y luego distribuidos en forma aleatoria para recibir tratamiento combinado con olanzapina y fluoxetina (OFC) o monoterapia con una dosis inicial de 10 mg/día de olanzapina (OLZ). Durante la fase de continuación, los pacientes tratados con OFC mantuvieron la respuesta (31.3% frente a 12.5%; p < 0.05) y la remisión (71.4% frente a 39.6%; p < 0.01) con una frecuencia significativamente superior en comparación con los que recibieron OLZ. Este resultado pone de manifiesto la eficacia duradera de la fluoxetina al ser combinada con un estabilizador del estado de ánimo.²⁰ Los índices de viraje maniaco fueron bajos en ambos grupos (OFC, 1.8%; OLZ, 0%), sin diferencias significativas al respecto entre los pacientes tratados o no con antidepresivos.

Lo antedicho fue confirmado mediante un estudio de 25 semanas de duración, aleatorizado, a doble ciego y de continuación donde se comparó el tratamiento con OFC frente a la administración de lamotrigina en pacientes con trastorno bipolar tipo I que habían alcanzado la remisión de un episodio depresivo. En total, 205 pacientes fueron tratados con OFC hasta alcanzar una dosis máxima de 12/50 mg/día, en tanto que otros 205 recibieron 200 mg/día de lamotrigina. Los parámetros de evaluación empleados fueron las escalas *Clinical*

Global Impressions-Severity (CGI-S), MADRS y *Young Mania Rating Scale* (YMRS). Los sujetos tratados con OFC presentaron una mejoría significativamente superior en comparación con los tratados con lamotrigina durante el período de 25 semanas. Dicha superioridad se puso de manifiesto mediante el puntaje en las escalas CGI-S ($p = 0.008$), MADRS ($p = 0.005$) e YMRS ($p < 0.001$). No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la incidencia de recaídas. Una vez más, el índice de viraje maníaco asociado con el tratamiento no difirió significativamente entre los pacientes que recibieron OFC o lamotrigina ($p = 0.401$).²¹

En ambos estudios, el tratamiento combinado con el antidepresivo fue más eficaz que la monoterapia con un estabilizador del estado de ánimo en pacientes con depresión bipolar.

Venlafaxina

Entre los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), la venlafaxina demostró eficacia en un estudio a doble ciego y en un estudio a simple ciego sobre el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar^{22,23} y fue evaluada en dos estudios abiertos adicionales. En estos últimos estudios, se comparó la monoterapia con venlafaxina frente a la administración de litio en pacientes con trastorno bipolar tipo II que cursaban episodios de depresión mayor.

En el primer estudio, los pacientes fueron distribuidos de manera aleatoria para recibir tratamiento abierto con venlafaxina ($n = 43$) o carbonato de litio ($n = 40$) durante 12 semanas. Ambas drogas se administraron como monoterapia. El criterio principal de evaluación fue el resultado en la HAM-D de 28 ítems (HAM-D 28). En total, 34 pacientes tratados con venlafaxina (79.1%) y 15 tratados con litio (37.5%) completaron el estudio ($p < 0.0005$). La monoterapia con venlafaxina se asoció con una disminución superior del puntaje de la escala HAM-D en comparación con la monoterapia con litio. La diferencia entre ambos tratamientos fue de -6.57 puntos ($p = 0.017$). La administración de venlafaxina (frente al litio) se asoció con una frecuencia superior de respuesta (58.1% frente a 20%) o remisión (44.2% frente a 7.5%).²⁴ Mediante un análisis adicional, los autores compararon la monoterapia con venlafaxina frente a la monoterapia con litio en pacientes bipolares cicladores rápidos y cicladores no rápidos que cursaban un cuadro de depresión. Entre los 43 pacientes tratados con venlafaxina se identificaron 12 individuos que reunían los criterios para el diagnóstico de ciclado rápido; de los 40 pacientes tratados con litio, 15 eran cicladores rápidos. La administración de venlafaxina se asoció con una disminución superior del puntaje en la escala HAM-D, independientemente de la presencia de ciclado rápido. Además, los índices de respuesta y remisión fueron superiores en el grupo de cicladores rápidos que recibieron venlafaxina. En ambos estudios, el tratamiento con venlafaxina fue más beneficioso entre los pacientes bipolares que cursaban cuadros de depresión, sin diferencias según la presencia o ausencia de ciclado rápido.^{24,25}

En otro estudio, Amsterdam y col. evaluaron la seguridad y la eficacia de la monoterapia con venlafaxina en sujetos con trastorno bipolar tipo II que cursaban un episodio depresivo mayor y no habían respondido a la monoterapia con litio. En total, 17 pacientes con antecedente de respuesta inadecuada a la monoterapia con litio recibieron monoterapia con venlafaxina durante 12 semanas. El criterio principal de evaluación fue el cambio del puntaje en la escala HAM-D a medida que transcurrió el tiempo. Los criterios secundarios de evaluación incluyeron el cambio del puntaje en la YMRS y los puntajes correspondientes a las escalas CGI-S y *CGI-Change* (CGI-C). La venlafaxina generó una disminución en el puntaje de la escala HAM-D, en tanto

que el litio no provocó cambios considerables (-11.5 frente a -1.17 puntos; $p < 0.001$). Los resultados fueron similares al analizar el puntaje en la escala CGI-S, ya que la venlafaxina generó una mejoría superior en comparación con el litio (-1.92 frente a -0.17; $p < 0.001$).²⁶

En cierta medida, los dos estudios descritos permiten confirmar la utilidad de la venlafaxina para el tratamiento de la depresión bipolar. No obstante, su naturaleza abierta y la ausencia de administración concomitante de estabilizadores del estado de ánimo deben considerarse limitaciones importantes. Dado que dicha información es menos concluyente en comparación con la correspondiente a otros antidepresivos como la paroxetina y la fluoxetina, es necesario contar con datos adicionales para definir la eficacia y la seguridad del tratamiento con venlafaxina en caso de depresión bipolar.

Otros antidepresivos

Los antidepresivos clásicos como los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) y los antidepresivos tricíclicos (ATC) son considerados agentes de segunda línea para el tratamiento de los pacientes que presentan episodios de depresión mayor. Esto se debe a sus efectos adversos, a la necesidad de aplicar restricciones dietarias ante su administración y, en el caso de los ATC, a que su empleo se asocia con índices inferiores de cumplimiento y respuesta en comparación con lo observado ante la administración de antidepresivos más nuevos. De todos modos, aún existe interés sobre el empleo de antidepresivos clásicos: como informamos en nuestra revisión anterior, el IMAO tranilcipromina resultó notoriamente eficaz en un estudio aleatorizado y controlado y en un estudio abierto sobre el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar.^{27,28} Por el contrario, los ATC generalmente se asocian con índices de respuesta inferiores en comparación con los antidepresivos más nuevos.^{9,16,27} Durante los últimos años se llevó a cabo una comparación retrospectiva entre el empleo de tranilcipromina o paroxetina para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar. Mallinger y col. efectuaron un análisis retrospectivo a partir de la información obtenida en un estudio de magnitud considerable en el que los pacientes que no presentaban remisión al recibir litio, valproato o carbamazepina recibían tratamiento complementario con tranilcipromina o paroxetina en forma abierta. El criterio principal de evaluación fue la recuperación duradera, definida en presencia de al menos 8 semanas de eutimia con el fin de comparar los resultados con los obtenidos en el estudio STEP-BD. Al final del estudio, el 27% de los pacientes tratados con paroxetina habían alcanzado la recuperación duradera. Dicho resultado coincidió con el índice de recuperación del 24% hallado en el estudio STEP-BD. En cambio, los pacientes tratados con un IMAO presentaron un índice de recuperación duradera del 53%. La realización de un análisis de supervivencia también indicó una recuperación significativamente más rápida ante la administración de un IMAO en comparación con la administración del ISRS ($p = 0.029$). Si bien el estudio fue retrospectivo, brindó información adicional sobre la efectividad del antidepresivo tranilcipromina para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar.²⁹

En un análisis *post-hoc* de un estudio a doble ciego de 6 semanas de duración, los autores evaluaron la eficacia relativa de la utilización sólo de placebo, imipramina o fenelzina en pacientes ambulatorios con depresión unipolar frente a los que presentaban depresión bipolar. Los pacientes fueron considerados con respuesta al tratamiento al ser clasificados como significativamente mejorados o muy mejorados mediante la escala CGI-S. Al final del estudio, los pacientes con depresión unipolar

(n = 248) y bipolar (n = 62) que recibieron placebo presentaron un índice de respuesta del 25% y 23%, respectivamente ($p = 0.40$). Los tratados con imipramina obtuvieron un índice de respuesta del 52% en presencia de depresión unipolar y del 57% en presencia de depresión bipolar ($p = 0.69$). En cuanto a los tratados con fenelzina, los índices de respuesta fueron 70% y 52%, respectivamente ($p = 0.12$). No se observaron diferencias significativas entre los que recibieron imipramina y fenelzina, aunque ambos grupos obtuvieron resultados superiores en comparación con el grupo placebo.³⁰

A pesar de la escasez de información, ambos estudios permitieron confirmar la eficacia de los IMAO informada con anterioridad. Estas drogas deberían ser consideradas una opción terapéutica efectiva en caso de depresión bipolar. No obstante, debido a su perfil de tolerabilidad y seguridad, se recomienda limitar su administración a quienes presentan un episodio depresivo mayor y no logran una respuesta adecuada a otros tratamientos antidepresivos de eficacia conocida. Por el contrario, la información sobre la eficacia de los ATC en la depresión bipolar aún es escasa. En consecuencia, se recomienda el empleo de otros antidepresivos.

En conclusión, estudios de publicación reciente permiten confirmar la utilidad de algunos antidepresivos para el tratamiento de la depresión mayor en pacientes con trastorno bipolar. Además, el índice de viraje hipomaniaco observado en dichos estudios fue bajo y comparable frente al placebo.

Riesgo de viraje maniaco

El viraje hacia episodios maniacos, hipomaniacos o mixtos es uno de los efectos adversos más estudiados del tratamiento antidepresivo en pacientes con depresión bipolar. En nuestra última revisión, identificamos la ausencia de tratamiento concomitante con estabilizadores del estado de ánimo y el empleo de agentes tricíclicos como los factores terapéuticos más vinculados con el viraje maniaco. Más aun, el antecedente de abuso de sustancias y la cantidad elevada de episodios depresivos e intentos de tratamiento antidepresivo previos también se asociaron con el viraje maniaco.⁸

Durante los últimos años se publicaron estudios adicionales al respecto. En un estudio naturalista se evaluó una cohorte conformada por 123 pacientes con trastorno bipolar internados por primera vez y tratados con estabilizadores del estado de ánimo. Se incluyeron 76 sujetos que cursaban un episodio de depresión mayor o subclínica, con antecedentes de episodios similares o sin ellos, que fueron evaluados durante un período de seguimiento de 4 años. El viraje se definió ante la aparición de un episodio maniaco/hipomaniaco/mixto de al menos una semana de duración, inmediatamente después de un episodio de depresión clínica o subclínica, sin un período de estabilización del estado de ánimo intermedio. Los autores evaluaron la frecuencia y los correlatos del viraje, el tiempo transcurrido hasta su aparición y la duración del episodio maniaco subsiguiente en relación con el empleo de antidepresivos. De los 76 pacientes, 17 (22.4%) habían presentado viraje hipomaniaco al menos una vez. En el momento del viraje, 7 de los 17 pacientes (41.2%) estaban en tratamiento con un antidepresivo (el 20% recibía un antidepresivo clásico; el 50%, un ISRS, y el 30%, ambos), en tanto que 10 individuos (59.8%) no recibían dicho tratamiento. El tiempo transcurrido hasta el primer viraje desde la depresión hacia la manía no difirió significativamente entre los 7 pacientes tratados con antidepresivos en comparación con los 10 pacientes que no recibían dicho tratamiento. Concretamente, el período medio transcurrido hasta el cambio de polaridad del estado de ánimo fue 5.9 semanas entre los pacientes tratados con anti-

depresivos y 8.8 semanas entre aquellos que no recibieron antidepresivos, sin diferencias significativas entre ambos grupos. Ninguna de las variables investigadas como posibles factores de riesgo se asoció con el viraje. Por lo tanto, en ese estudio no se observó una asociación entre el viraje desde la depresión hacia la hipomanía y el tratamiento antidepresivo.³¹

En un estudio retrospectivo llevado a cabo con 180 pacientes con trastorno bipolar cicladores rápidos tratados con antidepresivos, el 49.3% presentó al menos un episodio maniaco o hipomaniaco relacionado con el tratamiento. El único factor asociado con el viraje maniaco en este grupo fue la monoterapia antidepresiva. Por lo tanto, dicha monoterapia debería estar contraindicada en aquellos con trastorno bipolar que presentan ciclado rápido.³²

En otro estudio, Goldberg y col. compararon un grupo de pacientes con trastorno bipolar que cursaban un episodio depresivo mayor y recibían un estabilizador del estado de ánimo frente a un grupo tratado únicamente con estabilizadores del estado de ánimo. Para participar del estudio, los sujetos debían presentar al menos dos síntomas de manía durante el episodio depresivo. Los 335 participantes fueron reclutados entre los primeros dos mil inscriptos en el estudio STEP-BD. Al final del estudio, el tiempo transcurrido hasta la mejoría del cuadro depresivo fue comparable entre los que recibían antidepresivos y los que no los recibían. Más aun, el tratamiento concomitante con antidepresivos se asoció con un cuadro maniaco significativamente más grave a los 3 meses de seguimiento ($p = 0.006$), pero este hallazgo se relacionó con la presencia de una cantidad superior de síntomas maniacos al inicio del estudio. Esto demuestra que los antidepresivos deberían evitarse en pacientes con depresión mixta. Los autores concluyeron que *"en caso de depresión bipolar acompañada por síntomas maniacos, los antidepresivos no aceleran la recuperación en comparación con la monoterapia estabilizadora. Además el tratamiento antidepresivo podría aumentar la gravedad de los síntomas maniacos"*.³³

En otro estudio, 176 pacientes adultos ambulatorios con trastorno bipolar que cursaban un episodio depresivo fueron asignados a 10 semanas de tratamiento antidepresivo complementario y luego divididos en tres grupos según el resultado de la escala CGI-BD: los que respondieron al tratamiento antidepresivo (puntaje en la escala CGI correspondiente a la gravedad de la depresión ≤ 3 ; $n = 85$), aquellos que no respondieron al tratamiento antidepresivo (puntaje en la escala CGI correspondiente a la gravedad de la depresión > 3 ; $n = 45$) y los que presentaron manía o hipomanía relacionadas con el tratamiento (puntaje en la escala CGI correspondiente a la gravedad de la manía ≥ 4 ; $n = 46$). Los pacientes con manía o hipomanía relacionada con el tratamiento tenían un puntaje inicial mayor en la YMRS (3.7) en comparación con los que no respondieron al tratamiento antidepresivo (2.3) o con los sujetos que respondieron a dicho tratamiento (1.8). En particular, el aumento de la actividad motora y del habla y la presencia de un trastorno del pensamiento y el lenguaje predijeron la aparición de manía vinculada con el tratamiento en este grupo de pacientes. Los hallazgos obtenidos permiten confirmar lo informado en el estudio STEP-BD, ya que la presencia de síntomas maniacos en pacientes con depresión bipolar sindrómica se asoció con viraje maniaco o hipomaniaco, aun ante síntomas maniacos leves.³⁴

Antidepresivos y viraje maniaco

En cuanto al riesgo de viraje ante la administración de diferentes tipos de antidepresivos, en nuestra revisión anterior destacamos que el empleo de agentes tricíclicos en pacientes con depresión bipolar se asocia con índices superiores de viraje

hipomaniaco en comparación con el empleo de antidepresivos más nuevos.⁸ En dos estudios adicionales se evaluó la aparición de síntomas o episodios maníacos en personas tratadas con antidepresivos clásicos frente a la administración de antidepresivos más nuevos.

En un estudio retrospectivo de comparación de la eficacia relativa de imipramina, fenelzina y placebo en pacientes ambulatorios con depresión mayor se administró monoterapia antidepresiva a 62 sujetos con trastorno bipolar tipo II. Ningún paciente presentó síntomas maníacos que requirieran la interrupción del tratamiento o el agregado de un estabilizador del estado de ánimo, ya sea ante el empleo de imipramina o fenelzina. Los autores refirieron que la monoterapia antidepresiva resultó una estrategia segura en caso de depresión bipolar tipo II. No obstante, la cantidad escasa de pacientes con trastorno bipolar tipo II, la gravedad leve de la depresión (puntaje medio en la escala HAM-D = 9) y la naturaleza retrospectiva del estudio limitan la validez de los resultados.³⁰ En otro estudio retrospectivo se llevó a cabo un análisis sobre la inducción de episodios hipomaniacos en personas internadas con depresión bipolar y tratados con antidepresivos. En un subgrupo de pacientes con riesgo elevado de viraje maniaco se valoró el riesgo de episodios maníacos ante el empleo de diferentes clases de antidepresivos. Entre los 333 participantes internados que presentaban trastorno bipolar se observaron 118 casos de viraje del estado de ánimo: el riesgo de viraje hipomaniaco fue superior durante el tratamiento con ATC en comparación con la administración de agentes no tricíclicos (36 vs. 17%); la frecuencia más elevada tuvo lugar ante la administración de amitriptilina (42%), imipramina (40%) y clomipramina (35%).³⁵

En resumen, los estudios publicados recientemente permiten confirmar observaciones anteriores que señalan que la ausencia de tratamiento concomitante con estabilizadores del estado de ánimo y el tratamiento con ATC son factores de riesgo de viraje hipomaniaco en la depresión bipolar. Estos estudios también destacan la importancia de la evaluación de los síntomas maníacos, ya que su presencia aumenta enormemente el riesgo de viraje.

Interrupción del tratamiento antidepresivo

La mayoría de los estudios sobre el tratamiento agudo de los pacientes con depresión bipolar no brindan información sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento antidepresivo a largo plazo. En consecuencia, algunos investigadores intentaron evaluar si es aconsejable continuar o interrumpir el tratamiento antidepresivo una vez lograda la remisión de un episodio depresivo mayor en sujetos con trastorno bipolar. Como describimos en nuestra revisión anterior, en cuatro estudios se halló que la continuidad del tratamiento antidepresivo durante seis meses a un año se asoció con menos recaídas depresivas y no se relacionó con un aumento de las recaídas maníacas.⁸ No obstante, se sugirió que en esos estudios los pacientes no habían sido distribuidos aleatorizadamente para continuar o interrumpir el tratamiento. Como resultado, los individuos con cuadros más graves que habían presentado una cantidad superior de episodios no recibieron tratamiento antidepresivo luego de la fase aguda con el fin de evitar la desestabilización del estado de ánimo. Esto habría generado resultados sesgados.

De todos modos, durante esos dos años se llevaron a cabo dos estudios sobre los efectos a largo plazo de la continuidad o la interrupción del tratamiento antidepresivo una vez obtenida una respuesta aguda satisfactoria. En el primero de ellos, que formó parte del estudio STEP-BD, Ghaemi y col. llevaron a cabo la distribución aleatoria de un grupo de pacientes con trastorno bipolar que habían respondido al tratamiento con antidepresivos y estabilizadores del estado de ánimo con el fin de evaluar el efecto de

la continuidad o la interrupción del antidepresivo. Un total de 70 sujetos que habían respondido al tratamiento con antidepresivos de nueva generación combinados con estabilizadores del estado de ánimo y habían presentado eutimia durante 2 meses fueron asignados de manera abierta pero aleatorizada para continuar ($n = 32$) o interrumpir ($n = 38$) el tratamiento antidepresivo durante un año como máximo. Los estabilizadores del estado de ánimo no se interrumpieron en ninguno de los casos. El parámetro principal de valoración fue el cambio promedio en el puntaje de la subescala de síntomas depresivos del *STEP-BD Clinical Monitoring Form*. Transcurridos 12 meses, los pacientes que continuaron el tratamiento antidepresivo presentaron síntomas depresivos menos graves, aunque sólo se observó una tendencia estadística (diferencia media entre ambos grupos: -1.84 [IC 95% -0.08 a 3.77]). La realización de un análisis de supervivencia indicó un retraso significativo del tiempo transcurrido hasta la aparición de un nuevo episodio depresivo entre quienes continuaron el tratamiento antidepresivo (HR = 2.13 [1.00 - 4.56]), sin aumento de los síntomas maníacos (diferencia media correspondiente a los criterios de manía incluidos en el DSM-IV = $+0.23$ [-0.73 a 1.20]). Por el contrario, los pacientes cicladores rápidos que continuaron el tratamiento antidepresivo presentaron 3 veces más episodios depresivos en comparación con los que interrumpieron el tratamiento (cicladores rápidos = 1.29 frente a cicladores no rápidos = 0.42 episodios/año, $p = 0.04$). Este estudio aleatorizado sobre la interrupción de los antidepresivos en el trastorno bipolar permitió sugerir que la continuidad del tratamiento antidepresivo brinda un beneficio clínico a largo plazo y que debe interrumpirse rápidamente en pacientes cicladores rápidos con el fin de prevenir episodios adicionales.³⁶

En el segundo estudio, Amsterdam y Shults evaluaron la seguridad y la eficacia de la monoterapia a largo plazo con fluoxetina, litio o placebo destinada a prevenir las recaídas y recurrencias en pacientes con trastorno bipolar tipo II que habían respondido a la monoterapia abierta con fluoxetina. Un total de 81 participantes que se habían recuperado al recibir fluoxetina debido a la presencia de un episodio depresivo mayor fueron distribuidos aleatorizadamente para recibir un año de tratamiento a doble ciego con 10 a 40 mg/día de fluoxetina, 300 a 1 200 mg/día de litio o placebo. El parámetro principal de valoración fue el tiempo transcurrido hasta la aparición de una recaída o recurrencia sintomática completa. Dicho período fue 250 días para el grupo tratado con fluoxetina, 156 días para el que recibió litio y 187 días para el tratado con placebo: la monoterapia con fluoxetina fue superior frente a la monoterapia con litio para prevenir los episodios depresivos a largo plazo ($p = 0.03$). Más aún, no se observaron diferencias significativas entre los grupos respecto del puntaje de la YMRS a medida que transcurrió el tiempo. Esto indicó que el riesgo de episodios hipomaniacos también fue bajo ante la administración de antidepresivos. Los hallazgos permiten sugerir que en pacientes con trastorno bipolar tipo II que se recuperaron de un episodio depresivo mayor, la monoterapia a largo plazo con fluoxetina puede ser más beneficiosa para prevenir las recaídas, en comparación con la monoterapia con litio, sin aumentar la cantidad de episodios de viraje hipomaniaco.³⁷

Discusión

Durante los últimos diez años, el empleo de antidepresivos para el tratamiento de los episodios depresivos mayores en pacientes con trastorno bipolar fue sometido a un debate intenso. De hecho, diferentes investigadores cuestionaron su eficacia y recomendaron no utilizarlos debido al riesgo de empeoramiento del trastorno bipolar vinculado con el aumento de la probabilidad de viraje maniaco y aceleración del ciclo. En cambio,

otros investigadores demostraron que los antidepresivos pueden ser efectivos y, si se emplean en una población seleccionada de pacientes con trastorno bipolar, también son agentes seguros.

Hace dos años publicamos una revisión que permitió evaluar tres aspectos del empleo de antidepresivos en pacientes con trastorno bipolar: la eficacia aguda, el riesgo de viraje y la continuidad o interrupción del tratamiento antidepresivo una vez resuelto el episodio depresivo. El objetivo del presente trabajo fue evaluar todos los estudios sobre el tratamiento antidepresivo de los pacientes con depresión bipolar publicados desde agosto de 2007 hasta el momento, con el objetivo de actualizar nuestra revisión anterior.⁸

Los hallazgos principales del presente trabajo pueden resumirse del siguiente modo. En primer lugar, algunos antidepresivos son beneficiosos para el tratamiento agudo de las personas con depresión bipolar, especialmente al ser combinados con estabilizadores del estado de ánimo. De hecho, la información sobre la monoterapia antidepresiva es escasa: si bien en algunos estudios se sugiere la eficacia de la monoterapia antidepresiva en pacientes con depresión bipolar, en otros no se confirmaron esos resultados.

En cuanto a la seguridad de los antidepresivos, especialmente respecto del riesgo de viraje maníaco asociado con su empleo, observamos que está fundamentalmente presente en tres casos: 1) cuando no se prescriben estabilizadores del estado de

ánimo en forma concomitante, 2) cuando se emplean ATC y 3) cuando existen síntomas hipomaniacos, aunque sean mínimos. Este último hallazgo fue nuevo en comparación con lo que observamos hace tres años y, en nuestra opinión, es trascendental, ya que destaca la importancia de realizar una evaluación sintomática dimensional, dado que la presencia de síntomas maniacos puede tener consecuencias sobre las decisiones terapéuticas, aunque dichos síntomas sean subclínicos.

Por último, respecto de la discusión sobre la continuidad o la interrupción de los antidepresivos una vez lograda la respuesta, en la mayoría de los pocos estudios recientes se sugiere que es más beneficioso que riesgoso continuar el tratamiento durante un año una vez resuelto el episodio depresivo. Por el contrario, los antidepresivos deben interrumpirse inmediatamente en pacientes que presentan ciclado rápido debido a la probabilidad de aceleración del ciclado.

En conclusión, mediante la presente revisión confirmamos nuestros hallazgos anteriores sobre la seguridad y tolerabilidad de los antidepresivos para el tratamiento de los pacientes bipolares que cursan episodios depresivos. No obstante, dada la relevancia de este tema para la salud pública y la escasez de información publicada, son necesarios estudios adicionales de mayor magnitud para corroborar y confirmar estos hallazgos con el fin de brindar información para la práctica clínica y mejorar el resultado del tratamiento de los pacientes con trastorno bipolar.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

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

Bibliografía

- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder [Revision]. *Am J Psychiatry* 159(Suppl.4):1-50, 2002.
- O'Dowd A. NICE issues new guidance to improve the treatment of bipolar disorder. *BMJ* 333(7561):220, 2006.
- Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorder (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord* 11(3):225-55, 2009.
- Marangell LB, Bauer MS, Dennehy EB, et al. Prospective predictors of suicide and suicide attempts in 1,556 patients with bipolar disorders followed for up to 2 years. *Bipolar Disord* 8(5 Pt 2):566-75, 2006.
- Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. The Expert Consensus Guideline Series: medication treatment of bipolar disorder 2000. *Postgrad Med Spec No*:1-104, 2000.
- Ghaemi SN, Hsu DJ, Thase ME, et al. Pharmacological treatment patterns at study entry for the first 500 STEP-BD participants. *Psychiatr Serv* 57(5):660-5, 2006.
- Baldessarini R, Henk H, Sklar A, Chang J, Leahy L. Psychotropic medications for patients with bipolar disorder in the United States: polytherapy and adherence. *Psychiatr Serv* 59(10):1175-83, 2008.
- Salvi V, Fagioli A, Swartz HA, Maina G, Frank E. The use of antidepressants in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 69(8):1307-18, 2008.
- Bauer M, Zaninelli R, Müller-Oerlinghausen B, Meister W. Paroxetine and amitriptyline augmentation of lithium in the treatment of major depression: a double blind study. *J Clin Psychopharmacol* 19(2):164-71, 1999.
- Young LT, Joffe RT, Robb JC, MacQueen GM, Marriott M, Patellis-Siotis I. Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. *Am J Psychiatry* 157(1):124-6, 2000.
- Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 158(6):906-12, 2001.
- Vieta E, Martínez-Arán A, Goikolea JM, et al. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry* 63(6):508-12, 2002.
- Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med* 356(17):1711-22, 2007.
- McElroy SL, Weisler RH, Chang W, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry* 71(2):163-74, 2010.
- Van der Loos ML, Mulder P, Hartong EG, et al. Efficacy and safety of two treatment algorithms in bipolar depression consisting of a combination of lithium, lamotrigine or placebo and paroxetine. *Acta Psychiatr Scand* 122(3):246-54, 2010.
- Cohn JB, Collins G, Ashbrook E, Wernicke JF. A comparison of fluoxetine, imipramine and placebo in patients with bipolar depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 4(4):313-22, 1989.
- Tohen M, Vieta E, Calabrese J, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 60(11):1079-88, 2003. Erratum in: *Arch Gen Psychiatry* 61(2):176, 2004.
- Amsterdam JD, Shults J. Comparison of fluoxetine, olanzapine, and combined fluoxetine plus olanzapine initial therapy of bipolar type I and type II major depression—lack of manic induction. *J Affect Disord* 87(1):121-30, 2005.
- Brown EB, McElroy SL, Keck PE Jr, et al. A 7-week, randomized, double-blind trial of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 67(7):1025-33, 2006.
- Tamayo JM, Sutton VK, Mattei MA, et al. Effectiveness and safety of the combination of fluoxetine and olanzapine in outpatients with bipolar depression: an open-label, randomized, flexible-dose study in Puerto Rico. *J Clin Psychopharmacol* 29(4):358-61, 2009.
- Brown E, Dunner DL, McElroy SL, et al. Olanzapine/fluoxetine combination vs. lamotrigine in the 6-month treatment of bipolar I depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 12(6):773-82, 2009.
- Vieta E, Martínez-Arán A, Goikolea JM, et al. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry* 63(6):508-12, 2002.
- Post RM, Altschuler LL, Leverich GS, et al. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry* 189:124-31, 2006. Erratum in: *Br J Psychiatry* 189:569, 2006.
- Amsterdam JD, Shults J. Comparison of short-term venlafaxine versus lithium monotherapy for bipolar II major depressive episode: a randomized open-label study. *J Clin Psychopharmacol* 28(2):171-81, 2008.
- Amsterdam JD, Wang CH, Shwarz M, Shults J. Venlafaxine versus lithium monotherapy of rapid and non-rapid cycling patients with bipolar II major depressive episode: a randomized, parallel group, open-label trial. *J Affect Disord* 112(1-3):219-30, 2009.
- Amsterdam JD, Wang G, Shults J. Venlafaxine monotherapy in bipolar type II depressed patients unresponsive to prior lithium monotherapy. *Acta Psychiatr Scand* 121(3):201-8, 2010.
- Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG, Houck P. Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 48(7):910-6, 1991.
- Nolen WA, Kupka RW, Helleman G, et al. Tranylcypromine vs. lamotrigine in the treatment of refractory bipolar depression: a failed but clinically useful study. *Acta Psychiatr Scand* 115(5):360-5, 2007.
- Mallinger AG, Frank E, Thase ME, et al. Revisiting the effectiveness of standard antidepressants in bipolar disorder: are monoamine oxidase inhibitors superior? *Psychopharmacol Bull* 42(2):64-74, 2009.
- Agosti V, Stewart JW. Efficacy and safety of antidepressant monotherapy in the treatment of bipolar-II depression. *Int Clin Psychopharmacol* 22(5):309-11, 2007.
- Carlson GA, Finch SJ, Fochtmann LJ, et al. Antidepressant-associated switches from depression to mania in severe bipolar disorder. *Bipolar Disord* 9(8):851-9, 2007.
- Gao K, Kemp DE, Ganocy SJ, et al. Treatment-emergent mania/hypomania during antidepressant monotherapy in patients with rapid cycling bipolar disorder. *Bipolar Disord* 10(8):907-15, 2008.

Caso clínico

www.siicsalud.com/main/expinv.htm

Esta sección incluye descripciones de pacientes que por sus características clínicas, de diagnóstico, forma de presentación infrecuente, imágenes radiológicas o estudios histopatológicos demostrativos puedan resultar de interés para nuestros lectores.

D - Meningioma Maligno Ectópico Primario del Pulmón y del Mediastino Posterior



Zhi Li

PhD., Department of Pathology, Sun Yat-sen University, First Affiliated Hospital, Guangzhou, China

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

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

Introducción

Los meningiomas son tumores frecuentes. De acuerdo con la clasificación de los tumores del sistema nervioso central de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2007, representan entre el 13% y el 20% de las neoplasias intracraneales en adultos.¹ La aparición de meningiomas primarios extracraneales y extraespinales es infrecuente. La mayoría de los meningiomas que aparecen fuera del sistema nervioso central (SNC) fueron vistos en la región de la cabeza y el cuello,² pero se notificaron algunos casos raros en el pulmón, la región pelviana, el pie, la piel o el retroperitoneo.³⁻⁵ Los meningiomas ectópicos mediastínicos son extremadamente raros y hasta ahora se han descrito unos pocos casos en la bibliografía anglosajona.^{6,7}

Aquí presentamos un caso único de meningioma ectópico en un varón de 46 años. En contraste con los casos previamente descritos, el nuestro presenta lesiones multifocales ubicadas en el pulmón y en el mediastino posterior, respectivamente. Sin embargo, no existen datos clínicos o histológicos que revelen que una de las lesiones es agresiva localmente o que una es metástasis de la otra. Por lo que sabemos, éste es el primer informe de un meningioma primario ectópico multifocal en distintas regiones anatómicas del cuerpo humano. Se discuten los aspectos clínicos e histológicos de estas lesiones multifocales así como su histogénesis y los diagnósticos diferenciales.

Caso clínico

Se internó en nuestro hospital a un varón de 46 años que refería fatigarse antes esfuerzos mínimos y dolor torácico de 6 meses de evolución. Al momento del examen físico de ingreso, el paciente se hallaba en buen estado general. La tomografía computarizada (TAC) demostró la presencia de una masa paravertebral de 4.1 x 3.0 cm en el mediastino posterior derecho a la altura de T5-T6. Además se halló una masa nodular ovoide de 1.4 cm en el lóbulo superior del pulmón izquierdo. Al paciente

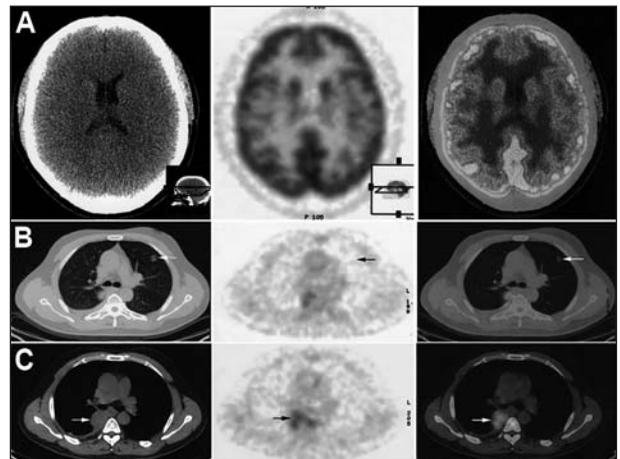


Figura 1. TAC (izquierda), PET (medio) y las imágenes de fusión (derecha) mostraron las lesiones multifocales que comprometen el pulmón y el mediastino posterior. (A) En estudio de PET/TAC, no se hallaron lesiones intracraneales. (B) Una masa nodular ovoide en el lóbulo superior del pulmón izquierdo (flecha blanca); el SUV de la masa en el PET fue similar al tejido pulmonar normal circundante (flecha negra). (C) Una masa redondeada bien delimitada ubicada en el mediastino posterior derecho a nivel de T5-T6 de aproximadamente 4.0 cm de diámetro (flecha blanca); la masa presenta un SUV mayor que el del tejido circundante en el estudio de PET.

se le realizó una tomografía por emisión de positrones corporal total con tomografía computarizada simultánea (PET/TAC) para confirmar la presencia de otras áreas comprometidas. Se le inyectaron 10 milicurios de ¹⁸F fluorodesoxiglucosa (FDG) y se realizó el rastreo en todo el cuerpo tras haber transcurrido un tiempo de captación de 60 minutos.

El estudio de PET/TAC con FDG reveló que la lesión mediastínica tenía un valor de captación máxima estandarizada (SUV, por sus singlas en inglés) de 3.8. La masa nodular pulmonar presentó un SUV de 1.1. Ambas lesiones presentaban límites netos con respecto de los tejidos circundantes. No se hallaron lesiones detectables en las regiones intracraneal e intraespinal, ni tampoco se encontraron metástasis ganglionares en el estudio de PET/TAC corporal total (Figura 1).

El paciente fue sometido a una toracotomía para la resección del tumor. La masa mediastínica era de 4 cm de diámetro, como fuera vista en la TAC, y de color hueso. La lesión pulmonar era elástica y de aproximadamente 1.5 cm de diámetro. Las masas fueron resecadas en forma completa y no hubo complicaciones posoperatorias. El paciente no recibió tratamiento adyuvante. El seguimiento se realizó durante 12 meses sin ningún tipo de estudio por imágenes y no se encontraron signos de recurrencia o metástasis durante este período.

Participaron en la investigación: Su-Xia Lin, Bo-Ning Luo, Bin Li, Sun Yat-sen University, First Affiliated Hospital, Guangzhou, China

El Caso clínico continúa en www.siicsalud.com/dato/casiic.php/110121

Red Científica Iberoamericana (*RedCIbe*)

La Red Científica Iberoamericana (RedCIbe) difunde avances médicos y sanitarios de América Latina, España y Portugal, mediante la edición de informes territoriales o especializados que contribuyen a la comunicación responsable de acontecimientos que fomentan el progreso de las ciencias médicas de la región.

E - Efectos de la Vitamina E en el Proceso de Hemostasis de Individuos Sanos

Mariana Villarroel Dorrego

Odontóloga, Universidad Central de Venezuela, Directora Instituto de Investigaciones Odontológicas, Caracas, Venezuela

Acceda a este artículo en siicsalud	
	<p>Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)</p>
	<p> Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora.</p>

La Dra. Villarroel Dorrego describe para SIIC su investigación publicada en *Acta Odontológica Venezolana* 46(4):434-436, 2008. El texto completo del trabajo puede solicitarse al editor o consultarse en la Biblioteca Biomédica SIIC.

La vitamina E es una de las vitaminas consumidas principalmente como suplemento en la población mundial por su acción antioxidante. Es una vitamina liposoluble que se encuentra normalmente en los huevos y los vegetales verdes, entre otros alimentos.

Se ha comunicado que el uso de suplementos de vitamina E interviene en el proceso de coagulación de individuos que los consumen por tiempos prolongados. El consumo diario de suplementos de vitamina E parecería aumentar el tiempo de hemorragia en las personas al inhibir la vía intrínseca de la coagulación, pero también al impedir la agregación plaquetaria.

El efecto de la vitamina E en el sistema de coagulación ha sido estudiado *in vitro*, con resultados muy controvertidos, pues aún no se ha podido determinar si ésta actúa sobre los factores de la coagulación, directamente sobre las plaquetas o sobre ambos.

El alfa-tocoferol es el isómero derivado de la vitamina E de mayores propiedades biológicas, el cual tradicionalmente se ha promovido como un agente terapéutico muy eficaz en la prevención de lesiones malignas y el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Estudios de laboratorio sugieren que el alfa-tocoferol tiene un papel muy importante en la inhibición plaquetaria. Sin embargo, investigaciones *in vivo* no permiten corroborar estas observaciones.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar el efecto de la vitamina E en los valores del tiempo parcial de tromboplastina activado y el tiempo de protrombina de individuos sanos que consumían periódicamente vitamina E.

Para ello se compararon los valores de tiempo parcial de tromboplastina activado y de tiempo de protrombina de 211 personas que asistieron a la Facultad de Odontología para extracciones dentales. Los valores de tiempo parcial de tromboplastina activado y el tiempo de protrombina fueron comparados según el consumo o no de vitamina E. Se incluyeron solamente individuos que no consumían vitamina E y personas que consumieran 400 mg de vitamina E diarios por un lapso no menor de tres meses. Fueron excluidas las personas con coagulopatías o que consumieran aspirina habitualmente.

Se recolectaron los datos epidemiológicos. Los valores del tiempo parcial de tromboplastina activado y el tiempo de protrombina fueron usados como marcadores para evaluar la vía intrínseca y la vía extrínseca de la coagulación, respectivamente.

Todos los datos fueron analizados usando el programa estadístico SPSS versión 11.5, y las medias y desviaciones estándar de la media fueron calculadas y comparadas mediante la prueba de la *t* de Student. El nivel de significación fue considerado como estadísticamente significativo en valores menores de 0.01.

Ciento catorce individuos consumían vitamina E regularmente, de los cuales 75 eran del sexo femenino y 39 del sexo masculino; la media de edad fue de 54 años. Actuaron como control 97 sujetos que no consumían vitamina E (55 mujeres y 42 varones; media de edad de 54 años). El grupo que consumía regularmente vitamina E mostró valores del tiempo de protrombina estadísticamente más elevados ($p = 0.001$) que el grupo control; asimismo, se verificaron valores estadísticamente aumentados del tiempo parcial de tromboplastina activado en el grupo que consumía periódicamente vitamina E con respecto al control ($p < 0.0001$).

Los resultados mostraron un aumento de los valores del tiempo parcial de tromboplastina activado y del tiempo de protrombina en los consumidores habituales de vitamina E, lo cual se interpreta como una alteración tanto de la vía extrínseca como de la vía intrínseca del proceso de coagulación. El mecanismo preciso por el cual la vitamina E aumenta el sangrado no es bien conocido aún. Se ha sugerido que atenúa la agregación plaquetaria a través de su incorporación en las plaquetas, inhibiendo así la estimulación de la quinasa C.

Este estudio puso de manifiesto que una gran cantidad de población adulta consume regularmente vitamina E, desconociendo su posible intervención en el proceso normal de coagulación. El significado y la aplicación clínica de estos resultados ameritan mayor investigación; sin embargo, la suspensión del consumo regular de vitamina E debería ser considerado en aquellos pacientes que se someterán a procedimientos quirúrgicos bucales.

Bibliografía recomendada

Marsh SA, Coombes JS. Vitamin E and alpha-lipoic acid supplementation increase bleeding tendency via an intrinsic coagulation pathway. *Clin Appl Thromb Hemost* 12(2):169-73, 2006.

Freedman JE, Keane JF Jr. Vitamin E inhibition of platelet aggregation is independent of antioxidant activity. *J Nutr* 131(2):374S-75S, 2001.

Bakaltcheva I, Gyimah D, Reid T. Effects of alpha-tocopherol on platelets and the coagulation system. *Platelets* 12(7):389-94, 2001.

Dereska NH, McLemore EC, Tessier DJ, Bash DS, Brophy CM. Short-term, moderate dosage Vitamin E supplementation may have no effect on platelet aggregation, coagulation profile, and bleeding time in healthy individuals. *J Surg Res* 132(1):121-9, 2006.

Bakaltcheva I, Gyimah D, Reid T. Effects of alpha-tocopherol on platelets and the coagulation system. *Platelets* 12(7):389-94, 2001.

Meydani SN, Meydani M, Blumberg JB, Leka LS, Pedrosa M, Diamond R, Schaefer EJ. Assessment of the safety of supplementation with different amounts of vitamin E in healthy older adults. *Am J Clin Nutr* 68(2):311-8, 1998.

F - Evolución de Residuos de Fungicidas durante la Elaboración de Cerveza

Simón Navarro García

Dr. en Química, Universidad de Murcia, Murcia, España

Nuria Vela de Oro

Dra. en Biología, Universidad Católica San Antonio de Murcia, Murcia, España

Ginés Navarro

Dr. en Química, Universidad de Murcia, Murcia, España

Acceda a este artículo en siicsalud	
	<p>Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)</p>
	<p> Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.</p>

Los doctores describen para SIIC su investigación publicada en *Food Chemistry* 124(1):278-284, Ene 2011. El texto completo del trabajo puede solicitarse al editor o consultarse en la Biblioteca Biomédica SIIC.

La principal pretensión de todas las políticas de control sanitario es que todo alimento que llegue al consumidor sea seguro, libre de contaminaciones que supongan una amenaza para la salud. La finalidad del enfoque comunitario integrado de la seguridad alimentaria es garantizar un elevado nivel de seguridad alimentaria, salud animal, bienestar animal y fitosanidad en el interior de la Unión Europea gracias a la aplicación de medidas coherentes “de la granja a la mesa” y un seguimiento adecuado, al tiempo que se asegura el funcionamiento eficaz del mercado interior.

Consecuencia directa de los imprescindibles y diversos tratamientos con productos fitosanitarios durante el período vegetativo de la cebada es la aparición de residuos de plaguicidas; estos pueden encontrarse en mayor o menor concentración dependiendo de factores diversos, tales como el tipo de producto empleado, la formulación utilizada y la dosis de tratamiento, el tiempo transcurrido entre la aplicación del producto y la recolección, el plazo de seguridad del producto empleado o el efecto de los factores climáticos (insolación, lluvias, etc.). Si la uva o la cebada (o cualquier otro cereal que se utilice como adjunto) contiene residuos de plaguicidas, estos pueden pasar primero al mosto y posteriormente a la cerveza, aunque la extensión del proceso depende en gran manera del tipo de elaboración a realizar. Según si se trata de cervezas de alta o baja fermentación, elaboración con doble malta, etc., el proceso es sensiblemente distinto. Estudios previos realizados por nuestro grupo de investigación así lo han

demostrado. En este sentido, se ha puesto de manifiesto que determinados insecticidas, fungicidas y herbicidas pueden llegar desde la cebada hasta el mosto, con la posibilidad de alterar algunos de ellos el proceso fermentativo y modificar en consecuencia las características organolépticas de la cerveza.

En este trabajo se ha estudiado el destino y comportamiento de cinco fungicidas triazólicos (ciproconazol, diniconazol, epoxiconazol, flutriafol y tebuconazol) durante las distintas etapas de elaboración de la cerveza: malteado, maceración y cocción del mosto. Los compuestos azólicos (triazoles e imidazoles), fungicidas usados normalmente en la viña y la cebada, son capaces de inhibir la biosíntesis de esteroides, compuestos estos esenciales para el desarrollo de las levaduras en medios anaerobios, al actuar inhibiendo a la enzima lanosterol 14-alfa-demetilasa en el complejo enzimático citocromo P450. El resultado es la inhibición de la conversión de lanosterol a ergosterol, con la consiguiente acumulación de precursores y una pérdida de la integridad de la membrana fúngica. Esta inhibición puede provocar alteraciones en la dinámica fermentativa y, en consecuencia, modificar las características organolépticas del producto final obtenido, vino o cerveza.

La determinación analítica de los niveles residuales de los compuestos estudiados se realizó mediante cromatografía de gases y espectrometría de masas (GC-MS).

Los resultados obtenidos, a nivel de laboratorio, indican que los compuestos más solubles en agua son eliminados en mayor proporción durante la etapa de remojo de la cebada, mientras que las etapas de germinación, secado y tostado también contribuyen a disminuir su contenido residual, aunque en menor proporción. El porcentaje remanente de residuos tras el proceso de malteado osciló entre el 30% y el 40% de la cantidad inicial en cebada.

El proceso de maceración de la malta elimina una gran proporción del contenido residual, principalmente a través del bagazo, ya que una gran parte de los fungicidas queda retenida en este subproducto del proceso. Si bien esto es importante desde el punto de vista toxicológico, hay que hacer constar que este importante subproducto de la industria cervecera se utiliza preferentemente en alimentación animal. Además, hay que tener en cuenta que la degradación de los fungicidas estudiados durante el almacenamiento del bagazo es mínima, con lo que los residuos podrían ingresar en el organismo humano por ingestión de tejido animal contaminado.

Con respecto al proceso de cocción del mosto dulce, la desaparición de los niveles residuales es mínima, debido a la termorresistencia a la degradación de los compuestos estudiados.

Por último, hay que destacar que los factores de transferencia calculados fueron en todos los casos inferiores a 1, lo que indica la ausencia de un efecto de concentración.

Bibliografía recomendada

Agriculture & Environment Research Unit (AERU) at the University of Hertfordshire. The Pesticide Properties DataBase, PPDB, <http://www.herts.ac.uk/aeru/footprint>; 2009.

Bamforth CW, Barclay AHP. Malting Technology and the Uses of Malt. In: MacGregor AW, Bhatti SR (Eds.). *Barley: Chemistry and Technology*. American Association of Cereal Chemists Inc., St. Paul, MN, pp. 297-354; 1993.

BOE (Boletín Oficial del Estado Español) Orden PRE/753/2004, de 22 de marzo, 2004.

Farris GA, Cabras P, Spanedda L. Pesticide residues in food processing. *Italian Journal of Food Science* 3:149-169, 1992.

Fincher GB, Stone BA. Physiology and biochemistry of germination in barley. In: MacGregor AW, Bhatti SR (Eds.). *Barley: Chemistry and Technology*. American Association of Cereal Chemists Inc., St. Paul, MN, pp. 247-295; 1993.

Hack M, Nitz S, Parlar H. Behavior of [¹⁴C] atrazine, [¹⁴C] terbuthylazine, and their major metabolites in the brewing process. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 45:1375-1380, 1997.

Hengel MT, Shibamoto T. Method development and fate determination of pesticide-treated hops and their subsequent usage in the production of beer. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 50:3412-3418, 2002.

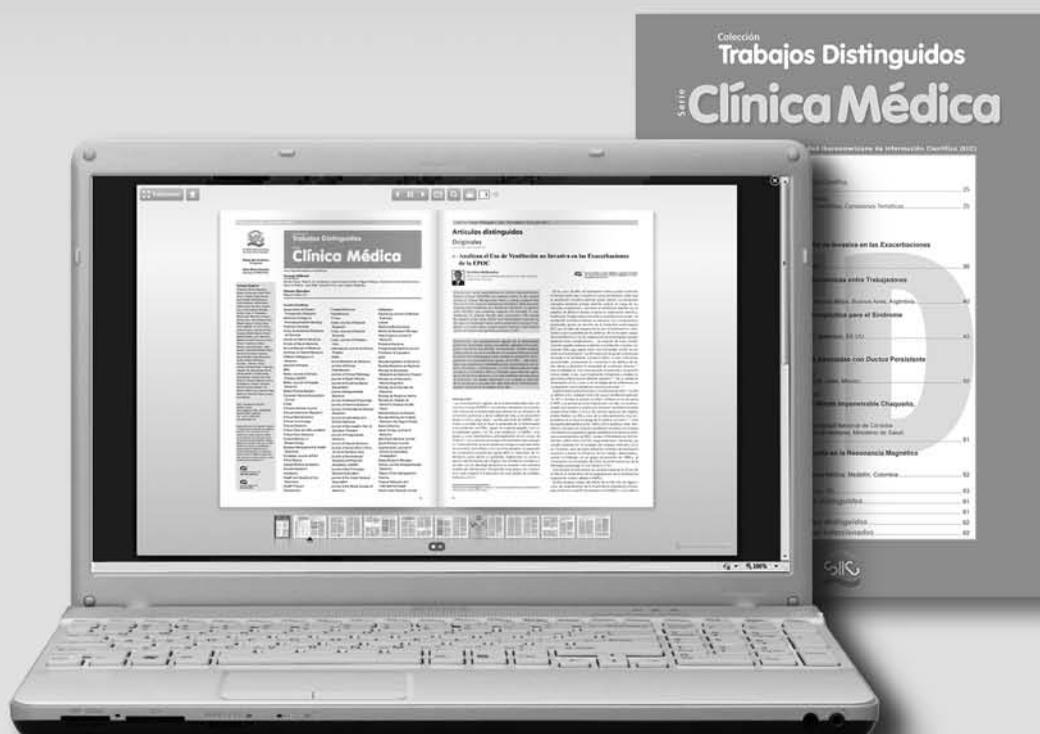
Holland PT, Hamilton D, Ohlin B, Skidmore MW. Effects of storage and processing on pesticide residues in plant products. *Pure & Applied Chemistry* 66:335-356, 1994.

Jones RD, Kavanagh TE, Clarke BJ. Determination of carbaryl residues in malt and beer and their impact on beer quality. *Journal of the American Society of Brewing Chemists* 46:43-50, 1988.

Trabajos Distinguidos de Clínica Médica

Acceda a la *edición virtual*

Amplíe el contenido del ejemplar impreso



Ingrese a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte todos los números de la colección en

www.trabajosdistinguidos.com



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Informes seleccionados

Resúmenes de trabajos seleccionados de la literatura médica universal, escritos por médicos integrantes del Comité de Redacción Científica de SIIC. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

1 - Verifican la Importancia de la Infección Oculta por el Virus de la Hepatitis B en Pacientes con Hepatitis C Crónica

University of Alexandria, Alejandría, Egipto

European Journal of Internal Medicine

22(2):187-190, Abr 2011

Dada la mayor prevalencia de detección de ADN del virus de la hepatitis B en los individuos con hepatitis C crónica y elevación de transaminasas, se postula la potencial participación de esta infección oculta en términos de la elevación de estas enzimas.

La presencia de infección oculta por el virus de la hepatitis B (VHB) debe descartarse en aquellos individuos coinfectados por el virus de la hepatitis C (VHC) que presentan elevación en los niveles de transaminasas hepáticas.

El VHB y el VHC comparten modos similares de transmisión, por lo cual la coinfección por ambos agentes es frecuente en las áreas en las cuales estos virus son endémicos. Se denomina infección oculta, silente o latente por VHB a la detección de ADN viral circulante o tisular en individuos con resultados negativos de la determinación del antígeno de superficie (HBsAg). Entre los mecanismos involucrados con esta forma de infección se reconoce la integración del ADN viral a las células del hospedero, la infección de las células mononucleares periféricas, las alteraciones de la respuesta inmunitaria y la presencia de mutaciones en el genoma viral. Se reconoce que la prevalencia de infección oculta por VHB es más elevada entre los sujetos coinfectados por VHC en comparación con otros pacientes, con posibles repercusiones sobre el pronóstico de estos enfermos.

Resultados

En función de estos datos, se presentan los resultados del análisis de una cohorte de 60 participantes con hepatitis C y determinación negativa para HBsAg. El grupo de estudio se dividió en dos cohortes de 30 integrantes, conformada ya sea por pacientes con niveles normales o levemente elevados de alanina aminotransferasa (ALT) o bien con valores mayores de 5 veces el máximo umbral normal. Por medio de técnicas específicas, se obtuvieron muestras para la determinación de anticuerpos anti-HBsAg (anti-HBs) y de IgM e IgG contra el antígeno del core de VHB (anti-HBc). Asimismo, mediante reacción en cadena de la polimerasa semianidada, se evaluó la potencial presencia de ADN viral.

Según verificaron los investigadores, en el subgrupo formado por individuos con ALT normal o apenas elevada, el 13.3% (n = 4) de los participantes presentaban niveles detectables de ADN de VHB, en comparación con el 63.3% (n = 19) de los individuos con transaminasas elevadas

($p < 0.001$). No se reconocieron asociaciones de significación estadística entre la presencia de ADN viral y los marcadores serológicos para VHB evaluados en el estudio, en coincidencia con otros ensayos previos.

Por otra parte, se detectó ADN viral en el 45.8% de los participantes con anticuerpos anti-HBc positivos y en 33.3% de los sujetos con anticuerpos negativos. Del mismo modo, la presencia de ADN viral se confirmó en el 28.6% de los individuos con anticuerpos anti-HBs, mientras que se estimó en 39.6% en los pacientes con anticuerpos negativos. Ambas diferencias no alcanzaron niveles de significación estadística.

Discusión y conclusiones

El hallazgo de infección oculta por VHB en pacientes con anti-HBc positivos permite suponer que esta variante representa una fase tardía de la infección crónica o bien una infección aguda con recuperación serológica. En otra hipótesis se propone que la infección por VHC podría interrumpir la expresión de la circulación viral de VHB, sin modificar la respuesta serológica en términos de los anti-HBc o de la presencia de ADN viral en los hepatocitos. Asimismo, se presume que algunas variantes del HBV podrían no expresar las proteínas virales involucradas en la detección.

La infección oculta por VHB se comprobó en una proporción acentuada de los pacientes con hepatitis C crónica incluidos en esta casuística. Dada la mayor prevalencia de detección de ADN de VHB en los individuos con elevación de transaminasas, se postula la potencial participación de la infección oculta por VHB en esta alteración bioquímica de los enfermos con hepatitis C. Se destaca que la determinación de HBsAg no debería considerarse como el único biomarcador para el reconocimiento de la infección por VHB en estos pacientes.

 www.siic.salud.com/dato/insiic.php/123188

2 - Riesgo de Ulcera de Pie en Pacientes con Diabetes y Prevención del Pie Diabético

University of Edinburgh, Edinburgo, Reino Unido; University of Dundee, Dundee, Reino Unido; Royal College of Surgeons in Ireland-Medical School, Dublin, Irlanda

QJM 104(5):403-410, May 2011

Las recomendaciones acerca del control anual del pie diabético en pacientes de bajo riesgo deberían ser debatidas, ya que la incidencia de úlcera es baja. La precisión de las herramientas de medición utilizadas con fines predictivos requiere un análisis científico, considerando sus costos económicos.

Las recomendaciones acerca del control anual del pie diabético en pacientes de bajo riesgo deberían ser debatidas, ya

que la incidencia de úlcera es baja. La precisión de las herramientas de medición utilizadas con fines predictivos requiere un análisis científico, considerando sus costos económicos.

El impacto que genera el tratamiento del pie diabético en los sistemas de salud en la actualidad ha sido investigado por autores de todo el mundo. La patología del pie es la causa de consulta más frecuente de los individuos con diabetes. Su presencia incrementa el riesgo de amputación entre 15 y 20 veces. Los formularios de pesquisa de individuos con diabetes que presentan alteraciones en los pies son parte de la rutina básica de atención en el Reino Unido. De acuerdo con las recomendaciones impartidas por organismos internacionales, el servicio médico de este país sugiere la realización de un control anual para evaluar el estado de la sensibilidad periférica y el estado circulatorio de los pies en las personas con diabetes. Esta modalidad ha sido adoptada de acuerdo con la opinión de expertos, sin embargo no se ha investigado cuál es la frecuencia óptima para el seguimiento de estos pacientes. También se sugiere que aquellos individuos con diabetes que presenten neuropatía periférica o alteraciones circulatorias en los miembros inferiores deben ser atendidos regularmente por un podólogo. Existe consenso acerca de que esta medida resulta beneficiosa para los pacientes, ya que permite la prevención de una amputación mayor.

Métodos propuestos

La pesquisa de alteraciones en los pies en los pacientes con diabetes, así como su derivación a podología, ha sido poco investigada de acuerdo con el método científico. Sobre la base de lo verificado en estudios observacionales se han creado herramientas de clasificación de acuerdo con el riesgo de padecer patología del pie. Entre los instrumentos que demostraron mayor aplicabilidad se encuentran los monofilamentos, los biotensiómetros y los elementos de medición del umbral de presión plantar. Sin embargo, la población incluida por la mayoría de los estudios abarca a pacientes que asisten a clínicas especializadas en diabetes y que ya se encuentran en un estadio más avanzado de la enfermedad. Las pruebas diagnósticas deberían ser analizadas sobre una muestra heterogénea, ya que éstas presentan diferente precisión de acuerdo con las características de los individuos. Es probable que la mayoría de los resultados obtenidos en los estudios realizados hasta la fecha no puedan aplicarse a pacientes que se encuentran en bajo riesgo de presentar pie diabético.

Resultados y conclusiones

En este trabajo se realizó un análisis con un grupo de pacientes con diabetes, que asistían a un centro de atención en

podología ambulatoria, con la finalidad de probar herramientas de predicción para la presencia de pie diabético.

Fueron incluidos 1 192 sujetos con diagnóstico de diabetes que asistían a un centro de tratamiento ambulatorio. Se realizó una evaluación del estado general, de la presencia de síntomas y signos, y se llevó a cabo una pesquisa de alteraciones de pie. Luego de un año de seguimiento se identificó a los individuos que padecieron lesiones en pies con el fin de analizar los factores de riesgo mediante un análisis multivariado.

La incidencia de úlcera de pie fue de 1.93%. Se analizó la influencia de varios factores de riesgo combinados, los más aplicables de los cuales en cuanto a su valor predictivo fueron: el antecedente de amputación (*odds ratio* [OR] 14.7), la utilización de insulina con 3 meses de antelación sumada a la dificultad sensitiva para distinguir frío y calor (OR 2.97), y el fracaso de obtener una medición de presión arterial para el cálculo del índice brazo-tobillo sumado a la imposibilidad de percibir el tacto con un monofilamento de 10 g (OR 1.7).

Es posible que las recomendaciones vigentes acerca del control de pies en pacientes con diabetes no sean rentables. Por lo observado, los pacientes de bajo riesgo, y que se encuentran bajo seguimiento ambulatorio probablemente requieran control con menor frecuencia que lo sugerido. También será necesario reconsiderar la utilización de herramientas de evaluación cuyo valor predictivo permita una intervención preventiva por parte de los especialistas en podología.



www.siicsalud.com/dato/insic.php/123208

3 - Osteoperiostitis en Pacientes con Pian Temprano

Lihir Medical Centre, International SOS, Lihir Island, Guinea; University of Barcelona, Barcelona, España

Clinical Infectious Diseases 52(6):771-774, Mar 2011

La osteoperiostitis secundaria a pian tuvo lugar luego de algunas semanas de la infección primaria, la cual se manifestó predominantemente en huesos largos. Todos los casos resolvieron mediante la aplicación de benzilpenicilina.

En este trabajo se describen las manifestaciones clínicas y radiológicas de siete pacientes pediátricos que fueron diagnosticados con pian. A su vez, se repasa el abordaje terapéutico y los resultados obtenidos. La osteoperiostitis se produjo luego de algunas semanas de la infección primaria, la cual se manifestó predominantemente en huesos largos. Todos los casos resolvieron mediante la aplicación de benzilpenicilina.

Clínica

El pian es una infección no venérea, no contagiosa, causada por treponemas, que generalmente afecta a niños menores de 15 años. Esta infección es típica de las regiones tropicales, cálidas y húmedas, más específicamente en zonas rurales de bajos

recursos. Durante la década de 1950 hubo una campaña de fumigación masiva que consiguió una notable disminución de su incidencia. Sin embargo, recientemente se ha registrado un rebrote en el centro y el oeste de África, el sur de Asia y las islas del Pacífico. Según datos de la OMS, en 1997 la prevalencia de esta afección era de tres millones de casos. La forma más común de contagio es por contacto con la piel, y su manifestación característica es una lesión primaria papilomatosa, seguida de pápulas hiperqueratósicas en una segunda etapa. Las manifestaciones en el sistema musculoesquelético incluyen periostitis y osteítis, las cuales generan hinchazón y dolor grave. Si no se realiza el tratamiento adecuado, es posible que la afección ósea evolucione a una lesión destructiva.

Casística

En este trabajo se describe una serie de casos de pian temprano tratados en un centro de Papúa Nueva Guinea.

En todos los casos el diagnóstico se estableció a partir del estado clínico de los pacientes y mediante análisis de laboratorio. Se consideró que la patología era primaria si la evolución era menor de dos semanas, sin dolor, y las lesiones en la piel eran no traumáticas, con márgenes elevados y fondo enrojecido, húmedo y blando.

En cambio, se consideró pian secundario en caso de que se presentara al menos uno de los siguientes síntomas: pápulas hiperqueratósicas múltiples, inflamación y dolor en dedos, antebrazos o piernas. Los estudios radiográficos fueron indicados en caso de que se registraran cambios visibles en los huesos, engrosamiento palpable del hueso o de los tejidos blandos contiguos o ante la presencia de dolor localizado en una región de huesos largos. El criterio diagnóstico por radiografía implica la presencia de reacción perióstica y osteólisis. Se realizó un seguimiento de 9 meses posterior al tratamiento.

Durante el período de la investigación se registraron 222 casos de pian, de los cuales siete presentaron imágenes radiográficas de osteoperiostitis características de pian primario. En todos los casos se llegó al diagnóstico entre las tres semanas y los tres meses de evolución. Las manifestaciones clínicas fueron: dolor en siete oportunidades, inflamación de los tejidos blandos en seis casos, y elevación del nivel de fosfatasa alcalina en los cuatro pacientes que realizaron dicho estudio. La localización más común fue en el radio, seguido por el cúbito, los metacarpianos, los metatarsianos y las falanges. Los cambios radiográficos a nivel óseo fueron un incremento en la densidad y presencia de esclerosis en el eje de las falanges. En dos oportunidades también se registró una pérdida de claridad en la corteza de la diáfisis de la región distal del radio, correspondiente a áreas de osteólisis. En seis pacientes se registró una pápula simple localizada en las extremidades inferiores, en cuatro casos ésta tuvo resolución espontánea, mientras que en dos oportunidades la lesión permanecía activa en el momento del diagnóstico.

El diagnóstico fue confirmado mediante estudios serológicos, luego del cual se

procedió a administrar antibióticos. Todos los pacientes respondieron favorablemente a un plan de tres dosis de benzilpenicilina intramuscular. Durante el seguimiento se confirmó la remisión de todos los procesos óseos, sin presentarse secuelas de ningún tipo.

Conclusión

Según lo observado en este estudio, el diagnóstico de osteoperiostitis por pian puede realizarse mediante análisis clínico y radiográfico.



www.siicsalud.com/dato/insic.php/125039

4 - Estudian el Perfil de Seguridad de la Vacuna contra la Influenza A (H1N1)

Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing, China

New England Journal of Medicine 364(7):638-647, Feb 2011

La vacuna contra la influenza A (H1N1) es segura y puede aplicarse sin temor a desencadenar reacciones adversas graves en la mayoría de la población.

Los investigadores afirman que la vacuna contra la influenza A (H1N1) es segura y no se asocia con riesgo de presentar el síndrome de Guillain-Barré.

Durante la vacunación contra la fiebre porcina de 1976 y 1977 se registraron muchos casos de síndrome de Guillain-Barré, por lo cual los profesionales de la salud supusieron que existía una relación entre la vacuna y dicha enfermedad. Por ello, el sistema de salud de China estableció un sistema de vigilancia pasiva luego de la aplicación masiva de la vacuna contra la influenza H1N1 que se realizó entre setiembre de 2009 y marzo de 2010.

Métodos

La vacuna fue aplicada a las personas que trabajaban en contacto con el público, a estudiantes y maestros de todos los niveles escolares, a sujetos con enfermedades crónicas y a todos aquellos individuos en riesgo de contraer la infección. Las contraindicaciones para la vacunación incluyeron la intolerancia o alergia a los componentes de la vacuna, a la gentamicina, al formaldehído o al timerosal, enfermedad febril de inicio reciente, antecedentes de síndrome de Guillain-Barré, epilepsia mal controlada o trastornos neurológicos progresivos.

A todos los vacunados se les indicó que informaran cualquier evento adverso que presentaran luego de la vacunación. Los eventos adversos fueron definidos como cualquier complicación médica causada por la vacuna que implicara internación, discapacidad permanente, enfermedad

Información adicional en www.siicsalud.com: autores, instituciones participantes, especialidades, palabras clave, agradecimientos, conflictos de interés, etc.



con amenaza de vida o muerte. Dichas complicaciones fueron clasificadas en cinco categorías: reacciones a la vacuna (comunes y leves o raras y graves), errores del programa, enfermedades coincidentales, reacciones psicogénicas y eventos no clasificables.

Con los datos recabados se estimó la tasa de eventos adversos informados por medio de la división del número de eventos adversos registrados sobre la cantidad de dosis de vacuna administradas.

Resultados y discusión

En total, se aplicaron 89.6 millones de dosis de vacuna antigripal H1N1, y se informaron 8 067 eventos adversos. La tasa de eventos adversos fue de 90 por cada millón de dosis aplicadas. De las 8 067 complicaciones, el 81.2% correspondió a reacciones a la vacuna. Este 81.2% estuvo compuesto por un 67.8% de reacciones comunes y leves y un 13.4% de reacciones raras y graves. El resto de los eventos adversos fueron: 13.2% de enfermedades coincidentales, 5.1% de reacciones psicogénicas y 0.5% de eventos no clasificables.

La mayoría de los eventos adversos se observaron dentro de las primeras 24 horas luego de la aplicación de la vacuna. Por otra parte, se produjeron diez fallecimientos. En nueve casos se encontraron factores predisponentes como insuficiencia cardíaca, malformaciones renales y cirrosis. En un caso no se pudo descubrir antecedente médico alguno que pudiera explicar el deceso.

En total se detectaron once casos de síndrome de Guillain-Barré; ocho de ellos se clasificaron como reacciones a la vacuna, uno como enfermedad coincidental y dos como eventos inclasificables. La tasa de episodios de síndrome de Guillain-Barré fue de 0.1 caso por cada millón de dosis. No hubo episodios de parálisis flácida asociados con la vacuna.

De acuerdo con los resultados de este estudio, la mayoría de los eventos adversos observados luego de la vacunación fueron leves. La tasa de eventos adversos graves fue de 8 por cada millón de dosis aplicadas.

Dado que los investigadores evaluaron casi 90 millones de dosis administradas, consideran que este trabajo tuvo el poder necesario para detectar los posibles eventos adversos raros o poco frecuentes. La limitación más importante probablemente haya sido el sistema de registros dependiente de los vacunados, que además no obligaba a declarar los eventos leves como fiebre de pocos grados o reacciones locales leves, con lo cual podría existir algún sesgo por subregistro.

Luego de analizar cuidadosamente los datos, los expertos informaron que la vacuna contra la influenza A H1N1 tiene un perfil de seguridad razonable, y que no se debería desestimar su aplicación por temor a que los pacientes presenten síndrome

de Guillain-Barré, dado que no se ha comprobado que se incremente el número de casos de esta enfermedad luego de la vacunación.

 www.siicsalud.com/dato/insic.php/121095

5 - La Incidencia de Asma Infantil se Relaciona con la Exposición a Violencia Social

Harvard Medical School, Boston, EE.UU.

European Respiratory Journal 36(6):1400-1409, Dic 2010

La exposición a violencia social se asocia con un mayor riesgo de padecer asma infantil, luego de controlar variables individuales y propias de cada vecindario. El incremento de la incidencia en niños con ascendencia africana no pudo ser justificado por los factores en estudio. Evidentemente, esta afección requiere una intervención más allá del enfoque biomédico, que preste atención a las condiciones sociales.

Se observó que la exposición a violencia social se asocia con un mayor riesgo de padecer asma infantil, controlando variables individuales y propias de cada vecindario. El incremento de la incidencia en niños con ascendencia africana no pudo ser justificado por los factores en estudio. Evidentemente, esta afección requiere una intervención más allá del enfoque biomédico, prestando atención a las condiciones sociales.

En los Estados Unidos, la población que habita en zonas urbanas de menores recursos cuenta con una tasa de incidencia de asma más elevada y una mayor morbilidad en comparación con los habitantes de zonas más pudientes y de zonas rurales. Estas diferencias no pueden ser explicadas completamente por las distintas características medioambientales de cada lugar. El contexto social en que crece un niño es reconocido como un importante factor que potencia o interfiere con su desarrollo, tanto como otros agentes de características físicas. Esto podría relacionarse con la comprobada asociación entre el estrés psicológico y la incidencia de asma infantil. La violencia social, una vez instaurada, es considerada un factor de estrés determinante que se observa en varios barrios empobrecidos. Por ejemplo, en un estudio realizado en una zona marginal de Chicago, el 42% de los niños encuestados, de entre 7 y 13 años, había presenciado un evento de violencia con armas de fuego. La vivencia de un acto delictivo afecta negativamente la capacidad cognitiva, emocional y social de un niño. Algunos autores asocian la exposición a la violencia social con alteraciones en la respuesta al estrés psicológico, entre ellas una exagerada elevación de la presión arterial, frecuencia cardíaca y secreción de cortisol. Estas manifestaciones predisponen a otras morbilidades que se presentan en el largo plazo.

Métodos y discusión

Varios estudios sostienen que el asma es una afección íntimamente ligada a

la presencia de un entorno estresante. El grado de exposición se relaciona con cantidad de días con síntomas, la tasa de hospitalización y un mayor riesgo a padecer sibilancias a edades tempranas. Si bien pareciera haber una relación clara entre el ambiente social y la expresión de la afección respiratoria, es difícil comprobarlo científicamente. Se deben tener en cuenta otros factores influyentes, como por ejemplo las características del ámbito familiar. Otro factor a considerar es el estado estructural de la zona en estudio; este punto es problemático ya que la violencia social suele encontrarse en barrios en los que se conjugan otros factores que influyen negativamente, tales como construcciones de mala calidad, desórdenes sociales y una baja eficacia en las iniciativas comunitarias. Además, es común que también se presenten agentes físicos desencadenantes, como la contaminación del aire.

En este trabajo se investigó la posible asociación entre exposición a violencia social e incidencia de asma infantil, controlando otras variables de confusión, tanto a nivel social como personal.

Fueron incluidos 2 071 niños, que tenían desde pocos meses hasta 9 años de edad, y que participaron del Programa de Desarrollo Humano en los Barrios de Chicago, un estudio longitudinal para analizar los factores individuales y sociales de desarrollo de la población.

Se realizó una estimación mediante modelos de regresión logística para determinar la probabilidad de incidencia de asma, controlando variables de tipo personal (edad, sexo, raza, nivel socioeconómico, antecedentes familiares de asma y prevalencia de violencia doméstica), de tipo social (concentración urbana, ineficacia en las iniciativas comunitarias y alteraciones sociales) y otros factores influyentes como la presencia de madre fumadora y el tipo de alimentación durante la lactancia.

Se observó que la probabilidad de adquirir asma infantil se incrementó ante la presencia de violencia social de grado elevado (odds ratio [OR] 1.6) y de grado moderado (OR 1.56), en relación con un grado de exposición leve. Al analizar el efecto de todas las variables en conjunto se observó que el riesgo de adquirir la enfermedad fue mayor en niños de ascendencia africana.

Conclusión

Se observó una asociación significativa entre el grado de exposición a violencia social y la incidencia de asma infantil. La implementación de medidas político-sociales es una herramienta necesaria para abordar esta afección, más allá del enfoque biomédico.



www.siicsalud.com/dato/insic.php/121115

Información adicional en www.siicsalud.com:
 autores, instituciones participantes, especialidades, palabras clave, agradecimientos, conflictos de interés, etc.

6 - La Importancia de la Obesidad en la Adolescencia en la Prevalencia de Obesidad Grave en los Adultos

University of North Carolina, Chapel Hill, EE.UU.

JAMA 304(18):2042-2047, Nov 2010

La obesidad en la adolescencia se asocia con riesgo significativo de presentar obesidad grave en la edad adulta; esto refleja la importancia de implementar medidas destinadas a su tratamiento desde edades tempranas.

Diversos estudios han demostrado el aumento importante en la prevalencia de obesidad grave (OG; índice de masa corporal [IMC] ≥ 40 kg/m²) en las últimas décadas, más rápidamente incluso que aquel observado en la de obesidad moderada. Además, la OG se asocia con complicaciones potencialmente fatales como diabetes, hipertensión, hiperlipidemias, asma y artrosis.

Los tratamientos iniciales recomendados para la OG se basan en dieta, ejercicio y modificaciones en los hábitos; estas conductas logran reducciones ponderales en el corto plazo que, junto con tratamientos farmacológicos, pueden alcanzar un 5% a 10%. Sin embargo, los fármacos contra la obesidad tiene efectos adversos graves y su interrupción suele asociarse con la recuperación del peso perdido. Por otro lado, la cirugía bariátrica logra descensos de peso del 60% a 70% durante al menos 10 años, lo que deriva en la mejora o resolución de diversas comorbilidades. Es decir, que la cirugía bariátrica parece la única terapia eficaz en el largo plazo, pero conlleva posibles complicaciones como dehiscencias, neumonía, embolismo pulmonar, deslizamiento y erosión de la banda gástrica.

La falta de tratamientos eficaces y seguros para la OG, junto con los efectos deletéreos de ésta sobre la salud, señalan la necesidad de medidas de prevención primaria. Es esencial identificar los individuos con riesgo de presentar OG para determinar qué intervenciones serán adecuadas y cuándo implementarlas para evitarla. Más allá de que diversos estudios de observación señalan que tanto el sobrepeso, la obesidad y la OG muestran aumentos sostenidos en su prevalencia, este riesgo no se ha investigado en pacientes que son obesos en edades tempranas.

Así, los autores de este trabajo analizaron una muestra representativa de la población estadounidense para determinar la incidencia y el riesgo de OG en los adultos que fueron obesos en su adolescencia.

Métodos

El *National Longitudinal Study of Adolescent Health (Add Health)* consistió en una cohorte de 20 745 adolescentes de entre 11 y 20 años (media de edad: 15.9), considerada representativa de los colegios estadounidenses en 1994-1995, en términos de región, urbanización, tamaño y tipo de colegio y etnia. Los participantes que representaban la población de los colegios estadounidenses entre los grados 7 y 12 en 1994-1995 (etapa I) fueron seguidos hasta

su adultez. La etapa II, analizada en 1996 (n = 14 738; media de edad: 16.5 años), incluyó los adolescentes del grupo I aún en edad escolar (los que concurrían al colegio y quienes lo habían dejado). La etapa III, llevada a cabo en 2001-2002 (n = 15 197; media de edad: 22.3 años) y la IV, que transcurrió en 2007-2009 (n = 15 701; media de edad: 28.9 años) incluyó los participantes de la etapa I, hubiesen participado o no de la etapa II. La etapa más reciente, la IV, abarcó encuestas a 15 701 participantes de la etapa I y el 80.25% elegible de los que aceptaron participar de la etapa IV.

El peso y la altura se midieron de la etapa II a la IV; los datos correspondientes a la etapa I fueron excluidos del análisis porque fueron referidos por los participantes. El IMC se calculó al dividir el peso por la altura al cuadrado, y los percentilos se derivaron según el sexo y la edad de las tablas de crecimiento de los *Centers for Disease Control and Prevention* del *National Center for Health Statistics*. Los IMC se categorizaron como sigue: normal (\geq percentil 5 a < percentil 85 en la tabla de crecimiento de IMC por edad o IMC ≥ 18.5 a < 24 para individuos < 20 años; IMC ≥ 18.5 a < 25 para los ≥ 20 años), sobrepeso (\geq percentil 85 < percentil 95 o IMC ≥ 25 a < 30 en personas < 20 años; IMC ≥ 25 a < 30 para personas ≥ 20 años), obesidad (\geq percentil 95 a < percentil 120 o IMC ≥ 30 a < 40 para individuos < 20 años; IMC ≥ 30 a < 40 para los ≥ 20 años) y OG (\geq percentil 120 a percentil 95 para sujetos < 20 años; IMC ≥ 40 en sujetos ≥ 20 años). Los pacientes en los que no pudo ser especificado el peso porque éste superaba el límite máximo de la balanza fueron considerados obesos graves. La OG incidental en el adulto se clasificó como obesidad no grave en la adolescencia (etapa II) y OG en la adultez (etapa III o IV; 2001-2009).

También se determinó la edad de detección de la OG (< 20 años [grupo de referencia], entre 20 y 24.9, entre 25 y 29.9 y ≥ 30 años) y el origen étnico (no hispanos de raza blanca, no hispanos de raza negra, hispanos [cubanos, puertorriqueños, provenientes de América Central o Sudamérica, mexicanos u otros hispanos] y asiático-americanos [chinos, filipinos u otros]).

Resultados

Se incluyeron los datos de los 14 738 participantes de la etapa II, con un total de 29 476 observaciones entre 1996 (etapa II) y 2009 (etapa IV), en tanto que fueron excluidos los participantes americanos nativos (n = 45), los individuos en los que faltaban datos sobre su peso (n = 3 699), sobre peso y altura en la etapa II (n = 46) o en las etapas III y IV (n = 436), o sobre su origen étnico (n = 74); lo mismo sucedió con aquellos con peso por debajo de lo normal (n = 1 381), las embarazadas (n = 144) y aquellos con OG de inicio (n = 79; intervalo de confianza del 95% [IC]: 0.7-1.4%).

La muestra analizada finalmente comprendió los datos disponibles sobre exposición, evolución y covariables de las etapas II, III y IV, totalizando 15 598 observaciones en 8 834 personas. En esa muestra hubo más sujetos de raza blanca,

de mayor edad y con nivel educativo paterno más alto, respecto de aquellos que fueron excluidos. Sin embargo, la ponderación inversa de probabilidades no mostró sesgos de selección en el modelo final.

A lo largo de los 13 años transcurridos entre la adolescencia (1996) y la adultez (2007-2009), se detectaron 703 casos incidentales de OG en adultos, lo que indicó una incidencia total de 7.9% (IC: 7.4-8.5%). Los sujetos con OG incidental en la adultez tuvieron IMC más altos en la adolescencia, eran de mayor edad y mostraron predominio de etnias minoritarias, respecto de los adultos sin OG.

Una gran proporción de los adolescentes obesos tenían OG hacia los 30 años, con variaciones notables según el sexo, ya que de los adolescentes obesos, el 37.1% de los hombres (IC: 30.6-43.6%) y el 51.3% de las mujeres (IC: 44.8-57.8%) presentaron OG en la adultez. La frecuencia fue mayor entre las mujeres de raza negra, con el 52.4% (IC: 40.9-63.8%). De los participantes que presentaban IMC normales en la adolescencia, < 5% presentaron OG en la adultez.

Los adolescentes obesos tienen probabilidades significativas de evolucionar a la OG en la edad adulta respecto de los individuos con sobrepeso o IMC normales (*hazard ratio* [HR]: 16.0; IC: 12.4-20.5), con variaciones por etnia y sexo.

Si bien el HR para los hombres fue mayor que para las mujeres, la incidencia de OG fue más alta entre las mujeres (51.3%; IC: 44.8-57.8%) que en los hombres (37.1%; IC: 30.6-43.6%).

Discusión

A partir de los datos de una muestra poblacional representativa, los autores observaron altas tasas de incidencia de OG en adultos que habían sido obesos en su juventud, con mayor incidencia en las mujeres; las de raza negra son las que presentan mayor riesgo. De acuerdo con los investigadores, estas estimaciones nacionales sugieren que aproximadamente 125 000 personas pueden haber presentado OG en la adolescencia, mientras que 1 000 000 de adolescentes pudieron haber tenido OG hacia los 30 años. Los individuos que nunca presentaron OG a lo largo de los 13 años del estudio aumentaron su IMC, en promedio, en 5 unidades, en tanto que los evolucionaron a OG en la edad adulta lo hicieron en un promedio de 14.2 unidades. También se destaca que los adolescentes obesos tuvieron riesgo significativamente más alto de presentar OG en la adultez respecto de aquellos con sobrepeso o IMC normal. Los resultados de la *National Health and Nutrition Examination Survey* señalan que en 2008 la prevalencia de OG en los hombres y las mujeres de entre 20 y 39 años fue de 4.2% y 7.6%, respectivamente. Los resultados de encuestas de corto plazo con datos aportados por los propios entrevistados sugieren que la OG podría estar aumentando con mayor rapidez que la obesidad moderada, lo que es altamente preocupante debido a las complicaciones graves y potencialmente fatales asociadas con esta situación.

Sin embargo, es poco lo que se sabe sobre la persistencia de la OG o su progresión a partir de la obesidad moderada o las diferencias según el sexo. De acuerdo con los resultados del estudio presentado, las medidas destinadas a evitar la OG del adulto serían más eficaces si se dirigieran a los adolescentes obesos, especialmente a las adolescentes de raza negra.

Los expertos señalan que, de acuerdo con los hallazgos, existe una fuerte persistencia de OG desde la adolescencia hasta la adultez, que su incidencia de la OG es alta en la transición de la adolescencia a la edad adulta y que los adolescentes obesos tienen más probabilidades de evolucionar a la OG en la adultez. Esto destaca la necesidad de medidas de prevención primaria y secundaria en edades tempranas.

Como limitaciones del análisis presentado, los autores reconocen que sólo se evaluaron los posibles efectos del origen étnico y el sexo sobre la OG y que se necesitan más estudios que contemplen otros factores asociados (biológicos, culturales, sociales). En segundo lugar, que se usó como variable de interés el IMC, que resulta algo arbitrario y no contempla la incidencia de las complicaciones asociadas con la obesidad y el proceso del aumento ponderal. Por último, la cohorte analizada representa sólo la población escolar entre 1994-1995, seguida hasta su entrada en la edad adulta.

Los investigadores concluyen que los resultados del presente estudio indican alta incidencia de OG en el período de transición de la adolescencia a la adultez, con las consecuencias clínicas que esto conlleva; por ello, las medidas dirigidas a disminuir la aparición y progresión de la obesidad deben implementarse en edades tempranas de la vida.



www.siicsalud.com/dato/resiic.php/120785

7 - Comparación de Niveles de LDL y Elasticidad Arterial entre Sujetos con Síndrome Metabólico, con Disfunción Eréctil y sin Ella

Kanta-Häme Central Hospital, Hämeenlinna, Finlandia

International Journal of Clinical Practice
65(3):274-280, Mar 2011

La presencia de disfunción eréctil se asoció con alteración de la elasticidad de arterias mayores, independientemente de otros factores de riesgo. Este fenómeno parece ser un importante marcador de presencia de enfermedad vascular sistémica, por lo que ante él debería considerarse una intervención primaria agresiva.

La presencia de disfunción eréctil (DE) se asoció con alteración de la elasticidad de arterias mayores, independientemente de otros factores de riesgo. Este fenómeno parece ser un importante marcador de presencia de enfermedad vascular sistémica, por lo que ante él debería considerarse una intervención primaria agresiva.

Se supone que la DE generalmente se encuentra asociada con la presencia

de enfermedad coronaria subclínica y es un predictor de futuros eventos cardiocirculatorios. Se estima que los mecanismos que explican esta relación son la disfunción endotelial y el estrés oxidativo. Por estos motivos, hay quienes afirman que la DE es una de las primeras manifestaciones clínicas de enfermedad vascular aterosclerótica. La modificación del metabolismo oxidativo de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la pared arterial es una de las principales causas de la aterosclerosis. Además, la presencia de niveles incrementados de LDL oxidadas en sangre es un factor que correlaciona con enfermedad vascular subclínica. El estrés oxidativo genera disfunción del endotelio vascular, lo cual causa una disminución de la elasticidad de las arterias. La pérdida de elasticidad vascular se asocia con enfermedad cardiocirculatoria y es considerada un factor predictor independiente de mortalidad cardiovascular. El síndrome metabólico representa un factor de riesgo para la adquisición de enfermedad cardiovascular. Este consiste en la aparición de varias anomalías metabólicas de carácter leve, entre las que se encuentran obesidad abdominal, hiperlipidemia, hipertensión arterial, e intolerancia a la glucosa. En los últimos tiempos, con el incremento sostenido de la incidencia de obesidad, también se ha registrado un aumento en la incidencia de este síndrome, junto con otras enfermedades de asociación frecuente. Por lo tanto, actualmente se está prestando especial interés en la implementación de nuevos métodos clínicos de detección precoz de pacientes con afección cardiovascular subclínica para su mejor atención. Se encontró que los individuos con síndrome metabólico presentan niveles elevados de LDL oxidadas, así como una mayor incidencia de pérdida de la elasticidad arterial.

Métodos

En este trabajo se realizó un análisis en sujetos con síndrome metabólico con la finalidad de determinar la situación de hombres con DE y sin ella. Se estudió la posibilidad de utilizar la DE como un marcador de enfermedad aterosclerótica subyacente. Fueron reclutados 70 individuos que presentaban síndrome metabólico, con edades que oscilaban entre 35 y 60 años. Cada participante completó el cuestionario *International Index of Erectile Function*. Se consideró presencia de DE ante una suma del puntaje de las respuestas 1 a 5 y 15 inferior a 25. Además, se llevó a cabo un examen de laboratorio con técnica de ELISA para determinar el nivel de LDL oxidadas en sangre. Se valoró el estado de elasticidad arterial mediante un medidor no invasivo del tono arterial.

Resultados y discusión

Se encontró que el índice de elasticidad arterial resultó menor en el grupo de individuos que padecían DE en comparación con los pacientes sin DE, 15 ± 3.2 ml/mm Hg x 10 y 18 ± 3.7 ml/mm Hg x 10, respectivamente.

La presencia de DE se asoció con alteración del estado de las arterias

mayores, independientemente de otros factores de riesgo tradicionales. Sin embargo, este subgrupo presentó un riesgo de mortalidad cardiovascular menor del 5% para un plazo de 10 años. En cuanto al estado de las arterias de pequeño calibre, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

La DE parece ser un verdadero marcador de enfermedad vascular sistémica, incluso en su estado subclínico. Se sugiere un tratamiento preventivo inmediato para aquellos sujetos con síndrome metabólico que presenten signos de DE de causa vascular.



www.siicsalud.com/dato/insic.php/121547

8 - Seguimiento a Largo Plazo de un Grupo de Pacientes con Síndrome de Intestino Irritable Posinfección

McMaster University, Hamilton, Canadá

Gut 59(5):605-611, May 2010

La gastroenteritis aguda puede ser causante de síndrome de intestino irritable que puede persistir hasta 8 años después del episodio inicial. Las características del hospedero y del episodio agudo pueden predecir el pronóstico a largo plazo.

La gastroenteritis aguda puede provocar síndrome de intestino irritable (SII) capaz de persistir hasta 8 años después del episodio inicial. Las características del hospedero y del episodio agudo pueden predecir el pronóstico a largo plazo.

El SII posterior a una infección es una complicación frecuente de la gastroenteritis aguda. Entre el 5% y el 30% de las personas que padecen disentería permanecen con síntomas propios de SII a pesar de la resolución del cuadro inicial. El mecanismo causal de este fenómeno que altera el funcionamiento intestinal no se ha podido dilucidar aún. Algunos autores sugieren que los fenómenos relacionados con esta entidad son la inflamación crónica, el incremento de la permeabilidad epitelial y la alteración de la función neuromuscular. El impacto socioeconómico que tiene el SII es acumulativo y termina siendo significativo para la calidad de vida. Existe escasa información acerca de la evolución natural a largo plazo de este cuadro; la mayoría de los estudios referidos al tema han analizado muestras pequeñas y tuvieron un tiempo de seguimiento corto. En 4 estudios de cohorte en los que se analizó la evolución de los pacientes hasta 2 años después de la presentación de la disentería se encontró que la recuperación tardaba entre 3 y 6 años. El *Walkerton Health Study* se llevó a cabo con el fin de efectuar el seguimiento de un grupo de individuos que padeció gastroenteritis aguda causada por una bacteria presente en el agua en el mes de mayo de 2000. Esta cohorte permitió un análisis sin precedentes de la evolución natural del SII posterior a una infección. En este trabajo se exponen los resultados de ese estudio, luego de 8 años de seguimiento.

Métodos

Los pacientes que sufrieron la infección intestinal fueron invitados a realizar un control anual. Para esta investigación se analizaron los datos de aquellos individuos que no contaban con antecedentes de afección gastrointestinal. Se completó un cuestionario para medir la gravedad del cuadro y para realizar una clasificación de los subtipos de enfermedad intestinal.

Resultados y discusión

Se indagaron los datos de 2 451 pacientes que continuaron asistiendo a control médico luego de 8 años de evolución, de los cuales sólo 742 pudieron ser incluidos en esta investigación. La prevalencia de SII entre estos individuos decreció en el lapso transcurrido desde los 2 años posteriores a la infección en relación con la evolución a 8 años; el porcentaje de afectados fue 28.3% y 15.4%, respectivamente.

Sin embargo, la tasa de individuos con SII fue superior entre los pacientes que presentaron gastroenteritis aguda al ser comparados con un grupo control; el *odds ratio* fue de 3.12 veces.

Entre los factores de riesgo se encontraron: sexo femenino, menor edad, antecedentes de depresión y fiebre y pérdida de peso durante la enfermedad aguda. Entre los subtipos de SII, el más frecuentemente observado fue el no clasificado (47.5%), seguido por el SII con diarrea (41.8%) y el SII con constipación (10.7%). Sin embargo, los distintos subtipos no se mantuvieron estables a lo largo de los años. Este fenómeno demuestra la dificultad que representa el sistema de clasificación de acuerdo con los síntomas de los pacientes, los cuales pueden ser confusos e inespecíficos. Tal vez se requiera un análisis centrado en la fisiopatología de la enfermedad.

Conclusión

Los resultados confirman la fuerte asociación existente entre la disentería aguda bacteriana y la adquisición de SII. Si bien el pronóstico de esta entidad es benigno, existen ciertas características que predisponen a la persistencia de síntomas crónicos. Es importante detectar a los pacientes de mayor riesgo para realizar una intervención más apropiada.



www.siicsalud.com/dato/insic.php/121787

9 - Asociación entre Factores Socioeconómicos y Tasa de Supervivencia en Pacientes con Melanoma Cutáneo

Riuniti Hospital, Bérgamo, Italia

Mayo Clinic Proceedings 86(2):113-119, Feb 2011

En los individuos con melanoma en estadios precoces, el bajo nivel socioeconómico parece relacionarse con un mayor índice de Breslow y con un peor pronóstico clínico.

Se comprobó que en pacientes con melanoma primario en estadios 1 y 2, la presencia de un nivel socioeconómico bajo se asocia con mayor espesor del tejido

tumoral y con un peor pronóstico en cuanto a las variables clínicas estudiadas.

La incidencia de melanoma cutáneo primario ha ido incrementándose en forma sostenida durante las últimas décadas en la población de origen caucásico. Sin embargo, la tasa de mortalidad por esta afección ha disminuido en comparación con los últimos 20 años. Esta relación inversa entre incidencia y mortalidad tal vez se deba a la detección precoz de la enfermedad, con lo cual se observan procesos tumorales de menor espesor al momento del diagnóstico. La toma de conciencia de la población para el control de la presencia de máculas cutáneas ha permitido este cambio favorable en la detección precoz.

Investigaciones previas han comprobado la utilidad del índice de Breslow, el cual expresa el grosor del proceso tumoral, para predecir la supervivencia general y libre de comorbilidades. A su vez, se ha encontrado que el nivel socioeconómico de un individuo se asocia con la detección temprana de otros tipos de afecciones oncológicas, entre ellas los cánceres de colon, de mama y de próstata. En investigaciones anteriores se observó que los pacientes con afección oncológica presentan un mayor riesgo de mortalidad, en relación inversa con su nivel socioeconómico. En general, los estudios que analizan los distintos factores vinculados con la carga que representa el melanoma primario se basan en registros clínicos. Estas fuentes de información suelen ser limitadas, cuentan en mayor medida con información demográfica básica, sin considerar el nivel educativo, la situación laboral o el contexto familiar del individuo. Estas carencias de información son resueltas mediante la implementación de técnicas de información basada en el área habitacional, infiriendo las características socioeconómicas del paciente de acuerdo con su lugar de residencia. En un estudio reciente se sostuvo que los pacientes con melanoma primario fallecen generalmente a causa de su enfermedad. Sin embargo, sus autores no consideraron variables específicas acerca de las características del tumor; además, obtuvieron datos demográficos mediante estimación de acuerdo con el área de residencia.

Métodos y resultados

En el hospital de Bérgamo, Italia, se realizó una recolección prospectiva de datos en pacientes con melanoma teniendo en cuenta la situación social, las variables patológicas y las variables demográficas. Estos pacientes recibían tratamiento en esa institución por medio de un equipo interdisciplinario. En este estudio se describen los resultados de esta experiencia.

Fueron incluidos en total 1 443 pacientes, los cuales recibieron atención durante el período de 1998 a 2009. Se registraron datos sociodemográficos y se realizó una división de los participantes en tres categorías de acuerdo con las características de su nivel socioeconómico: bajo (empleados de tareas manuales, estudios hasta nivel primario), medio (empleados de tareas no manuales, nivel de estudios medio) y alto (profesionales, ejecutivos,

administradores, nivel de educación terciario).

Luego de realizar un análisis de regresión logística se observaron las siguientes correlaciones entre distintas variables con el índice de Breslow: sexo (mujeres vs. hombres: *odds ratio* [OR] = 1.37), nivel socioeconómico (bajo contra elevado: OR = 1.27), edad (más de 60 años vs. 60 años o menos: OR = 1.35) y contexto familiar (vivir solo contra vivir acompañado: OR = 1.37). Comparando aquellos individuos de nivel socioeconómico alto con los de nivel bajo, se observó que el riesgo de mortalidad a causa de la enfermedad oncológica era 7 veces mayor en el segundo grupo cuando se trataba de sujetos que vivían solos, y 2 veces mayor en las personas que vivían acompañados de otros parientes.

Conclusión

Estos descubrimientos deberían aplicarse en la práctica diaria en relación con la prevención de la morbilidad/mortalidad de pacientes con melanoma primario, teniendo en cuenta las diferencias socioeconómicas y demográficas entre los distintos individuos.



www.siicsalud.com/dato/insic.php/123193

10 - Investigan las Principales Causas de Pancitopenia

JJM Medical College, Davangere, India

Journal of Laboratory Physicians 3(1):15-20, Ene 2011

Aproximadamente tres de cada cuatro sujetos que se presentan con pancitopenia padecen anemia megaloblástica.

La pancitopenia es un trastorno en el cual los principales elementos formes de la sangre (los glóbulos rojos, los glóbulos blancos y las plaquetas) se encuentran disminuidos. No es una enfermedad en sí, sino una tríada de hallazgos que puede presentarse en diversos procesos que afectan la médula ósea en forma primaria o secundaria. Algunas de las manifestaciones clínicas de la pancitopenia incluyen las hemorragias difíciles de controlar, la aparición de fiebre que no cede por tiempo prolongado, la palidez de piel y mucosas y la sensación de falta de aire o disnea.

Métodos y resultados

En este estudio, los autores quisieron evaluar las principales causas de pancitopenia y correlacionarlas con las características del aspirado de médula ósea.

Se diseñó un ensayo prospectivo en el que se incluyeron pacientes de ambos sexos y de todas las edades. Los criterios de inclusión fueron la presencia de las tres condiciones siguientes: hemoglobina < 9 g/dl, recuento total de glóbulos

Información adicional en www.siicsalud.com:
 autores, instituciones participantes, especialidades, palabras clave, agradecimientos, conflictos de interés, etc.

blancos < 4 000/μl y recuento de plaquetas < 100 000/μl. Se excluyeron los sujetos que se encontraban realizando quimioterapia mielotóxica. Luego del consentimiento informado, se procedió a la toma de muestras de aspirado de médula ósea en los casos en los que era necesario.

En total se estudiaron 104 pacientes que presentaban pancitopenia, 57 varones y 47 mujeres, con una edad promedio de 41 años. Entre ellos, hubo 31 casos pediátricos (de entre 2 y 18 años), 13 niños y 18 niñas. Las citopenias se observaron con mayor frecuencia en los hombres que en las mujeres (54.81% versus 45.19%, respectivamente), con una relación de hombres:mujeres igual a 1.2:1.

El síntoma más frecuente fue la debilidad generalizada (100%), seguida por la disnea (43.26%) y la fiebre (38.46%). El hallazgo físico más común fue la palidez (100%), seguido por la esplenomegalia (35.57%) y la hepatomegalia (26.92%). Se observó leucopenia y trombocitopenia en todos los casos. La leucopenia fue una causa poco frecuente de consulta, si bien puede convertirse en el principal factor que pone en riesgo la vida del paciente.

La principal causa de pancitopenia fue la anemia megaloblástica, detectada en un 74.04% de los casos. Le siguió a la anemia aplásica (18.26%). Hubo cuatro casos de leucemia subleucémica (3.85%), dos casos de malaria (1.93%), uno de mieloma múltiple (0.96%) y uno de enfermedad de Niemann-Pick (0.96%).

Se encontraron neutrófilos hipersegmentados en el 51.35% de los participantes adultos. Por otro lado, entre los pacientes pediátricos, la anemia megaloblástica también fue la principal causa de pancitopenia, e igualmente seguida por la anemia aplásica.

Las causas de pancitopenia fueron tratables en el 70% de los casos, que lograron una restitución *ad integrum*. El 20% de los pacientes fallecieron debido a infecciones asociadas con la leucopenia.

Discusión y conclusiones

La pancitopenia es un trastorno que debe presumirse en los pacientes que se presentan con anemia inexplicable, fiebre prolongada y tendencia al sangrado. La pancitopenia grave se relaciona de manera significativa con las repercusiones clínicas y puede ser utilizada como un marcador pronóstico. Inicialmente deben realizarse estudios hematológicos detallados, junto con la punción aspiración de médula ósea, lo cual permitirá diagnosticar o descartar las posibles causas de esta alteración. Si bien el estudio de la médula ósea no es usual para el diagnóstico de anemia megaloblástica, los autores recomiendan realizarlo cuando el diagnóstico no es claro o cuando el paciente necesita un tratamiento urgente y no se dispone de análisis hematológicos

específicos, como la determinación de los niveles plasmáticos de ácido fólico y vitamina B₁₂.



www.siicsalud.com/dato/insiic.php/124306

11 - Evalúan la Eficacia de una Vacuna contra Citomegalovirus en Pacientes Trasplantados

University College London Medical School, Londres, Reino Unido

Lancet 377(9773):1256-1263, Abr 2011

La administración de una vacuna basada en la glucoproteína B del citomegalovirus podría constituir una herramienta importante en la prevención de la infección en pacientes trasplantados, que debe confirmarse en futuras investigaciones.

Se postula que las vacunas contra citomegalovirus (CMV) elaboradas con la glucoproteína B de este agente viral podrían resultar de utilidad en los pacientes trasplantados.

El CMV se considera un patógeno de gran importancia entre los pacientes receptores de trasplante y en las mujeres en edad fértil. En consecuencia, la creación de una vacuna se define como prioritaria para estos grupos de pacientes. Las formas graves de esta afección (hepatitis, neumonitis, gastroenteritis, retinitis) se vinculan con una mayor predisposición al rechazo del trasplante.

Entre las estrategias elaboradas para el control y la prevención de la infección diseminada, se destaca la administración profiláctica de antivirales, como el ganciclovir, así como el inicio temprano de un tratamiento ante la detección de carga viral positiva durante los controles efectuados en los enfermos trasplantados.

Se ha señalado que, si bien la carga viral guarda correlación con la aparición de compromiso de órganos blanco, la cantidad de copias circulantes podría modularse por acción de la inmunidad natural preexistente.

Métodos

En este contexto, los expertos presentaron los resultados de un ensayo clínico de fase II, de diseño aleatorizado y controlado con placebo, en el cual se investigó la inducción de inmunidad por medio de la aplicación de una vacuna elaborada con la glucoproteína B de CMV en sujetos en lista de espera para un trasplante renal o hepático.

Se planificó la participación de un total de 140 individuos, de los cuales la mitad tenían serología positiva para CMV y los 70 restantes presentaban títulos de anticuerpos negativos.

Los enfermos se dividieron de modo aleatorio para recibir ya sea un esquema de tres dosis de vacuna contra la glucoproteína B con un adyuvante (MF59) o bien placebo. Las aplicaciones se efectuaron al comienzo del estudio, al mes y a los 6 meses de la primera dosis. Se definieron como criterios principales de valoración la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna. Se efectuó

el análisis estadístico bajo un modelo por intención de tratar, dado que si un participante era trasplantado durante el protocolo, se interrumpía el esquema de vacunación. En estos casos se llevó a cabo la obtención seriada de muestras de laboratorio para la cuantificación de la carga viral para CMV por medio de técnicas de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real. En presencia de al menos 3 000 copias/ml, se indicó terapia con ganciclovir hasta la negativización de la carga viral.

Resultados y discusión

Los análisis finales se concretaron en 67 individuos que fueron vacunados y en 73 sujetos que recibieron placebo. De acuerdo con los expertos, la inmunización con esta vacuna se asoció con un incremento significativo de la media geométrica de los títulos de anticuerpos contra la glucoproteína B del CMV tanto en los individuos seronegativos como en los enfermos seropositivos ($p < 0.0001$ para ambas comparaciones).

Agregan que se verificó una correlación negativa entre los títulos de anticuerpos y la duración de la viremia en aquellos pacientes con carga viral positiva posterior al trasplante, mientras que se confirmó una disminución de significación estadística en la duración de la viremia y la extensión del tratamiento con ganciclovir en aquellos individuos seronegativos que recibieron un injerto de donantes con serología positiva.

La viremia se ha definido como un requisito necesario para la aparición de enfermedad diseminada por CMV. Por lo tanto, la posibilidad de evitar la circulación del virus podría asociarse con una adecuada prevención del compromiso de órganos blanco.

En un ensayo previo, se describió que la profilaxis con inmunoglobulinas podría reducir la tasa de formas graves de infección. La estimulación de la respuesta de anticuerpos se considera otra alternativa de interés, en especial en pacientes con riesgo de reactivación de la enfermedad.

En este contexto, la administración de esta vacuna basada en la glucoproteína B del CMV podría constituir una herramienta importante en la prevención de la infección que debe confirmarse en futuras investigaciones.



www.siicsalud.com/dato/insiic.php/122759

Información adicional en www.siicsalud.com:
autores, instituciones
participantes, especialidades,
palabras clave, agradecimientos,
conflictos de interés, etc.

Contacto directo con autores distinguidos

Los lectores de *Clinica Médica* pueden establecer contacto directo con los autores de la sección *Artículos Distinguidos* 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 (☎) o fax (☎).

<p>A - Impacto de la Hiperinsulinemia sobre la Función del Ventrículo Izquierdo en Sujetos Hipertensos</p>	<p>•Dr. E. G. Cardona-Muñoz. Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara, 44320, Guadalajara, México @ ☎ ☎</p>
<p>B - Continúa la Epidemia de Tuberculosis Asociada con el Sida</p>	<p>•Dr. H. A. Metta. Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina @ ☎ ☎</p>
<p>C - Empleo de Antidepresivos en Pacientes con Depresión Bipolar: Actualización</p>	<p>•Dr. V. Salvi. University of Turin, Department of Neuroscience, Mood and Anxiety Disorders Unit, Turin, Italia @ ☎ ☎</p>
<p>D - Meningioma Maligno Ectópico Primario del Pulmón y del Mediastino Posterior</p>	<p>•Dr. Z. Li. Sun Yat-sen University, First Affiliated Hospital, Department of Pathology, 510080, Guangzhou, China @ ☎ ☎</p>
<p>E - Efectos de la Vitamina E en el Proceso de Hemostasis de Individuos Sanos</p>	<p>•Dra. M. Villarroel Dorrego. Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela @</p>
<p>F - Evolución de Residuos de Fungicidas durante la Elaboración de Cerveza</p>	<p>•Dr. S. Navarro. Departamento de Química Agrícola, Geología y Edafología, Facultad de Química, Universidad de Murcia, 30100, Murcia, España @</p>
<p>Artículos originales recientemente publicados por SIIC que abordan temáticas afines a los publicados en esta edición de <i>Trabajos Distinguidos</i>. Para acceder a sus resúmenes en castellano, <i>abstracts</i> y textos completos (en castellano e inglés) diríjase a Buceador SIIC <www.siicsalud.com/buceador/> de SIIC <i>Data Bases</i>.</p>	
<p>Resistência à Insulina e Hipertensão Arterial</p>	<p>•Dra. N.K. Da Costa Lima. Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto Departamento de Clínica Médica, 14048-900, San Pablo, Brasil @ ☎ ☎</p>
<p>Describen los Efectos de la Metformina sobre la Función Cardíaca Evaluada por Ecocardiografía Doppler</p>	<p>•Dra. C. Andersson. Gentofte University Hospital, Department of Cardiology, Niels Andersens Vej 65, DK 2900 Hellerup, Gentofte, Dinamarca @</p>
<p>Tuberculosis Extensamente Resistente en la Argentina. Nuestra Experiencia</p>	<p>•Dr. E. Abbate, Instituto de Tisiopneumología Prof. Dr. R. Vaccarezza, 1281, Buenos Aires, Argentina @ ☎ ☎</p>
<p>El Subsidio Económico al Enfermo con Tuberculosis Incrementa la Tasa de Curación</p>	<p>•Dra. M.C. Chirico, Hospital Dr. Antonio A. Cetrángolo, 1602, Florida, Argentina @ ☎ ☎</p>
<p>Tuberculosis Simulando un Síndrome SAPHO</p>	<p>•Prof. Dr. U. Wollina. Academic Teaching Hospital Dresden-Friedrichstadt, Department of Dermatology and Allergology, Friedrichstrasse 41, 01067 Dresden, Alemania @</p>
<p>Los Efectos Adversos de un Lote de Heparina Contaminada sobre la Salud de los Pacientes</p>	<p>•Dr. PR Patel, Centers for Disease Control and Prevention, GA 30333, Atlanta, EE.UU. @ ☎ ☎</p>
<p>Revisión Acerca del Enfoque de los Tumores Neuroendocrinos Bien Diferenciados</p>	<p>•Dra. D. Reidy-Lagunes, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, NY 10065, Nueva York, EE.UU. @ ☎ ☎</p>
<p>Linfomas Primarios de la Parótida en Pacientes con Infección por VIH. Presentación de Tres Casos y Revisión de la Literatura</p>	<p>•Dra. MF. Villafañe, Colpayo 55 6° 19, 1405, Buenos Aires, Argentina @ ☎</p>
<p>Trombosis venosa profunda bilateral extensa asociada con tuberculosis</p>	<p>•Dr. S. Sarkar, Uttarayan Apartment, 466 S. K. B. Sarani, Kolkata-700030, India @ ☎</p>
<p>Proponen Normativas para la Selección y el Uso de Protección Respiratoria en las Tareas con Agroquímicos</p>	<p>•Dr. S. Sarkar, Ministerio de Industria, Agricultura y Ganadería, Laboratorio de Sanidad Vegetal, Gaiman, Chubut, Argentina @</p>
<p>Medidas Adecuadas para la Prevención de las Enfermedades Asociadas con el Uso de Pesticidas</p>	<p>•Dr. G. Feola, University of Zurich, Unit for Social and Industrial Ecology, Department of Geography, Zurich, Suiza @</p>

Autoevaluaciones de lectura

Por cada artículo distinguido e informe seleccionado extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas Correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

Artículos distinguidos	
Enunciado	Seleccione sus opciones
A ¿Qué efectos tiene la hiperinsulinemia en las mujeres hipertensas no diabéticas?	A) Aumenta la masa ventricular. B) Deteriora la función diastólica del ventrículo izquierdo. C) Ambos efectos. D) Ningún efecto.
B En pacientes VIH positivos coinfectados por tuberculosis, ¿cuál de los siguientes órganos es el más afectado?	A) Riñón. B) Bazo. C) Músculo. D) Piel.
C ¿Cuál de estas situaciones se asocia con un mayor riesgo de viraje maniaco en los sujetos con enfermedad bipolar que reciben antidepresivos?	A) En ausencia de síntomas hipomaniacos. B) El uso de antidepresivos tricíclicos. C) Cuando se prescribe de forma simultánea un estabilizador del estado de ánimo. D) Todas son correctas.
D ¿Cuáles de los siguientes marcadores son específicos para el meningioma?	A) Calretinina y vimentina. B) CD 117 y CD 99. C) Bcl-2 y EMA. D) Proteína S-100 y EMA.
E ¿Qué mecanismo parece involucrado en los efectos de la vitamina E sobre la homeostasis en individuos sanos?	A) La inhibición de la vía intrínseca de la coagulación. B) La inhibición de la vía extrínseca de la coagulación. C) La interferencia con la plasmina. D) Todas son correctas.
F ¿Qué factores pueden ser determinantes de la presencia de restos de productos fitosanitarios en la cosecha de cebada?	A) El tipo de fungicida empleado. B) La fórmula y la dosis del fitosanitario utilizado. C) El tiempo transcurrido entre la aplicación y la recolección. D) Todas son correctas.
Informes seleccionados	
1 ¿Cuál de estos mecanismos parece explicar la patogenia de las infecciones ocultas por el virus de la hepatitis B?	A) La integración del ADN viral a las células del hospedero. B) La infección de las células mononucleares periféricas. C) Las posibles mutaciones en el genoma viral. D) Todas son correctas.
2 Según las estadísticas, ¿en qué proporción se incrementa el riesgo de amputación en caso de padecer alteraciones en el pie?	A) 10 veces. B) 15 a 20 veces. C) 25 a 40 veces. D) No se asocia con un incremento en el riesgo.
3 ¿Qué porcentaje de pacientes con osteoperiostitis por pian presenta dolor como uno de los síntomas principales?	A) Menos del 25%. B) Cerca del 50%. C) No menos del 75%. D) El 100%.
4 ¿Qué enfermedad neurológica se asoció con la vacuna contra la influenza porcina aplicada entre 1976 y 1977?	A) Esclerosis múltiple. B) Síndrome de Guillain-Barré. C) Esclerosis lateral amiotrófica. D) Enfermedad de Parkinson.
5 ¿Cuál es la probabilidad relativa de adquirir asma infantil en caso de presentar exposición a un grado de violencia social elevado?	A) 8.4. B) 5.4. C) 1.6. D) 0.4.
6 ¿Cuál de los siguientes grupos presentan mayor incidencia de obesidad grave en la edad adulta?	A) Los hombres de raza blanca. B) Las mujeres de raza negra. C) Los hombres hispanos. D) Las mujeres de origen asiático.
7 ¿Cuáles fueron las arterias que presentaron disminución de la elasticidad en sujetos con disfunción eréctil (DE)?	A) Arterias mayores. B) Arterias menores. C) Arterias coronarias. D) Arterias mayores y menores.
8 ¿Cuál es el subtipo de síndrome de intestino irritable más frecuente después de una infección intestinal?	A) Con predominio de constipación. B) Con predominio de diarrea. C) Las formas indefinidas. D) La prevalencia es similar para todas.
9 ¿Cuál de estas variables sociales o demográficas se relaciona con un peor pronóstico en pacientes con melanoma?	A) El grupo étnico. B) El nivel socioeconómico bajo. C) El grupo etario. D) Todas son correctas.
10 ¿Cuál de las siguientes es una posible manifestación inicial de la pancitopenia?	A) Disnea. B) Hemorragias. C) Fiebre prolongada. D) Todas son correctas.
11 ¿Qué formas clínicas de la infección por citomegalovirus podrían predisponer al rechazo en los pacientes receptores de trasplante?	A) La retinitis. B) La neumonitis. C) La hepatitis. D) Todas son correctas.

Respuestas correctas

Respuesta	Fundamento
A	En las mujeres hipertensas no diabéticas, la hiperinsulinemia aumenta significativamente la masa ventricular y deteriora la función diastólica del ventrículo izquierdo.
B	Ante el deterioro progresivo de la subpoblación de linfocitos T CD4+, es frecuente el compromiso del sistema nervioso, hueso, piel, y la invasión de la médula ósea.
C	El uso de antidepresivos tricíclicos, presente, entre otras situaciones, cuando se emplean antidepresivos tricíclicos.
D	El riesgo de viraje maniaco asociado con su empleo está presente, entre otras situaciones, cuando se emplean antidepresivos tricíclicos.
A	Proteína S-100 y EMA. La proteína S-100, la EMA y el CD 34 se marcan en forma fuertemente positiva en los estudios de inmunohistoquímica realizados en los meningiomas, los cuales son negativos para Bcl-2, calretinina, CD117 y CD99.
E	La inhibición del consumo diario de suplementos de vitamina E parecería aumentar el tiempo de hemorragia en las personas al inhibir la vía intrínseca de la coagulación y al impedir la agregación plaquetaria.
F	Todas son correctas. Los fitosanitarios se encuentran en mayor o menor concentración dependiendo de factores diversos, tales como el tipo de producto empleado, la formulación utilizada y la dosis de tratamiento, el tiempo transcurrido entre la aplicación del producto y la recolección, el plazo de seguridad del producto empleado o el efecto de los factores climáticos.
Informes seleccionados	
1	Todas son correctas. Entre los mecanismos involucrados con esta forma de infección se reconoce a la integración del ADN viral a las células del hospedero, las alteraciones de la respuesta inmune y la presencia de mutaciones en el genoma viral.
2	15 a 20 veces. La patogenia del pie es la causa de consulta más frecuente entre individuos con diabetes. Su presencia incrementa el riesgo de amputación entre 15 y 20 veces.
3	El 100%. Las manifestaciones clínicas incluyen el dolor en la totalidad de los pacientes de las casuísticas disponibles. Otras manifestaciones de elevada prevalencia son la inflamación de los tejidos blandos y la elevación del nivel de fosfatasa alcalina.
4	Síndrome de Guillain-Barré. Durante la vacunación contra la fiebre porcina de 1976 y 1977 se registraron muchos casos de síndrome de Guillain-Barré, por lo cual la relación entre la vacuna y dicha enfermedad.
5	1.6. La probabilidad de adquirir asma infantil se incrementa ante la presencia de violencia social de grado elevado (OR 1.6) y de grado moderado (OR 1.56), en relación con un grado de exposición leve.
6	Las mujeres de raza negra. La incidencia de obesidad grave es mayor en las mujeres que en los hombres y, entre ellas, es mayor en las de raza negra.
7	Arterias mayores. El índice de elasticidad arterial resultó menor en el grupo de individuos con DE que en los pacientes sin DE. La presencia de DE se asoció con alteración del estado de las arterias mayores, independientemente de otros factores de riesgo tradicionales.
8	Indefinidas. Entre los subtipos de síndrome de intestino irritable es posinfecioso, el más frecuentemente observado es el indefinido (47.5%), seguido por las formas con predominio de diarrea y constipación.
9	El nivel socioeconómico bajo. En pacientes con melanoma primario en estadios tempranos, un nivel socioeconómico bajo se asocia con mayor grosor del tejido tumoral y con peor pronóstico.
10	Todas son correctas. Algunas de las manifestaciones clínicas de la pancitopenia incluyen hemorragias, fiebre prolongada, palidez y disnea.
11	Todas son correctas. Las formas graves de esta infección (hepatitis, neumonitis, gastroenteritis, retinitis) se vinculan con una mayor predisposición al rechazo del trasplante.