CUADERNOS DEL HOSPITAL DE CLINICAS

ORGANO OFICIAL DE LA FACULTAD DE MEDICINA

Volúmen 48, N° 2 - 2003 • ISSN - 1562-6776

La Paz - Bolivia

Cuadernos del Hospital de Clínicas es una publicación semestral, dependiente de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés

Director Honorario Vitalicio: Jorge Ergueta Collao
Directora: Dra. Roxana de La Vega de Gutiérrez
Editor: Ac. Dr. Eduardo Mazzi Gonzáles de Prada

COMITE EDITORIAL

Ac. Dr. Eduardo Aranda Torrelio
Dr. Delfo Carballo Montensinos
Dr. Oscal Vera Carrasco
Dr. Daniel Elio Calvo Orozco
Dra. Pilar Navia
Dr. Miguel Andrés Inchauste Rioja
Dr. Oscar Lanza Van Den Bergh
Dr. Gonzalo Mancilla Canelas
Lic. María Eugenia Mendoza
Lic. Carmen Abela

La Revista "Cuadernos", se ha constituido en un órgano de publicación de artículos relacionados con las actividades de la Facultad de Medicina.

EDITORES CORRESPONDIENTES
Dr. Carlos Manterola - Chile
Dr. Antonio José Ledo Alves de Cunha - Brasil

FORMATOS PARA LILACS Y SCIELO
Lic. Marylin Sánchez

Esta revista está indexada en la base de datos: LILACS:
http://www.bireme.br.br/bvs/P/pdb.htm
Y en forma total o parcial puede ser encontrada en:
http://www.umsalud. edu.bo
htt://www.sicelo.org.bo
htt://www.bvs.org.bo

Los editores de la revista no se reponsabilizan de las opiniones emitidas por los autores.

Artículos, correspondencia y cartas al Editor deberán ser enviados en dos ejemplares, impreso y disquete a: **Editor de "Cuadernos" del Hospital de Clínicas.**
Dr. Ac. Eduardo Mazzi Gonzáles de Prada
Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uria"
Telfs.: 2245076 - 2246151
E-mail: doctormazzi@yahoo.com
La Paz - Bolivia

Esta revista puede encontrarse en formato electrónico en la página web: www.scielo.org. bo, donde se puede acceder a todos los artículos completos en formatos html o pdf.

Los artículos que se envien para publicación en esta revista pueden ser:

- Trabajos Originales de investigación
- Actualizaciones
- Casos clínicos
- Cartas al editor

Para detalles y recomendaciones concernientes a la preparación de artículos, véase el "Reglamento de Publicaciones", que aparece en esta edición.

La Revista "Cuadernos", acogerá favorablemente aquellos artículos que, al momento de presentarse para su publicación, incluyan un dictamen favorable del Comité de Etica para Investigaciones Humanas de la Facultad de Medicina. Dentro de un tiempo razonable, este dictamen se convertirá en obligatorio, en consonancia con los acuerdos.

Para contratos de publicidad de casas comerciales y otras afines a los objetivos de la revista, dirigirse a: Decanato de la facultad de Medicina, Av. Saavedra No. 2246, 2 piso, Teléfono 2229589

HONORABLE CONSEJO FACULTATIVO

- Dr. Ramiro Tapia S.
- Lic. Magdalena Arce Guzman
- Lic. Miriam Arce Guzman
- Dr. Huascar Pacheco M.
- Dr. Hugo Galarza S.
- Dr. Omar Navia
- Dr. Yecid Andrade
- Dr. Jorge Fernández
- Dr. Fernando Dávalos
- Dr. Jorge Quinteros
- Dr. Luis Tamayo
- Dr. Edgar Cabrera
- Dr. Franck chacón B.
- Lic. Rosario López
- Biotec. Magaly Roa B.
- Lic. Ma. Eugenia Mendoza

- Univ. Hugo Almaraz
  Srio. CEFAC. MEDICA
- Univ. Gonzalo Blacut
  C.E. TEC. MEDICA
- Univ. Galo Cordero
  C.E. NUTRICION
- Univ. Edson Andrade
  C.E. MEDICINA
- Univ. Marco Rengel
  DEPTO. DE CIRUGIA
- Univ. Ariel Avendaño
  DEPTO. DE MEDICINA
- Univ. Verónica Velez
  DEPTO. MATERNO INFANTIL
- Univ. Julio César Alcócer
  DEPTO. DE PATOLOGIA
- Univ. Marco Riffo
  DEPTO. DE SALUD PUBLICA
- Univ. Javier Reguerín
  DEPTO. DE CIENCIAS FUNCIONAL
- Univ.Heidi Canelas
  DEPTO. DE CS. MORFOLOGICAS
- Univ. Rosario Lizarazu
  EST. DE BASE NUTRICION
- Univ. Humberto Zalazar
  EST. DE BASE TEC. MEDICA
- Univ. Nelsón Acuña
  EST. DE BASE DE MEDICINA

CONTENIDO

EDITORIAL 113

FACTOR DE RIESGO POBLACIONAL EN CANCER DE VESICULA BILIAR: EVALUACION BASADA EN EL ANALISIS DE HAPLOTIPO B DE DNA mt 115
Dra. Ximena Adelina Aguilar Mercado
Dr. Gonzalo Taboada López, Dra. Ana Rada Tarifa
Dra. María del Pilar Navia Bueno
Dr. German Arrieta

AUMENTO DE VOLUMEN DE LA GLÁNDULA TIROIDES EN MUJERES EMBARAZADAS DE LA CIUDAD DE LA PAZ: SIGNO DE DEFICIENCIA MODERADA DE YODO 125
Dr. Derek Barragán Bauer
Ramón De Urioste Bejarano

TRATAMIENTO CON LAGRIMAS ARTIFICIALES HIPOTONICAS EN PACIENTES CON OJO SECO. CLINICA DEL OJO, LA PAZ-BOLIVIA 129
Norah Karina Chavarria López
MSC, Fernando Murillo, Hector Mejia, Msc

EL USO DE CORTICOIDES ANTENATALES PARA DISMINUIR LA MORBI-MORTALIDAD EN RECIEN NACIDOS PRETERMINO CON MEMBRANA HIALINA 135
Prof. Dr. Manuel Diaz Villegas
MSC. Dra. Ma.del Pilar Navia B

MENINGITIS TUBERCULOSA EN MENORES DE 14 AÑOS VACUNADOS CON BCG. HOSPITAL DEL NIÑO "OVIDIO ALIAGA URIA". LA PAZ 145
Lourdes Del Pilar Pastor Sequeiros
Byanka Lorena Pozzo Salvatierra
Daniel Jorge Alejandro Rojas Rojas
Ac. Dr. Eduardo Mazzi Gonzales de Prada

ANTROPOMETRIA EN MENORES DE 5 AÑOS EN LA LOCALIDAD DE COROICO. LA PAZ 151
Gustavo Cuéllar Navarro
Juan Carlos Farfán Romero, Wilmer Gisberth Luna
Ivon Alejandra Crespo Terán
Jossy Fernández Chayra
Jessy Fernández Niño de Guzman
Ac. Dr. Eduardo Mazzi Gonzales de Prada

DAÑO HEMATOLOGICO PROVOCADO POR LA RADIACION EN EL PERSONAL PROFESIONAL QUE TRABAJA EN EL SERVICIO DE DIAGNOSTICO POR IMAGENES DEL HOSPITAL N° 1 DE LA CAJA NACIONAL DE SALUD 155
Dra. Lourdes Riveros Gonzáles
Dr. Pedro Artieda A.
MSC.Dra. Ma. del Pilar Navia B.
Dra. Vivian Jiménez F.

CONTENTS

EDITORIAL 113

POPULATION RISK FACTOR IN GALLBLADER CANCER: EVALUATION BASED IN THE ANALYSIS OF THE HAPLOTYPE B OF DNA mt 115
Dra. Ximena Adelina Aguilar Mercado
Dr. Gonzalo Taboada López, Dra. Ana Rada Tarifa
Dra. María del Pilar Navia Bueno
Dr. German Arrieta

INCREASE THYROID VOLUME IN PREGNANT WOMEN IN THE CITY OF LA PAZ: A SIGN OF MODERATE IODINE DEFICIENCY 125
Dr. Derek Barragán Bauer
Ramón De Urioste Bejarano

TREATMENT OF DRY EYES WITH HYPOTONIC ARTIFITIAL TEARS 129
CLINICA DEL OJO LA PAZ - BOLIVIA
Norah Karina Chavarria López MSC.
Dr. Fernando Murillo, Dr. Hector Mejia MsC

PRENATAL USE OF CORTICOIDS TO DECREASE THE MORBI-MORTALITY OF PREFERM NEW BORNS WITH R.D.S. 135
Prof. Dr. Manuel Diaz Villegas
MSC. Dra. Ma.del Pilar Navia B

TUBERCULOUS MENINGITIS IN CHILDREN UNDER 14 YEARS VACCINATED WITH B.C.G. 145
Lourdes Del Pilar Pastor Sequeiros
Byanka Lorena Pozzo Salvatierra
Daniel Jorge Alejandro Rojas Rojas
Ac. Dr. Eduardo Mazzi Gonzales de Prada

ANTHROPOMETRIC MEASUREMENTS IN CHILDREN UNDER 5 YEARS OF AGE 151
Gustavo Cuéllar Navarro
Juan Carlos Farfán Romero, Wilmer Gisberth Luna,
Ivon Alejandra Crespo Terán
Jossy Fernández Chayra
Jessy Fernández Niño de Guzman
Ac. Dr. Eduardo Mazzi Gonzales de Prada

IS THERE A WBC DECREASE IN THE IMAGING DIAGNOSIS SERVICE'S PERSONAL AT "HOSPITAL OBRERO Nº 1 - LA PAZ" AFTER EXPOSURE TO IONIZING RADIATION. 155
Dra. Lourdes Riveros Gonzáles
Dr. Pedro Artieda A.
MSC.Dra. Ma. del Pilar Navia B.
Dra. Vivian Jiménez F.

HEMOCROMATOSIS (PRESENTACIÓN DE DOS CASOS CLÍNICOS) Dr. Carlos Ibáñez Guzmán Dra. Vivian Jiménez Fernández	165	HEMOCHROMATOSIS Dr. Carlos Ibáñez Guzmán, Dra. Vivian Jiménez Fernández	165
VIRUS PAPILOMA HUMANO Y CANCER DE CERVIX: AVANCES EN LA PATOGENIA, DIAGNOSTICO Y PREVENCION. Julio Silvestre Fernández Dr. David Asturizaga Dr. Gonzalo Peredo Beltrán	169	HUMAN PAPILLOMA VIRUS AND CERVICAL CANCER Julio Silvestre Fernández Dr. David Asturizaga Dr. Gonzalo Peredo Beltrán	169
NORMAS PARA LAS BUENAS PRACTICAS DE PRESCRIPCION Dr. Oscar Vera Carrasco	181	PRESCRIPTIONS NORMS Dr. Oscar Vera Carrasco	181
MEDICINA BASADA EN EVIDENCIA Dra. María del Pilar Navia Dra. Pamela Serón Silva	193	EVIDENCE-BASED MEDICINE Dra. María del Pilar Navia Dra. Pamela Serón Silva	193
INDICE DE AUTORES	195	INDEX	195
INDICE TEMATICO	197	INDEX	197
REGLAMENTO DE PUBLICACIONES	199	PUBLICATION RULES	199

EDITORIAL

Tenemos el agrado de presentar el segundo número del volumen 48 del año 2003 de la Revista "Cuadernos del Hospital de Clínicas", órgano oficial de la Facultad de Medicina de la U.M.S.A., en el que se reúne la experiencia de los profesores y alumnos en diferentes trabajos de investigación, casos clínicos, actualizaciones, etc. La revista "Cuadernos" incrementa nuestro caudal de conocimientos con experiencias propias que benefician y enriquecen el saber médico de nuestra facultad de Medicina y del país, al mismo tiempo estimula a las futuras generaciones de médicos a seguir manteniendo la curiosidad por la investigación y constante estudio en la ciencia médica que al final repercute en una práctica médica de alto nivel y en una mejor atención de nuestra población.

Es importante mantener y continuar la investigación para aumentar nuestra experiencia con estudios propios que reflejan la realidad nacional y la concordancia o discordancia con estudios extranjeros, de esta manera el conocimiento nuestro y de otros, enriquece nuestro aprendizaje y así poder aplicar en forma correcta y científica una medicina de primer nivel. Es vital dar a conocer el esfuerzo y voluntad de nuestros investigadores en bien de la medicina nacional. Nuestra Facultad de Medicina debe seguir siendo líder en esta ardua empresa científica y de investigación médica, con la colaboración unánime de todos los docentes y estudiantes de la Facultad de Medicina lograremos todos nuestros objetivos.

Estamos complacidos de ver que muchos alumnos están participando junto a sus profesores en varios estudios de investigación, revisiones y otros estudios científicos, esperamos ver muchos más y estamos seguros que esta creciente participación, será un estímulo importante para que otros sigan un ejemplo digno de ser imitado. La investigación científica tiene que ir de la mano con el estudio médico, ayudando a nuestra formación académica como galenos para una mejor práctica profesional, enseñanza, aplicación y satisfacción personal. Sabemos que esta no es una tarea fácil, pero con un poco de iniciativa e imaginación es posible tomar el camino de la investigación que de iniciarse como estudiante se la seguirá practicando como profesional en forma continúa de ahí en más.

Creemos firmemente que cada país debe tener su bibliografía propia, puesto que refleja la realidad de cada uno de ellos y de esta manera no sólo tenemos que revisar la casuística extranjera, si no también la propia, y así, dar un impulso importante a la enseñanza e investigación de cada ciudad y país, y quién más que nuestra Facultad de Medicina, que se mantiene al frente de la educación médica en el país, sea la que tome siempre la iniciativa y mantenga el lugar de privilegio del que goza actualmente.

Comité Editorial

ARTICULO ORIGINAL

FACTOR DE RIESGO POBLACIONAL EN CANCER DE VESICULA BILIAR: EVALUACION BASADA EN EL ANALISIS DE HAPLOTIPO B DE DNA mt

POPULATION RISK FACTOR IN GALLBLADER CANCER: EVALUATION BASED IN THE ANALYSIS OF THE HAPLOTYPE B OF DNA mt

Dra. Ximena Adelina Aguilar Mercado*, Dr. Gonzalo Taboada López*, Dra. Ana Rada Tarifa*
Dra. María del Pilar Navia Bueno Dr. German Arrieta*****

RESUMEN

Pregunta de investigación

¿Estará relacionado al cáncer de vesícula biliar con el haplotipo B mitocondrial como factor poblacional, en sujetos de ambos sexos, habitantes de la ciudad de La Paz?

Objetivos

Determinar si el factor poblacional, es un factor genético de riesgo relacionado con cáncer de vesícula biliar (CAVB). Evaluar el comportamiento del haplotipo B en relación con el CAVB.

Diseño

Casos y controles.

Lugar

Instituto de Genética. Facultad de Medicina – UMSA.

Población

52 pacientes en total, divididos en dos grupos, de ambos sexos: casos 17 y controles 35, en ambos sexos y grupo etáreo diverso, siendo los casos pacientes con CAVB y controles pacientes con CCL.

Métodos

Se realizó la evaluación clínica, ecográfica y de anatomía patológica. Se analizó el DNA mt de linfocitos de sangre periférica mediante la técnica de la PCR. Se utilizó estadística descriptiva, test de significancia, t de student, chi^2, odds ratio y regresión logística.

Resultados

Se clasificó a la población en dos grupos fenotípicamente y genotípicamente mediante el haplotipo B, se compararon ambas clasificaciones los resultados fueron: 12 (23.8%) de los 52 (100%) individuos del estudio no coincidieron en la clasificación de aymará por los dos métodos con p >0.677. La asociación entre el grupo control y/o CAVB con el sexo fue significativa con un valor de p>0,41. Dentro de las variables la edad en el grupo control y el grupo de casos, fue diferente con un valor de p ~ 0,00. Al realizar la regresión logística para observar interacción entre CAVB y el Haplotipo B, controlado por sexo, edad, idioma materno, lugar de nacimiento, facie y dieta, observamos que no son modificadores, excepto la edad.

Conclusiones

El haplotipo B no esta asociado a la enfermedad, ni es modificado por ninguna otra variable del estudio, análisis que ha permitido verificar la ausencia de confundentes. Se encontró diferencia entre la clasificación poblacional aymará tanto en genotipo 23.52% y fenotipo 88.23%.

Palabras Clave

Cáncer de Vesícula Biliar. DNA mitocondrial. Factor de riesgo poblacional. PCR.

ABSTRACT

Research Question

Is there any relation between gallbladder cancer (GBCA) and the population risk factor (haplotype B), in inhabitants of both sexes in La Paz city?

Objectives

To determine if the haplotype B is a geneic factor of risk related to GBCA. To evaluate the behaviour of the haplotype B in connection with the GBCA.

Design

Cases and controls

Place

Genetic Instititute, School of Medicine. UMSA

Population

A total of 52 patients divided en two groups of both sexes: 17 cases with GBCA and 35 control cases with gallstones and chronic cholecystitis of different ages.

Methods

We undertook a clinical, ultrasound and pathological evaluation. The mt DNA of lymphocytes was analyzed, using the PCR tech-

* **Instituto de Genética, Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina, UMSA, Av. Saavedra No.2246. E mail.: agmerx@hotmail.com**

** **Epidemiología Clínica, INSAD Instituto de Investigaciones en Salud y Desarrollo, Facultad de Medicina, UMSA**

*** **Servicio de Cirugía del Hospital Obrero Nº 1.**

nique . The data was calculated applying descriptive statistics, significance test, student test, chi2 and logistical regression.

Results

The population risk was classified in two groups, according to the phenotype and genotype using the haplotype B. Comparison results were: 12 (23.8%) of the 52 (100%) individuals were different in the aymara classification by both methods with a p>0,677. The relation between the group control and the GBCA cases and sex was significant with a p>0,41. The age in both groups was different with a p value of 0,00. The logistical regression to observe the relation between GBCA and the haplotype controlled by sex, age, maternal language, facie, place of birth and diet, modified nothing but the age factor.

Conclusions

The haplotype B is neither associated to the disease nor is modified by any other variables in the study. The only difference it made was in the genotype (23,52%) and the phenotype (88.23%) classification.

INTRODUCCION

En La Paz, Bolivia, se destaca el cáncer de vesícula biliar (CAVB) por su alta incidencia. El año 1992, el CAVB representa el tercero en importancia en la población femenina y el cuarto en la población masculina[1-14], cifras que son importantes comparadas con otros países[12].

El CAVB es más frecuente en mujeres que en varones (2:1) el riesgo de desarrollar CAVB incrementa con la edad[1- 6, 13- 14, 19, 31, 61- 69]. Varios autores han relacionado esta neoplasia con factores poblacionales, entre los grupos poblacionales involucrados se encuentran: amerindios, méxico americanos, aymaras[1,2,3,5,52,53]. Actualmente el CAVB constituye un problema que concierne a la Salud Pública y atañe a la población local por su elevada incidencia. Entre otros factores de riesgo, tenemos a la litiasis crónica de vesícula biliar[1-5, 9,16,52-53].

El CAVB se caracteriza por su detección tardía, con una supervivencia de cinco años[54]. Es considerado poco frecuente en población caucásica,[1-,5,19,61-,69]. Entre los factores de riesgo se destaca las diferencias poblacionales respecto a su relación genética y características ambientales. No responde a radioterapia, ni a quimioterapia, sin embargo existen estudios moleculares realizados en Japón en 1994, Shuko y cols.[19] que reportaron las mutaciones del gen p53 en el CAVB[19,40], cuya presencia o ausencia, se utilizan como factor pronóstico en cuanto a la respuesta a tratamiento con quimioterapia y radioterapia [54].

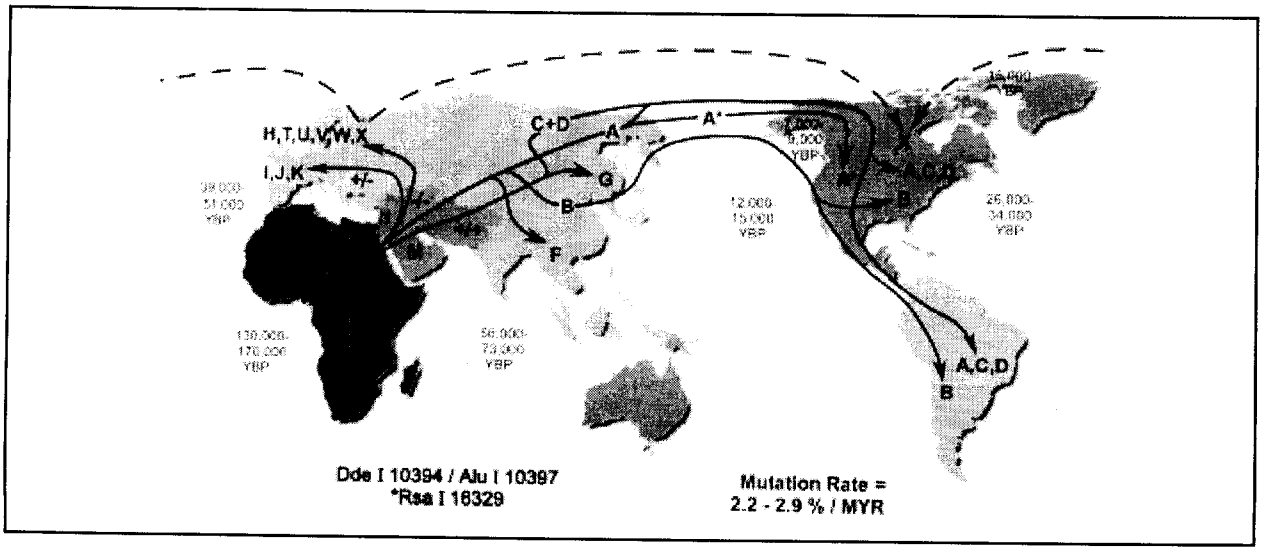
El crecimiento silente del CAVB debido a mecanismos de evasión de la respuesta inmune como: La inmuno-selección de células variantes, la modulación antigénica, los factores bloqueadores que inhiben la citotoxicidad y finalmente niveles de p53 normal o mutada (50%)[53]. La proteína normal es ignorada por el sistema inmune, probablemente por su baja expresión[37- 48].

HAPLOTIPO B mt Y SU RELACION CON LA POBLACION AYMARA

El patrón de prevalencia de esta enfermedad presenta una asociación geográfica con la distribución de los haplotipos fundadores que dieron origen al poblamiento americano Figura Nº 1.

FIGURA Nº 1

HAPLOTIPOS FUNDADORES



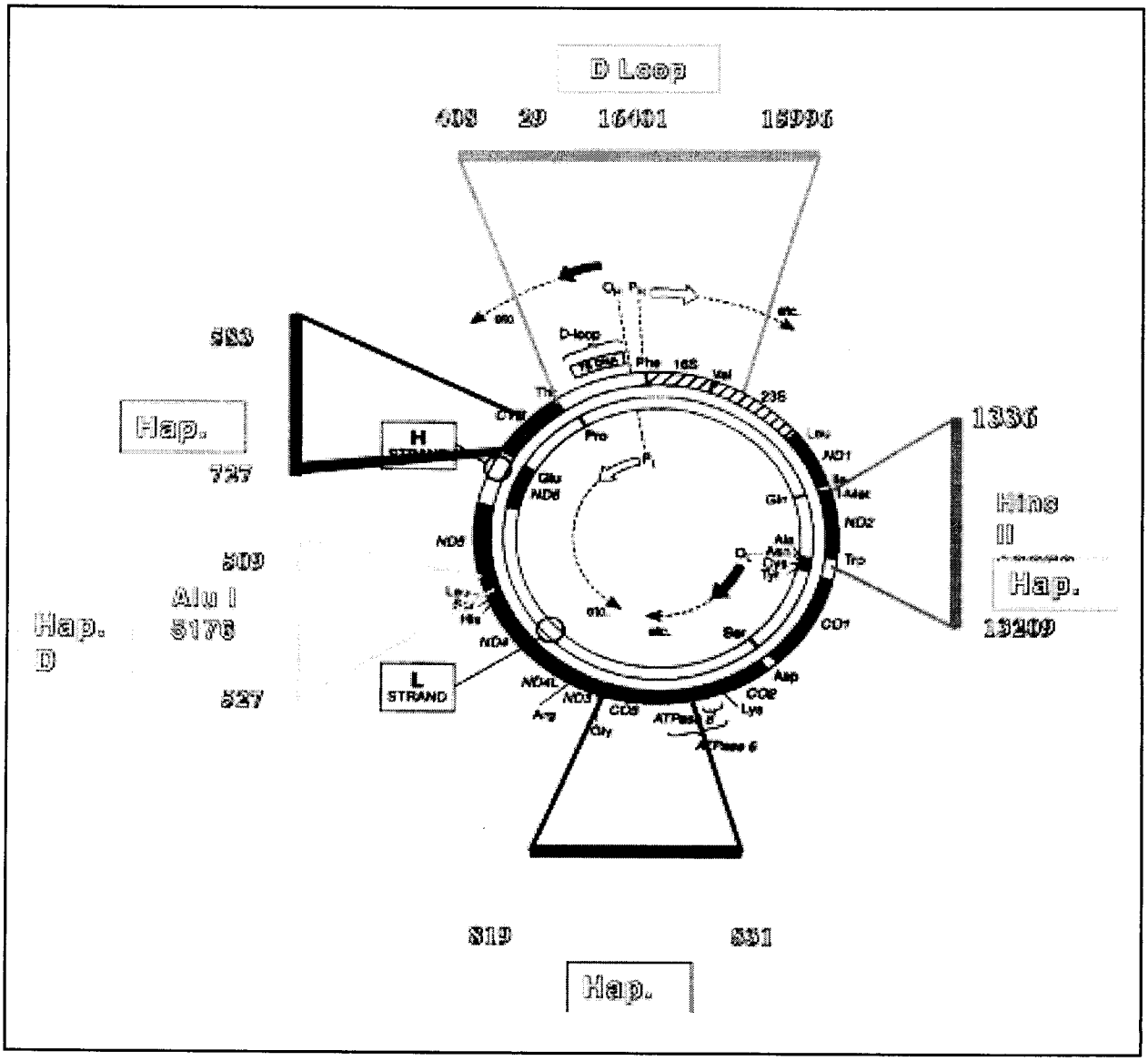
Estos haplotipos son marcadores moleculares empleados cuando se cuenta con enfoques previos que han agotado los datos morfológicos comparativos, fisiológicos y otro tipo de herramientas fenotípicas (7-11, 30,50-57).

La mitocondria contiene material genético circular con tamaño de 16,569 pb (o 16,560pb en algunos Asiáticos y Amerindios)[49-51]. La herencia es por línea materna[59]. Este genoma contribuye con el 0.5 % del total del DNA humano[58,70]. Codifica para: dos genes de RNA ribosómico, 22 para RNA de transferencia y 13 proteínas componentes de la cadena de transporte de electrones (fosforilación oxidativa). Figura No 2.

El análisis de polimorfismos de restricción en el DNAmt[11,18], mediante la técnica de la PCR, establece una identificación biológica sobre el origen de grupos poblacionales[9]. Debido a que la carga genética mitocondrial solo evalúa la herencia materna se considera un buen marcador molecular para el estudio de CAVB, debido a que el sexo femenino presenta mayor riesgo[13]. Los datos históricos del poblamiento de Bolivia[15], establecen que la mayoría de los colonizadores eran de sexo masculino, factor que dio origen al fenómeno del mestizaje, echo que brinda un factor más para utilizar este marcador molecular.

FIGURA Nº 2

GENOMA

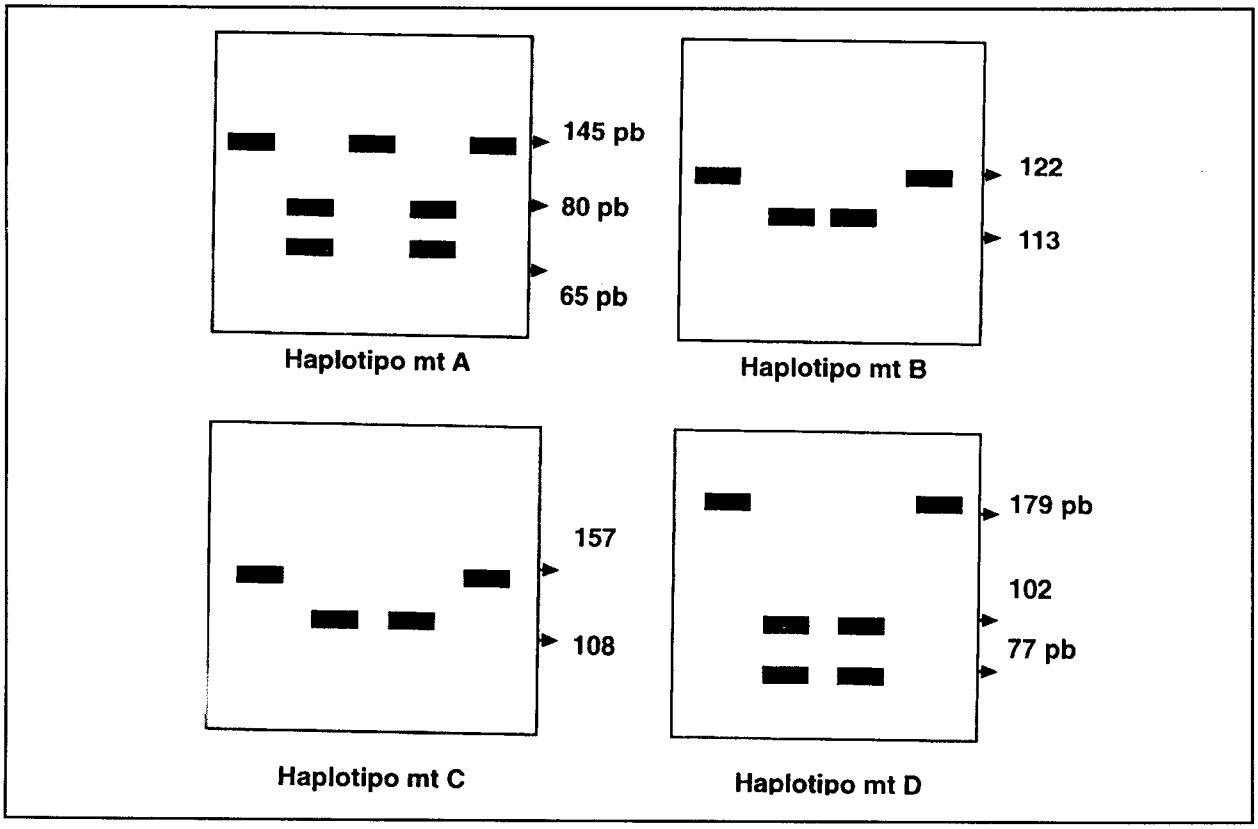


Los sitios de restricción polimórficos propios de cada uno de los grupos de individuos, corresponden a cuatro grandes haplotipos, mismos que están altamente representados en las poblaciones amerindias y están ausentes en las poblaciones europeas y africanas. Figura No 3.

Los cuatro haplotipos fundadores se designan como A, B, C y D. El haplotipo B por su parte corresponde a la deleción de un fragmento de 9 pb. en la región intergénica COII/tRNA^{Lys}; esta deleción comprende una de dos repeticiones ubicadas entre las posiciones 8272 y 8289. También se asocia al

FIGURA Nº 3

ESQUEMA DE LOS CUATRO HAPLOTIPOS FUNDADORES (A,B,C,D,)



haplotipo B la ganancia de un sitio Hae III en la posición 16517.

El haplotipo B se encuentra ausente en los aborígenes del noreste de América del Norte, se vuelve frecuente entre los pueblos y altiplánicos Figura Nº1 [23], en los últimos años se ha establecido una frecuencia del 80 - 100% en la poblaciones rurales del Altiplano paceño por Godinot y cols. (comunicación personal).

El presente un estudio de casos y controles que buscó la magnitud de asociación del Factor Poblacional (FP) y el CAVB. Se evaluó el FP (análisis de Haplotipo B de DNA mt), que permitió un análisis genotípico y se evaluó el fenotipo por examen clínico. Se estudiaron 52 pacientes del Servicio de Cirugía del Hospital Obrero N∞1, de la ciudad de La Paz, desde octubre de 1997 a marzo de 1999. El univers muestral se dividió en dos grupos: Pacientes con CAVB (grupo de estudio 17 pacientes) y con Colecistitis Crónica Litiásica CCL (grupo control 35 pacientes); se realizó una Historia Clínica dirigida (HC), en todos los casos se evaluó el Haplo B, previo consentimiento informado.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio de casos y controles, cuyo tamaño fue calculado con la variable de exposición a ser analizada, Haplo B que en estudios previos se identificó como haplotipo poblacional fundador. Además se tomó en cuenta la incidencia del CAVB en nuestra población, este proceso fue definió a través del programa EPI INFO versión 6.0 con un Intervalo de confianza estimado 95%,se aceptará un error tipo I (alfa) de un 5%. Error Beta estimado 0.20. Potencia estimada del estudio (1-B): 0.80.

Relación entre casos y controles: 1:2. La prevalencia en la ciudad de La Paz de CAVB: 13 en mujeres y 7.0 en varones tasas estandarizadas (1:100.000 habitantes). Se tomó en cuenta la posibilidad de encontrar Odds Ratio.

Se denominó casos a aquellos pacientes de ambos sexos diagnosticados con CAVB clínicamente y ecográficamente, con estudios de anatomía patológica, con el requisito de cumplir los criterios de inclusión y exclusión, se realizó el examen clínico y la toma de muestra de sangre periférica, previo consentimiento informado.

Se consideraron controles a pacientes con Colecistitis Crónica Litiásica (CCL) que no eran afectados por ningún proceso neoplásico aparente.

Para identificar a los individuos pertenecientes al grupo poblacional de riesgo, se utilizó el haplo B, mediante la PCR.

METODOS

Para la obtención de DNAmt, se extrajo de 3 a 5 ml. de sangre periférica, utilizando el método de Hutz (modificado por nosotros). Con esta técnica se obtiene de 40 a 50 ug. de DNA genómico por 1 ml de sangre. Se cuantifico el material genético total DNA genómico y DNA mt.

ANALISIS DE HAPLOTIPO B MITOCONDRIAL POR PCR

Este protocolo de amplifica el haplotipo B, solamente con la utilización de dos partidores específicos (técnica utilizada por M. Moranga). Para realizar la PCR se utilizó el termociclador Amplitron I, solución Buffer suministrado junto con la taq Polimerasa, 50mM K Cl, 10 mM de Tris-HCl, 0.1% Triton X-100, para haplotipo B 1.5 mM $MgCl_2$, dNTPs 25 p moles de cada uno. HAP B 8195 FOR (5' a 3'): CAC AGT TTC ATG CCC ATC GTC., HAP B 8316 REV (5' a 3'): ATG CTA AGT TAG CTT TAC AGT GGG, agua destilada, Taq Polimerasa, aceite mineral. Se amplificó los distintos fragmentos de DNAmt, en un volumen final de 50 ul en tubos de propileno de 0.5 ml. La mezcla contuvo los cuatro desoxinucleótidos en una concentración de 200 mM . Se utilizó 25 p moles de cada uno de los oligonucleótidos como partidores 200 a 500 ug. de DNA genómico o 20 a 100 ng de DNA y una unidad de taq DNA Polimerasa. Los componentes de la mezcla de la reacción fueron centrifugados por 1 min. a 1000 g y cubiertos con una gota de aceite mineral. Las condiciones de la amplificación fueron: Desnaturalización inicial, 5 min. a 95ºC, 30 ciclos consistentes en 95ºC por 45 s., 55ºC por 1 min. 72ºC por 1 min. y una elongación final a 72ºC por 5min.

Los resultados de PCR obtenidos se resolvieron por electroforesis en gel de NuSieve-Agarosa al 3% (o agarosa Multipurpose 3% Appligen). Se utilizó como estándar el tamaño molecular del plásmido pBR322 digerido con la enzima de restricción Hin I. La electroforesis se realizó en tampón TBE 1X, a un voltaje constante de 100 voltios, por espacio de 2 a 4 horas. El gel se tiñó con bromuro de etidio (0.5mg/mL).

RESULTADOS

En este estudio de casos y controles (1:2). Se analizaron a 52 pacientes que constituían la muestra de estudio, 17 (casos) CAVB y 15 CCL (controles). Población que se clasifico como aymará fenotípicamente mediante la HC, resultados que fueron contrastados con los de haplo B. La clasificación fenotípica tomó en cuenta: Idioma materno aymará, lugar de nacimiento, facies. Encontramos que por fenotípo 32 (61.54%) de los individuos pertenecian al grupo aymará y 20 (38.46%) no pertenecían al grupo aymará. De donde obtuvimos que de los 35 pacientes controles, 18 fueron clasificados como no pertenecientes al grupo aymará (51,43%), 17 fueron clasificados como pertenecientes al grupo aymará (48,57%). De los individuos con CAVB, 2 fueron clasificados como no pertenecientes al grupo aymará (11,76%) y 15 fueron clasificados como pertenecientes al grupo aymará (88,24%). A los datos anteriores aplicamos la prueba de chi ^{2} obtuvimos el valor p ~ 0,00.

Para la clasificación genotípica evaluación del Haplotipo B. Se obtuvieron: 12 (23,08%) pertenecían al haplotipo B mitocondrial y 40 (76.92%) correspondían a otros haplotipos. De los 35 controles 8 resultaron positivos para haplotipo B (22,85%) y 27 pertenecían a otros haplotipos (77,14%). En el grupo de pacientes con CAVB 4 pertenecían al Haplotipo B (23,52%) y 13 (76.47%) correspondían a otros haplotipos. En la fase de analítica al aplicar el chi^2, encontramos que el haplotipo B no es un factor asociado a CAVB (p> 0,96).

Se comparó la clasificación fenotípica y genotípica, donde 12 (23.8%) de los 52 (100%) individuos del

estudio coincidieron en la clasificación poblacional por los dos métodos con p >0.677.

Del universo de estudio, 43 eran mujeres (82.7%) y 9 varones (17.3%). En los casos CAVB 13*eran mujeres (76,5%) y 4 varones (23,5%) de las 35 personas del grupo control 30 eran mujeres (85.7%) y 5 varones (14,3%). En el el cálculo de chi ^{2} para ver si existe asociación entre el grupo control y/o CAVB con el sexo el resultado no fue significativo con un valor de p>0,41.

Dentro de las variables de control estudiadas, entre las que tenemos a la edad, donde el promedio fue de 57,38 años, siendo la menor edad 18 y la mayor 77, con una desviación standard (SD) de 15.52 y un intervalo de confianza del 95% (IC95%) (53-62 años). En el grupo con CCL de 35 personas el promedio de edad fue de 53 años, siendo la menor edad 18 y la mayor 75 años, con SD de 16, IC95% (47-58 años). En el grupo con CAVB de 17 personas, el promedio de edad fue de 67 años IC95% (61-72 años). Cuadro Nº1

La prueba de "t" de student, demostró que el promedio de edad es diferente en ambos grupos con un valor de p ~ 0,00. En el grupo de pacientes control la edad varió entre 47,471 y 58,414 con una media de 53 años y en el grupo de pacientes con CAVB la edad vario entre 61.468 y 71.590 con un promedio de edad de 53 años. Por tanto se comprobó que la edad esta asociada con el CAVB con p ~ 0,00.

Otra variable de control: el tipo de dieta que se dividió en tres tipos: a predominio de hidratos de carbono, a predominio proteíco y variada. En el grupo de pacientes con CCL 17 (48,57 %) de los individuos tenían una dieta a predominio de hidratos de carbono, 16 (45,71 %) tenían una dieta variada y 2 (5,7 %) en base a proteínas. De los sujetos con CAVB 12 (70,58 %) su dieta era a predominio de hidratos de carbono, 4 (23,52%) tenían una dieta variada, y 1 (5,8 %) tenía dieta a predominio de proteínas. En el análisis de datos obtuvimos un valor de (p>0,29).

CUADRO Nº 1

INDICES DE CORRELACION Y REGRESION

REGRESION LOGISTICA: Haplotipo, aymara, sexo, edad					
	Odds Ratio	Err.Std.	z	P> z	Interval. Conf. 95%
Haplo B	146.588	1,30346	0,43	0,667	,2565728 8,375029
Aymara	13,92592	14,1223	2,597	0,009	1,908179 101,6316
Sexo	2,397614	2,412293	0,869	0,385	,3337077 17,22631
Edad	1,09743	0,0371088	2,749	0,006	1,027056 1,172626

Se analizó si las variables de control y/o la variable de exposición, modificaban a la variable resultado (CAVB). En el cálculo de odds ratio, no se encontró asociación ni modificación de efecto en la estratificación. Un dato relevante es el Haplotipo B con un OR 1.46, no mostró asociación, ni modificación de efecto con el CAVB. Cuadro Nº1.

Al realizar la regresión logística para observar interacción entre Cáncer de Vesícula Biliar y el Haplotipo B mitocondrial. Controlado por sexo, edad, idioma materno, lugar de nacimiento, facie y dieta, ninguna resultó modificadora de efecto, con excepción de la edad, sobre el CAVB.

DISCUSION

En las últimas décadas los científicos han concentrado su atención a la búsqueda de las diferentes causas y factores de riesgo que llevan al desarrollo de los diferentes tipos de cáncer. Varios de ellos Soloway, Strom, Weiss, Ferrell, Wiggis, Wallace, identificaron factores de riesgo para el desarrollo del CAVB, entre los cuales están la edad, sexo, tipo de dieta, y el denominado factor poblacional [1-61-69].

El evaluar objetivamente la posible influencia del factor de riesgo poblacional en nuestra región, donde el CAVB es un problema de salud, es relevante. Además al ser una población de descendencia aymará, se incrementaría el riesgo de ocurrencia de CAVB, sumándose, nuestra predisposición a desarrollar enfermedades de vías biliares como reportan H. Reyes, G. Taboada, J. Ribalta[2]. Este estudio pretende aportar conocimiento sobre uno de los factores de riesgo [4-6, 16, 18, 31-32, 34, 48], evaluando, si el desarrollo de CAVB está influido por el factor

poblacional que fue cuantificado de manera objetiva a través del haplo B que según Merriwether y cols., tiene una frecuencia de 65-100 %, y reportes de Godinot y cols de 80 –100% [7- 18, 25- 29, 35-36, 46,50-52].

Los datos encontrados en nuestro estudio sugieren que pertenecer a la población aymará per se, no representa un factor de riesgo para el desarrollo de Cáncer de Vesícula Biliar.

Es importante considerar que nuestros resultados por el hecho de ser objetivos, nos dan la confianza y validez adecuada para proponer que el factor poblacional evaluado por haplotipo B en este estudio no jugaría un papel determinante para el desarrollo de CAVB ($p< 0.667$), claro esta que no negamos su participación, cuyo porcentaje no nos aventuramos a especular, sin embargo no se puede descartar la posibilidad de que participe coadyuvando un fenómeno de "sinergismo de suma", entre los diferentes factores de riesgo, como pasa en la mayoría de las enfermedades de origen multifactorial.

Se verifico una vez más la asociación que existe entre el desarrollo de CAVB y grupos etáreos de edad avanzada ($p< 0.006$), [1- 6, 13,18- 34]

En todos los casos se confirmo el diagnóstico tanto de CAVB como de CCL por estudios de anatomía patológica. En el grupo de casos el tipo histopatológico de CAVB preponderante fue adenocarcinoma de vesícula biliar indiferenciado.

Los datos registrados en este trabajo referentes a las variables de control con relación al CAVB presentan diferencias respecto a otros estudios, como por ejemplo sexo, pues el tamaño de muestra fue calculado a partir de la incidencia de CAVB en la ciudad de La Paz, Bolivia, y en base a la frecuencia del Haplotipo B mitocondrial en poblaciones aymarás, por tanto estamos consientes de que para concluir sobre las otras variables de forma individual, el universo de estudio puede ser insuficiente.

Se recomienda utilizar la técnica de extracción de DNA mitocondrial por diferencia de gradiente de concentración, debido a que el DNA mt se degrada rápidamente por el método de extracción salina, aunque este método tiene el bajo costo como ventaja.

La evaluación poblacional fenotípicamente es definitivamente subjetiva, pues la características físicas manifiestas de las diferencias de aspecto entre poblaciones que habitan en diferentes regiones del mundo, están determinadas frecuentemente por diferencias de las mismas frecuencias génicas, modificadas por: la selección natural, que tiende a una adaptación al medio; las mutaciones al azar, modificaciones causales de la frecuencia de caracteres cualitativos, cuyo grado de probabilidad depende de la magnitud de la población, entre otras y a las que finalmente se suma la influencia ambiental.

Por tanto, concluimos, que cuando nos referimos a predisposición genética poblacional, no es pertinente considerar solamente las características fenotípicas, en particular cuando se estudia una enfermedad de origen multifactorial.

Nuestros resultados concluyen que el haplo B no esta asociado a la enfermedad, ni es modificado por ninguna otra variable del estudio, análisis que ha permitido verificar la ausencia de confundentes. Es relevante la diferencia encontrada entre la evaluación fenotípica y la genotípica, pues cuando se cruzaron los datos, 6 de los 12 individuos que resultaron pertenecer al Haplo B coincidieron con la clasificación fenotípica de aymarás, de los cuales cuatro tenían CAVB y 2 CCL. Existen diferencias entre la clasificación poblacional aymará desde el punto de vista genotípico 23.52% y fenotípica 88.23% en la población estudiada. Se encontró similar frecuencia del marcador genético Haplo B tanto en el grupo de pacientes con CAVB 23.52% como en los pacientes con CCL 22.8%, donde el cálculo del Error Standard para obtener el valor p, se obtuvo $p> 0.5$ por tanto la diferencia estadísticamente no es significativa. La clasificación fenotípica es diferente en el grupo de pacientes con CAVB 88.23% que en los pacientes con CCL 51.43%, con un valor $p \sim 0{,}001$ siendo las diferencias estadísticamente significativas. La diferencia entre la frecuencia de la clasificación en pacientes con CAVB y CCL basada en el fenotipo se debe a la subjetividad que este tipo de análisis lleva. La edad es un factor de riesgo determinante para el desarrollo de CAVB, que se confirma por la diferencia entre el grupo de pacientes control y el de casos con un valor $p \sim 0{,}00$

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los pacientes sin los cuales este estudio no habría sido factible, al Servicio de cirugía del Hospital Obrero Nº1 a cargo del Dr. Raul Urquizo y a todo el personal de ese nosocomio, al Dr. Jaime Rios Dalenz por su valiosa colaboración, a la Dra. Eva Harris y a la Dra. Catherine Godinot por su colaboración en la parte experimental de genética molecular.

REFERENCIAS

1. Strom BL, Soloway RD, Rios J Risk factors for gallbladder cancer. CANCER 1995; 76: 1747 -56.
2. Reyes H, Taboada G, Ribalta J. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in La Paz, Bolivia. J Cron Dis 1979;32: 499 - 504.
3. Weiss K.M., R.E. Ferrell, Hanis CL, Styne P.N. Genetics and epidemiology of gallbladder disease in new world native peoples. Am J Hum Genet 1984; 36: 1259 - 278.
4. Wiggins CL, Becker TM, Key CR, Samet JM. Cancer mortality amog New Mexico¢s Hispanics, American Indians and non- Hispanic Whites. J Natl Cancer Inst 1993. 85 (20):1670-8.
5. Trapido EJ, Chen F, Davis K, Lewis N, Mackinnon J A. Cancer amog hispanic males in south Florida, Nine years of incidence data. Arch Intern Med 1994. 154 (2): 177-85.
6. Malcolm K, Hayes KC, Colditz GA. Weight, diet, and the risk of symtomatic gallstones in middle-aged women. N Engl J Med. 1989; 321: 563-8.
7. Reynolds R, Sensa Baugh G, Blake E. Analysis of Genetic Markers in Forensic DNA Samples Using the Polymerase Chain Reaction. Anal Chem 1991;63:1-7.
8. Decorte R, Cassiman J.J. Forensic medicine and the polymerase chain reaction technique. J Med Genet 1993; 30: 625-33.
9. Masatoshi N, Naoko T. The root of the phylogenetic tree of Human Populations. Mol. Biol. Evol. 1996; 13(1): 170 -7.
10. Torroni A, Wallace DC. Mitochondrial DNA Variation in human populations and implications for detection of mitochondrial DNA mutations of pathological significance. J of Bioener Biomed 1994; 6:3-9.
11. Takayuki O. Mitochondrial DNA mutations associated with aging and degenerative diseases. Expl Geron 1995; Vol. 30: 3/4:269-90.
12. Sanz P. Aberraciones Cromosómicas y Citometría de Flujo en Adenocarcinoma de Vesícula Biliar.Acta de conferene. IV Congreso de ALAMCTA. Viña del Mar-Chile. 1996.p. 64.
13. Rios J . Registro de Cáncer en La Paz. Min. de Salud y Previsión Social. 1994
14. Registros de la Sociedad de Cáncer. Ministerio de Salud y Previsión Social.1998
15. Finot E. Nueva Historia de Bolivia. Editorial Gisbert y Cía .S.A.;1972. Cap. III.p. 80-7
16. James G. Fox. Hepatic Helicobacter Species Identified in Bile and Gallbladder Tissue From Chilians With Chronic Cholecystitis. Gastroenterology 1998;114:755-63.
17. Moranga M L. Análisis de Polimorfismos de Restricción y de secuencia en el DNA Mitocondrial de dos poblaciones Aborígenes Chilenas. Universidad de Chile Facultad de Ciencias Químicas y Farmaceúticas, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina Norte Departamento de Bioquímica. Tesis de pregrado.
18. Merriwether DA, Rothammer F, Ferrel RE. Genetic variation in New World: anciente teeth, bone, and tissue as sources of DNA. Experientia 50 (1994), Birkhauser Verlag, CH-4010 Basel/Switzerland.
19. Takagi, S., Naito, E., Yamanouchi, H., and col. Mutation of the p53 Gene in Gallbladder Cancer. Tohoku J.Exp.Med., 1994; 172: 283-9.
20. Fletcher R H, Fletcher S W, Wagner E H. Clin Epid 1996;145:708.
21. Hennekens C H & Buring J E. Epidemiology in Medicine. Boston: Little, Brown and Company, 1987, 64-72.
22. Hulley S B, Cummings S R. Designing Clinical Research. Baltimore: Williams & Wilkins;1988.
23. Pagano M, Gauvreau K. Principles of Biostatistics. Belmont, CA: Duxbury Press; 1993.
24. Sackett D L, Haynes R B, Guyatt G H, Tugwell P. Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine. Baltimore: Boston: Little, Brown and Company;1991.
25. Schurr T G, Ballinger S W, Gan Y , y cols. Amerindian Mitochondrial DNAs Have Rare Asian Mutations at High Frequencies, Suggesting They Derived From Four Primary Maternal Lineages. AM. J. Hum. Genet 1990; 46: 613-23.
26. Merriwether DA, Rothhammer F, Ferrell R E. Genetic variation in tha New World: ancient teeht, bone, and tissue as sources of DNA. Experientia 1994; 50: 592-601.
27. Ferrell R E, Bertin T, Young R, Barton S A, Murillo F, Schull W J. The aymara of western Bolivia. IV. Gene Frequencies for eight blood groups and 19 protein and erytrocyte enzyme systems. Am J Hum Genet 1978;30: 539-49.
28. Carreón JC, Rodriguez C, Flores E. Composición química de cálculos biliares obtenidos a 3.650 metros de altitud. Acta Gastroenterol 1982; Bol. 2:89-93.
29. Nei M, Takezaki N. The root the phylogenetic tree of human populations. Mol. Biol. Evol. 1996; 13(1): 170-7.
30. Ayala FJ, Escalante A, O¢Huigin C, Klein J. Molecular genetics of especiation and human origins. Proc. Natl. Acad. Sci.1994; 91:6787-94.
31. Johzaki H, Iwasaki H, Nishida T, Isayama T, Kikuchi M. A human gallbladder adenocarcinoma cell line. Cancer 1989; 64(11): 2262-8.
32. Sato Y, Tanaka J, Yoshioka H, Koyama K. Evaluation of the malignancy in gallbladder cancer assessed by nuclear DNA contents and mitotic indices, with special reference to the prognosis of the pactients with cancer involment to the subserosal layer. Nippon Geka Gakkai Zasshi 1991; 92(1): 46-51.
33. Suto T, Sasaki K, Sugai T, Kanno S, Saito K. Heterogeneity in the nuclear DNA content of cells in carcinomas of biliary trac and pancreas. Cancer 1993; 72(10): 2920-8.
34. Chao T, Greager J A. Primary carcinoma of the gallbladder. Journal of Surgical Oncology 1991; 46 (4): 215- 21.
35. Wyszynnski DF. La epidemiología genética: disciplina en expansión. Rev Panam Salud Pública 1998; 3 (1): 26-34.

36. Penchaszadeh V, Beiguelman B. Medical genetic services in Latin America: report of a meeting of experts. Rev Panam Salud Publica 1998; 3(6): 409-20.

37. Thompson C B. Apoptosis in the pathogenesisi and treatment of disease. Science 1995; 267: 1456- 62..

38. Wyllie a H, Carder P J, Clarke A R, Cripps K J, Gledhill S, Greaves M F, & cols. Apoptosis in carcinogenesis: The role of p53. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology 1994; Volume LIX: 403- 9.

39. Canman C E, Chen C Y, Lee M H, & Kastan. DNA Damage responses: p53 inducción, cell cycle pertubations, and apoptosis. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology 1994; Volume LIX: 277- 286.

40. Lowe S W, Bodis S. Apoptosis the prognostic significance of p53 mutation. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology 1994; Volume LIX: 219- 26.

41. Pardoll DM. New strategies for enhancing the immunogenicity of tumors. Curr Op Inmunol 1993; 5: 719-25.

42. Klein G, Boon T. Tumor immunology: present perspectives. Curr Op Inmunol 1993; 5: 687-92.

43. Srivastava P K. Protein tumor antigens. Curr Op Inmunol 1991; 3: 654-8.

44. Blankenstein T, Rowley D A, Schreiber H. Citokines and cancer: experimental systems. Curr Op Inmunol 1991; 3: 694-98.

45. Lin J, Wu X, Chen J, Chang A, and Levine A J. Funtions of the p53 protein in growth regulation and tumor suppression. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology 1994; Volume LIX: 215- 223.

46. Lauwrence I, Grossman and Shoubridge. Mitochondrial genetics and human disease. BioEssays 1996; 18 (12): 983-91.

47. Rettig W F. Immunogenetics of cell surface antigens of human cancer. Curr OpInmunol 1992;4: 630-40.

48. Tlsty T D, White A, Livanos E. Genomic integrity and the genetics of cancer. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology 1994; Volume LIX: 265- 275.

49. Harley C B, Kim N W, Prowse K R, Weinrich S L. Telomerase, cell immortality, and cancer. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology 1994; Volume LIX: 307- 315.

50. Groen A K. Quantification of the contribution of various steps to the control of mitochondrial respiration. J Biolog Chemistry 1982; 357(6): 2754-57.

51. Wilkinson JA, Matsui M, and Terachi T. Geographic variation in Rhacophorus aboreus analysis of mt DNA. J herpetology 1996; 30 (3): 418-23.

52. Kocher T D, Thomas W K. Dynamics of mitochondrial DNA evolution in animals. Proc. Natl. Acad. Sci. 1989; 86: 6196-200.

53. What you need to know abouth cancer. Scientific American 1996; 275 (3):1-167.

54. Robbins S, Cotran R. Patología Estructural y Funcional. 6ta ed. Bs As: Editorial Interamericana;.1996.

55. D M. Hillis.,C Moritz., B. K. Mable. Molecular Systematics. 2nd ed. New York : Sinauer Associates, Inc. Publishers;1999; 347-411.

56. Current Protocols in Human Genetics. Development of Genetics Markers. John Wiley & Sons Inc. Supplement: 2.5.1. - 2.5.14. 1997.

57. Avise J C. Molecular markers, Natural History an Evolution. London: Chapman & Hall; 1994.p.5-9.

58. István Raskó and C. Stephen Doenes. Genes in Medicine. London: Alden Press, Osney Mead, Oxford; 1995p.p 76 - 7.

59. Darnel. J. Molecular Cell Biology. 3d ed. Scientific American books. Chapter 19.p.809-30.

60. Strachan. T. Human Molecular Genetics. Bios Scientific Publishers. 1996 : 147-82..

61. Rios J . Morales C . Estudio clínico-patológico del cáncer de vesícula biliar. Acta Gastroenterol Bol. 1:102-107.1981.

62. Rios J, Montaño S. El cáncer en la zona andina de Bolivia. Patología 29:123-127.1991.

63. J. Rios. S. Casablanca. Alteraciones epiteliales en colecistopatias. Patología 1990; 28:147-9.

64. Rios J. Carballo S. Incidencia de litiasis biliar y cáncer del tracto biliar extra hepático en autopsias. Acta Gastroenterol Bol 1983; 3:12-4.

65. Rios J. Casablanca S P. El cáncer en una población urbana de altura. Acta Andina 1995; 4: 65-70.

66. J. Rios. A. Takabayashi y colsl. Cancer of the gallbladder in Bolivia: suggestions concerning etiology. Am J of Gastroenterol 80; 5:371-375.1985.

67. RiosJ. Morbidity from Cancer in La Paz, Bolivia. Int. J Cancer 1981; 28: 307-14.

68. Rios J. The epidemiology of cancer of the extra-hepatic biliary trac in Bolivia. Internat J Epidemiol 1983; 12; 156-60.

69. B. L. Strom, R.D. Soloway. J. Rios. Biochemical epidemioly of gallbladder cancer. Hepatology 1983: 23; 1412-17.

70. L. B. Jorde, J. C. Carey, M J. Bamshad, R. L. White. Medical Genetics. 2 ed. Baltimore: . Mosby-Year Book; 2000.p.221-23.

ARTICULO ORIGINAL

AUMENTO DE VOLUMEN DE LA GLANDULA TIROIDES EN MUJERES EMBARAZADAS DE LA CIUDAD DE LA PAZ: SIGNO DE DEFICIENCIA MODERADA DE YODO

INCREASE THYROID VOLUME IN PREGNANT WOMEN IN THE CITY OF LA PAZ: A SIGN OF MODERATE IODINE DEFICIENCY

Dr. Derek Barragán Bauer*, Ramón De Urioste Bejarano**

RESUMEN

Objetivo

Evaluar el aumento de volumen de la glándula tiroides durante el embarazo como signo de desorden de deficiencia de yodo (DDI) relacionada a una disminución del contenido de yodo en la sal.

Diseño y método

Se determinó el volumen tiroideo por ecografía utilizando la fórmula de Brunn en un grupo de mujeres embarazadas y un grupo control en el Hospital de la Mujer de la Ciudad de La Paz.

Resultados

Se encontró un aumento significativo del volumen tiroideo en mujeres embarazadas frente al grupo control (19.8±12 mL vs. 10±5.3mL p= 0.0048).

Conclusión

El trabajo demuestra que existe in incremento significativo del volumen tiroideo en mujeres embarazadas relacionado con un grado moderado de deficiencia de yodo.

Palabras Clave.

Embarazo. Bocio. Tiroides. Yodo. Sal yodada.

ABSTRACT

Objective

To measure the increase of thyroid volume during pregnancy as a sign of thyroid deficiency disorder related to a decrease in iodine content in salt.

Design and method

The thyroid volume was measured by ultrasound using the Brunn formula in a group of pregnant women and compared to a control group at the Hospital de la Mujer in La Paz.

Results

A significant increase in thyroid volume in pregnant women compared to the control group (19.8±12 mL vs. 10±5.3mL p=0.0048) was found.

Conclusion

The work concludes that there is a significant increase of thyroid volume in pregnant women related to a moderate iodine deficiency.

Key words:

Pregnancy. Goiter. Thyroid. Iodine. Iodinated salt.

INTRODUCCION

En Bolivia existe evidencia del bocio ya en épocas pre -colombinas como lo muestras estatuillas de la cultura incaica en mujeres embarazadas[1]. De acuerdo a la literatura antigua, la tiroides experimenta un cierto grado de crecimiento durante el embarazo, especialmente en áreas de deficiencia de yodo[2-3], considerada entonces como un mecanismo de hipertrofia fisiológica inducida por la falta de yodo. Durante muchos años existe la controversia sobre la presencia de un aumento fisiológico del volumen tiroideo durante el embarazo, la misma que actualmente conocemos que se presenta solamente en áreas con deficiencia de yodo[1-3].

El incremento del volumen tiroideo en mujeres embarazadas se ha descrito como un signo de deficiencia de yodo en poblaciones en las que se intervino con medidas de salud pública dirigidas a incrementar la ingesta de yodo[3-6]. Este grupo es de especial interés en la evaluación de los DDI porque es un grupo especialmente sensible a una deficiencia marginal de yodo[7] siendo significativa

* Médico Endocrinólogo. Instituto Nacional de Medicina Nuclear. Calle My Zubieta 1555. Casilla # 5795. La Paz – Bolivia
E-mail: derekbarragan@hotmail.com

** Estudiante de Medicina. Universidad Nuestra Señora de La Paz

cuando la ingesta de yodo es menor a 100 ug diarios[4-8]. La evaluación del volumen tiroideo por la palpación y la inspección tiene una variación muy importante la que ha sido ampliamente superada por los la determinación ecográfica del volumen tiroideo[4-10]

El objetivo de este estudio fue el de determinar el volumen tiroideo en mujeres embarazadas en la ciudad de La Paz y comparar el volumen tiroideo con un grupo control de mujeres no embarazadas para evaluar si existe un crecimiento de la glándula tiroides durante el embarazo como indicador de DDI.

MATERIAL Y METODOS

Se evaluaron 93 mujeres embarazadas con control pre- natal en el Hospital de la Mujer de la Ciudad de La Paz, sin antecedente de enfermedad tiroidea o de haber recibido tratamiento con hormonas tiroideas. La edad media del grupo fue de 28±7 años (16 a 43 años). El grupo control fue integrado por 59 mujeres en edad fértil de consulta ginecológica en el mismo Hospital sin antecedente de enfermedad o tratamiento tiroideo previo. La edad media del grupo control fue de 30±8 (18 a 45 años). Las características de ambos grupos se muestran en el Cuadro Nº 1.

CUADRO Nº 1

DISTRIBUCION DE GRUPO DE MUJERES EMBARAZADAS Y GRUPO CONTROL

	No	Edad mínima	Edad media	Edad máxima
Embarazadas	93	16	28±7	43
Control	59	18	30+8	45

Valor p = 0,1612

El volumen tiroideo fue obtenido por estudios de ecografía planar de la glándula tiroides utilizando un equipo portátil Aloka Micrus 5000 con trasductor lineal de 7.5 Mhz. Se midió el volumen tiroideo utilizando la fórmula de Brunn .

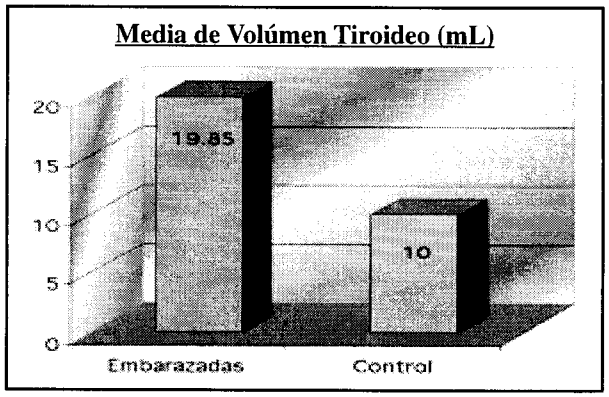
Se realizó el cálculo estadístico con el programa EpiInfo 2002. Se calculó la deferencia con el Test de Kruskal-Wallis para dos grupos.

RESULTADOS

El volumen tiroideo medio del grupo de mujeres embarazadas fue de 19.8±12.5 mL (rango de 7 a 51mL) mientras que el grupo control muestra un volumen medio de 10±5.3 mL (rango de 2 a 21mL), lo que muestra un incremento significativo del volumen tiroideo en mujeres embarazadas, p = 0.0048. Figura Nº 1.

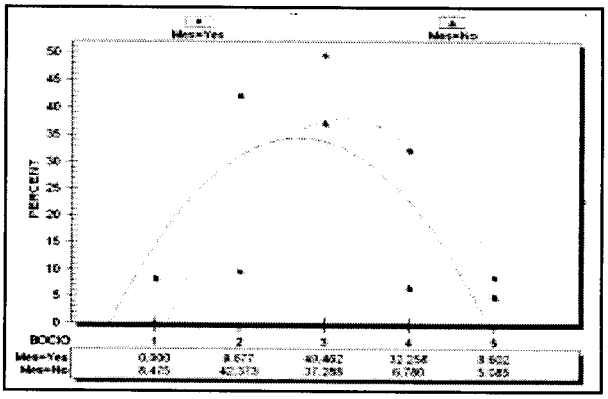
FIGURA Nº 1

VOLUMEN TIROIDEO MEDIO EN MUJERES EMBARAZADAS Y NO EMBARAZADAS



Del mismo modo, el volumen tiroideo mostró un crecimiento progresivo entre el primer y el tercer trimestre del embarazo. Igualmente dividiendo el volumen tiroideo considerando la distribución del volumen tiroideo se encontró un desplazamiento de la frecuencia de mayores volúmenes en el grupo de mujeres embarazadas como se aprecia en la Figura Nº 2.

FIGURA Nº 2.
DISTRIBUCION DEL VOLUMEN TIROIDEO EN EMBARAZADAS Y GRUPO CONTROL



Yes= Embarazadas No= Control.
1 = Volumen <4.5 mL; 2 = Volumen 4.5 a 9 mL; 3 = 9 a 13.5 mL; 4 = 13.5 a 18 mL; 5 = >18ml

Si se considera un volumen tiroideo normal en mujeres adultas de 18mL, el grupo control presentó 3 (5.2%) casos con volumen mayor a 18mL mientras que en el grupo de embarazadas hubieron 8 casos (8.7%) p NS. Se apreciaron nódulos en una mujer del grupo control y dos en el grupo de embarazadas.

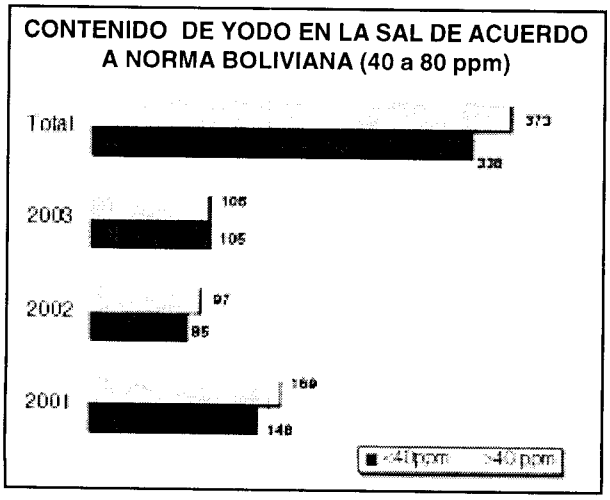
DISCUSION

La situación de los desórdenes por deficiencia de yodo en Bolivia ha sido motivo de una serie de estudios. En 1946 Balcazar[3] indica que la tasa de bocio en algunas provincias era mayor al 40%. Estudios de prevalencia realizados desde 1964 hasta 1983 muestran que el bocio endémico se encontraba entre el 28 al 65% en la población escolar, con áreas en las que la aparición del cretinismo endémico alcanzaba al 16% [6-8].

El Ministerio de Salud de Bolivia ha implementado desde 1989 a través del PRONALCOBO ha encarado un programa de suplementación de yodo en la sal de consumo humano que está orientado a garantizar el consumo universal de sal yodada. Este programa a través de acciones en la yodación de la sal y la aplicación de aceite yodado ha logrado disminuir la prevalencia de bocio aunque no se pudo establecer que ésta haya disminuido a menos del 5%. La disponibilidad universal de sal yodada y la yoduria media mayores a 10 ug/dl presentes hasta 1995 evaluadas por el ICCIDD, UNICEF y la OPS cumplieron con dos de los tres criterios para declarar el problema de DDI en Bolivia como controlado.[8-13]

Los informes del Laboratorio de Nutrición del INLASA en La Paz sobre el grado de yodación de la sal han mostrado durante los últimos tres años una gradual disminución en el contenido de yodo habiéndose reportado un 47.5 % de muestras de sal con contenidos menores a la norma mínima establecida de 40 ppm con un 12.1% de muestras con contenidos menores a 20 ppm como se muestra en la Figura Nº 3 .

FIGURA Nº 3
CONTENIDO DE YODO EN LA SAL (PPM)



El aumento de volumen de la glándula tiroides durante el embarazo es frecuente en áreas de deficiencia de yodo [14-16] y debe ser considerada patológica cuando existe una ingesta adecuada de yodo[16]. Poblaciones con suficiente ingesta de yodo o en las cuales se ha implementado un programa exitoso de suplementación de yodo no presentan aumento de volumen de la glándula tiroides durante el periodo de gestación[10,15]. En áreas con deficiencia de yodo, aún en aquellas con deficiencia leve, se ha evidenciado un incremento de la incidencia de bocio durante el embarazo El crecimiento de la glándula tiroides es progresiva durante el embarazo y se relaciona con hipotiroxinemia neonatal[17-21]. Los resultados obtenidos de la comparación realizada muestran un incremento significativo del volumen tiroideo en embarazadas como una mayor frecuencia de bocio y nódulos tiroideos. Considerando que las mujeres requieren 150 ug diarios de yodo y que este requerimiento se encuentra incrementado hasta 200 ug diarios durante el embarazo[19,21] podemos inferir que el crecimiento de la glándula tiroides durante el embarazo y la tendencia creciente del volumen tiroideo (r=52) entre el primer, segundo y tercer trimestre de embarazo está relacionado a una demanda insatisfecha de yodo durante este periodo. La disminución de los niveles de yodación de la sal descritos coinciden con el hallazgo de un incremento del volumen de la glándula tiroides en mujeres embarazadas y reflejan una deficiencia moderada de yodo. La posibilidad de explicar la menor ingesta de yodo por una restricción de consumo de sal es poco probable, estudios previos no han demostrado que las mujeres embarazadas, disminuyan el consumo de sal.[18-21]. La deficiencia de yodo tiene consecuencias en la salud de la madre y del producto de la gestación y se considera un factor de riesgo durante y después del embarazo y en el periodo de la lactancia, relacionado a una mayor morbilidad y a un menor desarrollo psico-intelectual de los niños [19-20].

Se ha establecido que al igual que en la mujer embarazada que desarrollö bocio por deficiencia de yodo, este efecto bociógeno se traduce en el recién nacido que tiene volúmenes tiroideos 40% mayores a los que se presentan en áreas con suficiencia de yodo con presencia de hiperplasia glandular en el 10%[21] Nuevos estudios que contemplen la determinación de parámetros de función tiroidea y yoduria, son necesarios para establecer el riego de esta condición para la mujer gestante y el producto de la gestación.

REFERENCIAS

1. Barragán Luis. El bocio endémico en Bolivia. La Paz: Instituto Nacional de Medicina Nuclear; 1997.p.1-7
2. Berghout A, Wiersigna W. Thyroid size and thyroid function during pregnancy: an analysis. Europ J Endocrinol 1998; 138:536-42.
3. Balcazar J. Epidemiología Boliviana. La Paz: MSP; 1946.
4. Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ, Touber JL. The value of thyroid volume measured by ultrasonography in the diagnosis of goitre. Clin Endocrinol 1988; 28: 409–14.
5. Rasmussen SN, Hjo Th L. Determination of thyroid volume by ultrasonic scanning. Jf Clin Ultrasound 1974; 2:143–7.
6. Vera R, Varela G. Feraudi M, Cossio V, López R, Aliaga A. La Prevalencia del bocio endémico en la población escolar de Bolivia 1981.La Paz: Ministerio de Planeamiento y Coordinación. Instituto Nacional de Alimentación y Nutrición; 1981.
7. Daza G, Daroca M, Dunn T. Endemic Goiter and Cretinism in Bolivia. In Dunn J, Pretell E, Daza C, Viteri F Eds. Towards the eradication of endemic goiter, cretinism, and iodine deficiency. PHO/WHO Sc Pub 502; 1986: 266-70.
8. Arraya JC. Situación actual de los desórdenes por deficiencia de yodo en Bolivia. Ministerio de Previsión Social y Salud Pública. Dirección General de Salud; 1991.
9. ICCIDD, UNICEF, WHO. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers. 2da. ed.. WHO/NHD/01.01;. 2001.
10. Brahmbhatt S, Brahmbhatt RM, Boyages SC. Thyroid ultrasound is the best prevalence indicator for assessment of iodine deficiency disorders: a study in rural/tribal schoolchildren for Gujarat (Western India). Eur J Endocrinol 2000; 143(1): 37-43.
11. Markou KB, Georgopoulus NA, Makri M, et al. Iodine deficiency in Azerbaijan alter the discontinuation o fan iodine prophylaxis program: reassessment of iodine intake and goiter prevalence in schoolchildren. Thyroid 2001;11(12):1141-6.
12. Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ, Touber JL. Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults in a non-iodine deficient area. Clin Endocrinol 1987; 26:273–80.
13. Levy RP, Newman DM, Rejali LS, Barford DA. The myth of goiter in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1980; 137(6):701-3
14. Rezvanian H, Aminorroaya A, Majlesi M, Amini A, Hekmatnia A, Kachoie A, Amini M, Emami J. Thyroid size and iodine intake in iodine-repletet pregnant women in Isfahan, Iran. Endocr Pract 2002; 8(1): 23-8
15. Mezozi E, Molnar I, Jakab A et al. Prevalence of iodine deficiency and goiter during pregnancy in East Hungary. Eur J Endocrinol 2000;143(4): 479-83.
16. Mejia L. Bocio. Laboratorio de Nutrición INLASA. La Paz. Comunicación personal.
17. Baranov AA, Shchepliagina LA, Kurmacheva NA, Nesterenko OS. Prenatal and posnatal prevention of iodine deficiency in the first year of life. Vestn Ross Akad Med Nauk 2001;6: 12-7.
18. Glinoer D. Feto-maternal repercussions of iodine deficiency during pregnancy. An Update. Ann Endocrinol 2003; 64(1): 37-44.
19. Kung AW, Lao TT, Chau MT, Tam SC, Low LC. Goitrogenisis during pregnancy and neonatal hypothyroxinaemia in a borderline iodine sufficient area. Clin Endocrinol 2000;53(6): 725-31
20. Moscicka A, Gadzinowski J. The influence of iodine deficiency during pregnancy on fetal and neonatal development. Ginecol Pol 2001; 72(11): 908-16
21. Yamada C, Oyinchimeg D, Erdenbat A. Estimation of sal intake and recommendation for iodine content in iodized salt in Mongolia. Asia Pac J Public Health 2000;12(1): 27-31.

ARTICULO ORIGINAL

TRATAMIENTO CON LAGRIMAS ARTIFICIALES HIPOTONICAS EN PACIENTES CON OJO SECO CLINICA DEL OJO, LA PAZ-BOLIVIA

TREATMENT OF DRY EYES WITH HYPOTONIC ARTIFITIAL TEARS CLINICA DEL OJO LA PAZ - BOLIVIA

Norah Karina Chavarria López, MSC *, Fernando Murillo **, Hector Mejia, MSC ***

RESUMEN

Objetivo

Evaluar el efecto del tratamiento con lagrimas artificiales hipotónicas en pacientes con ojo seco que residen a 3,600 m.s.n.m.

Diseño

Ensayo clínico controlado a doble ciego.

Lugar

Clínica del Ojo. Centro de atención primaria en salud ocular. La Paz-Bolivia.

Participantes

90 pacientes fueron divididos en dos grupos: experimental y control.

Intervenciones

Grupo Experimental utilizó lagrimas artificiales hipotónicas, 1 gota 4 qid en ambos ojos. Grupo control, utilizó lagrimas artificiales isotónicas 1 gota 4 qid en ambos ojos, por el lapso de 30 días. Previo consentimiento escrito. Duración total del estudio incluyendo recolección de datos y análisis 8 meses.

Mediciones de los resultados principales

Medición se realizo mediante protocolos pre y pos tratamiento, y exámenes bajo lámpara de hendidura.

Resultados

Ardor: 26% del grupo experimental y 20% del control tuvieron una evolución favorable p>0.05. Quemazón: 29% del grupo experimental y 13% del grupo control tuvieron una evolución favorable , p<0,05. Sensación de cuerpo extraño: 21% del grupo experimental y 19% del control tuvieron una evolución favorable p>0,05. Fatiga Ocular: 20% del grupo experimental y 19% del control, el tuvieron un evolución favorable p>0,05. Sequedad ocular: 32% del grupo experimental y 14% del control tuvieron un evolución favorable p<0,05. Bajo lámpara de hendidura. Grupo experimental: 49% tuvo mejorías significativas. Grupo control: 27% tuvo mejorías P< 0,01. RRR : 98%. RRA: 97. NNT: 1,03 Intervalos de confianza de 95% de RRA y NNT. IRA: 24% IRR: 18%. NND: 4,16

Conclusiones

Se sugiere que las lágrimas artificiales hipotónicas son las ideales para el tratamiento del ojo seco en la altura.

Palabras claves

Ojo seco. Lágrimas artificiales hipotónicas. Lágrimas artificiales isotónicas.Lágrima natural

ABSTRACT

Objetive

To evaluate the effect of hypotonic artificial tears in patients with dry eyes who reside at 3600 meters above sea level.

Methods

This is a double-blinded clinical trial

Place

Clínica del Ojo, Center for ocular primary care located in La Paz, Bolivia

Population

90 patients were divided in two groups: experimental and control.

Interventions

The experimental group utilized hypotonic artificial tears, 1 drop 4 times/day in both eyes. The Control group used isotonic artificial tears, 1 drop 4 times/day in both eyes for a total time of 30 days, previous signing of consent form. The total duration of the study including collection and data analysis was 8 months.

Measurement of the main results

Measurement was carried using pre and post treatment protocols, and exams under slit lamp.

Results

Stinging sensation: 26% of the experimental and 20% of the control group had a favorable evolution (p > 0.05). Burning sensation: 29% of the experimental and 13% of the control group had a favorable evolution (p > 0.05). Foreign body sensation: 21% of the experimental and 19% of the control group had a favorable evolution (p > 0.05). Ocular fatigue: 20% of the experimental and 19% of the control group had a favorable evolution (p > 0.05). Ocular dryness: 32% of the experimental and 14% of the control group had a favorable evolution (p > 0.05). Exam under slit lamp: 49% of the experimental group showed significant improvement and 27% of the control group showed some improvement (p > 0.01). RRA: 97. NNT:,03.

Confidence intervals of 95% of the RRA and NNT. IRA: 24% IRR 18% NND 4.16

Conclusions

We suggest that hypotonic artificial tears are ideal for the treatment of dry eyes at high altitudes.

Key words

Dry eye. Hypotonic artifitial tears. Isotonic artifitial tears. Natural tears

* **Medica Epidemióloga. Clínica del Ojo**
** **Medico Oftalmólogo. Clínica del Ojo**
*** **Medico Pediatra. Epidemiólogo Clínico. Hospital del Niño**

INTRODUCCION

El ojo seco es la patología más frecuente que se encuentra en la consulta de oftalmología. Se calcula que hasta un 30% de las personas que acuden a la consulta oftalmológica en nuestro medio lo hacen por este motivo, sobre todo personas mayores, si bien se manifiesta con gravedad en un porcentaje mucho menor. La sensación de picor, arenilla, sequedad ocular, enrojecimiento conjuntival y dificultad de abrir los ojos por las mañanas son molestias que aunque no son específicas de ojo seco, algunas veces hasta el lagrimeo orienta a esta patología. Muchos de los pacientes que presentan estas molestias y a los que en ocasiones se etiquetan de "alérgicos" son realmente personas con una insuficiente lubricación ocular y si pensáramos más y evitarles muchas veces medicaciones innecesarias y a menudo peligrosas, como es el uso de corticoides tópicos ante situaciones que se pueden solucionar de otra manera.[1-4]

En nuestro medio no existen trabajos realizados a cerca de este tema y los pocos que existen en Latinoamérica han sido realizados a nivel del mar.

Por lo anteriormente mencionado se considera importante evaluar el efecto del tratamiento con lagrimas artificiales hipotónicas en pacientes con ojo seco que residen a 3,6000 metros sobre el nivel del mar y al mismo tiempo comparar la calidad de la película conjuntival y la mejoría de los síntomas en pacientes con ojo seco después del tratamiento con lagrimas artificiales hipotónicas versus lagrimas artificiales isotónicas.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se llevo a cabo entre el 1 de Marzo y 22 de Noviembre del 2002 en la "Clínica del Ojo" el cual esta especialmente destinado a la atención de pacientes de escasos recursos económicos. Ingresaron al estudio 90 individuos de la ciudad de La Paz , a quienes se les realizo una anamnesis y examen oftalmológico, además de la medición de variables basales.

Posteriormente previa la firma del consentimiento informado, fueron aleatorizados en dos grupos de 45 personas (aleatorizacion por bloques de 10), se administraron lagrimas artificiales hipotónicas (grupo experimental) y lagrimas artificiales isotónicas (grupo control), estuvieron enmascaradas para los pacientes y el medico oftalmólogo de manera que no se rompa el doble ciego. Las lagrimas artificiales codificadas (realizada por la persona encargada del la realización de la investigación), fueron entregadas a cada uno de los pacientes. El grupo experimental utilizó lágrimas artificiales hipotónicas comercialmente disponibles con la frecuencia de 1 gota QID en ambos ojos. El grupo control utilizó lágrimas artificiales isotónicas comercialmente disponibles con la frecuencia de 1 gota QID en ambos ojos, por el lapso de 30 días. Cabe resaltar que las lagrimas artificiales hipotónicas que se utilizaron tuvieron la siguiente formula cuali-cuantitativa: alcohol polivinilico 1%, glicolpolietileno 400 1%, lipiden vehículo (dextrosa, disodium edetato, agua purificada) preservante con cloruro de benzalconio 0,1mg/mL. La formula cuali-cuantitativa de las lagrimas artificiales isotónicas que se utilizaron fueron: Duasorb (sistema polimérico soluble en agua que contiene dextran 70, 0,01% y metilcelulosa hidroxipropilmetil celulosa 2910 al 0,3%, conservante policuaternium-1 al 0,0001% , borato de sodio, cloruro de potasio, cloruro de sodio y agua purificada.

Se realizaron dos tipos de protocolos: uno pre-tratamiento y otro pos-tratamiento, el segundo se lo aplico después de las 4 semanas de tratamiento.

Se considero una evolución buena a aquellos pacientes que presentaron una sumatoria de los exámenes clínicos oftalmológicos pre-tratamiento (severidad de ojo seco) mayor a la sumatoria de la examines clínico, oftalmológicos pre-tratamiento (severidad de ojo seco) menor a la post-tratamiento y una evolución mala a aquellos pacientes con una sumatoria de los exámenes clínico post- tratamiento Para evaluar la confiabilidad del ensayo, cada paciente fue observado cada 2 semanas y dotado de las correspondientes lagrimas artificiales por 4 semanas. Al cabo de las 2 semanas correspondientes el paciente retornaba con su correspondiente envase de lágrima artificial el cual antes de dotarle el siguiente envase de lágrima artificial se procedía a la verificación y medición de la cantidad restante en el envase.

Una vez recolectados los datos en le instrumento precodificado, fueron ingresados en una base de datos en el programa Epi-Info 6. La validación del ingreso de datos se realizo mediante doble entrada que permitió la corrección de los errores de ingreso y/o registro. Se comenzó con la descripción de los datos a través del uso de la estadística descriptiva, donde en un análisis univariado se examino en cada uno la signo- sintomatología de los pacientes.

Para este propósito se utilizo el modulo Análisis del Epi-Info para obtener las distribuciones de

frecuencias, y medidas de resumen (medias, medianas) dependiendo de que las variables sean categóricas o continuas.

Posteriormente se realizo el análisis bivariado, con el uso de pruebas estadísticas(chi cuadrado). Se realizo el análisis de la variable discontinua de desenlace, teniendo en cuenta a las variables basales solo como ajuste estadístico de los resultados cuyo objeto fue reducir el efecto de las diferencias aleatorias en las distribuciones de los factores basales entre los dos grupos de estudio, aumentando su eficiencia y además solo para fines estadísticos.

Se probaron las siguientes hipótesis:

$H._A$: existe diferencia en el alivio de la signo-sintomatología entre las lagrimas artificiales hipotónicas e isotónicas en pacientes con keratitis sicca y se debe a la acción farmacológica de estas sobre la película lagrimal, a 3.600 m.s.n.m.

H.o.: el uso de lagrimas artificiales hipotónicas no tiene efecto superior al de lagrimas artificiales isotónicas en el alivio de los síntomas de pacientes con ojo seco a 3.600 m.s.n.m .

RESULTADOS

Terminaron el estudio todos los pacientes seleccionados, 45 pacientes formaron parte del grupo experimental y los otro 45 pacientes formaron parte del grupo control.

En el Cuadro No 1 se resumen las características de los pacientes que intervinieron en el estudio (variables basales).

CUADRO Nº 1

COMPARACION DE LAS VARIABLES BASALES ENCONTRADAS EN LOS PACIENTES CON KERATITIS SICCA AL COMIENZO DEL ESTUDIO

Característica	Numero de pacientes que recibieron G. control	G. experimental
a) Total de seleccionados al azar	45	45
Femenino	28	25
Masculino	17	20
b) Grupo etareo		
1	0	1
2	5	6
3	6	10
4	34	28
c) Grado de escolaridad		
Licenciatura	15	16
Secundaria	19	17
Primaria 7	10	
s/instrucción	1	0
Técnico 3	2	
d) Lugar de trabajo		
A. Cerrado	29	24
A. Abierto	10	11
Exp. A rayos solares	6	10
f) Procedencia		
Rural	11	6
Urbana	21	24
Periurbana	13	15
g) APP de interes para el estudio		
Con enfemedad	26	25
Sin enfermedad	21	18
h) Medicamentos que consume		
Si	9	16
i) Otros		
Lentes de contacto	6	8
Cirugías cosméticas	1	1
Parálisis facial	1	2

En cuanto a los síntomas encontramos con respecto al ardor, el 26% del grupo experimental tuvo una evolución favorable, vs. El 20% de pacientes del grupo control, p<0,05.

Quemazón el 29% del grupo experimental tuvo una evolución favorable vs.el 13% de pacientes del grupo control, p < 0,05.

Sensación de cuerpo extraño, el 21% del grupo experimental tuvo una evolución favorable vs. el 19% de pacientes del grupo control, p>0,05.

Fatiga Ocular el 20% del grupo experimental tuvo una evolución favorable vs. 19% de pacientes del grupo control p>0,05.

Sequedad ocular el 32% del grupo experimental tuvo una evolución favorable vs. el 14% de pacientes del grupo control, p<0,05 .

Al examen clínico bajo lámpara de hendidura) se pudo evidenciar que dentro del grupo experimental el 49% tuvo mejorías notables frente a 1% de paciente que no tuvo mejoría; dentro del grupo control el 27% tuvo mejorías y un 23% no presento mejoría alguna. P< 0,01(las diferencias de proporción entre la evolución de los pacientes de uno y otro grupo son diferencias significantes)

Por ultimo se realizo la prueba de chi cuadrado para realizar la comparación de proporciones tomando en cuenta la evolución del paciente frente al tipo de lagrimas artificiales que se les administro, teniendo un resultado de esta de una p<0,01 favorable a las lagrimas artificiales hipotónicas después de 30 días de aplicación de las mismas en ambos ojos.

La RRR (reducción del riesgo relativo) fue de 98%. La RRA (reducción del riesgo absoluto) fue de 97%. El NNT (numero necesario de pacientes a tratar) fue de 1,03. Intervalos de confianza de 95% de RRA y NNT. El IRA incremento de riesgo absoluto) fue de 24%. El IRR ncremento del riesgo relativo) fue de 18%. El NND numero necesario de pacientes a dañar) fue de 4,16.

DISCUSION

La lagrima natural tiene una compleja composición [5-7] siendo el agua el principal componente seguido de sales proteínas y glucoproteinas, cada uno de esto grupos se divide a su vez en subfracciones, cuyas funciones pueden agruparse en estructurales y activas, ambas con funciones diferentes. Cuadro No 2.

Por todo ello ninguna lagrima artificial puede reproducir exactamente la lagrima natural porque los componentes estructurales se degradan rápidamente y porque no son perfectamente conocidos. Por ello las lagrimas artificiales no deben reproducir solamente las características de la lagrima natural sino añadir nuevas características, como ser durar mas tiempo en la cuenca lacrimal natural y deben incluir en su composición fármacos y principios que repárenlas lesiones primarias y secundarias al ojo seco que pueda haber en la superficie ocular. Es de esta forma que desde muchos años atrás incluso siglos se ha tratado de encontrar la lágrima artificial que mas se acerque a las características de las naturales.[8]

CUADRO No 2
COMPOSICION DE LA LAGRIMA NATURAL

COMPUESTOS	CANTIDAD
A. COMPUESTOS INORGANICOS	
Agua	98.3%
Oxigeno	pO2 10-159 mm
Hg	
Anhidrido carbonico	PCO2 > 0'2 mmHg
Sodio	133 mOsm/l
Potasio	24 mOsm/l
Calcio	0'80 mOsm/l
Magnesio	0'61 mOsm/l
Cobre	1'53 mg/l
Hierro	0'86 mg/l
Zinc	1'537 ppm
Cloruros	4'685 g/l
Bicarbonatos	32'8 mOsm/l
Fosfatos	67'3 microg/g
Sulfatos	
B. HIDRATOS DE CARBONO Y DERIVADOS	
Glucosa	650 mg/l
Lactato	1'8 mM/l
Piruvato	0'2 mM/l
Citrato	6 mg/l
Acido Ascorbico	1'4 mg/l
Acido Sialico	
C. LIPIDOS Y DERIVADOS	
Colesterol	80-370 mg/l
Cuerpos etonicos	500 mg/l
Prostaglandinas	76'25 ng/l
D. SUSTANCIAS NITROGENADAS NO PROTEICAS	
Amoniaco	30 mg/l
Urea	0'4 g/l
Beta-lisina	
Serotonina	2'74 ng/ml
Histamina	10.3 microg/l
Catecolaminas	
Dopamina	8'9 ng/ml
E. SUSTANCIAS NITROGENADAS PROTEICAS	
Prealbumina	
Seroalbumina	50-100 Mg/ml

⇒

Dacrioalbumina	30-40%
Alfaproteina Acida	1-2 g/l
Alfaantitripsina	1-20 mg/l
Alfaantiquimotripsina	1´4 mg%
Ceruplasmina	0,03 mg/gm
Transferina	0.01 mg/gm
Lactoferrina	1.75 mg/g
Proteina C reactiva	< 10 mg/l
Crioglobulinas	
Plasminogeno	
Fibronectina	19 mg/ml
Mucinas	
TGF-B	7854 pg/ml
Fracciones de complemento	
IgG, IgA, IgM, IgD, IgE	
ENZIMAS	
Lactatoodeshidrogenasa 200 U/l	
CuZn superoxido dismutasa	103 ng/mg proteina
Alaninaminotransferasa	5-35 UI
Betahexokinasa	78 microMol/g
Fosfolipasa A2	1451´3 mg/l
Fosfatasa alcalina	4´2 UI
Fosfatasa Acida	2´000 - 6¨000 mUg
Fosfodiesterasa	35-100 mUg
Amilasas	48´6 UW
Glucosidasas	2-6 mU/gm
Fucosidasa	500 nM/min/g
Hexosaminidasa	75 UI/l
Plasmina	
Activador de plasminogeno	
CELULAS	
Celulas epiteliales	
Leucocitos	
Hematies	
Microorganismos	
Bacterias: Estafilococo	
Hongos	
Virus: Herpes Simple	

De esta manera las lagrimas artificiales hipotónicas reducen la osmolaridad del mar lacrimal al mezclarse con el. Desde 1961 se sabe que la lágrima del paciente de ojo seco es hiperosmolar y que en general cuanto mas severa es la enfermedad mayor es la presión osmótica de la lagrima. Esto juega un papel deletéreo en el ojo seco, pues atrae agua de las células del epitelio corneal y altera su metabolismo, disminuye su vitalidad y reduce los microvilli, el glycocalyx y la capa mucinica. Posteriormente, varios autores, insistieron en la importancia clínica de la hiperosmolaridad lacrimal del ojo seco. De esta forma con la finalidad de diluir el mar lacrimal hiperosmolar del paciente con ojo seco y retronarlo a la normoosmolaridad fisiológica de la lágrima sana. Es así que, los hallazgos del presente estudio demuestran que la signos y los síntomas pueden revertir rápidamente con el uso lágrimas artificiales hipotónicas como bien lo mencionan Murube y otros autores. [1-3.5-9]

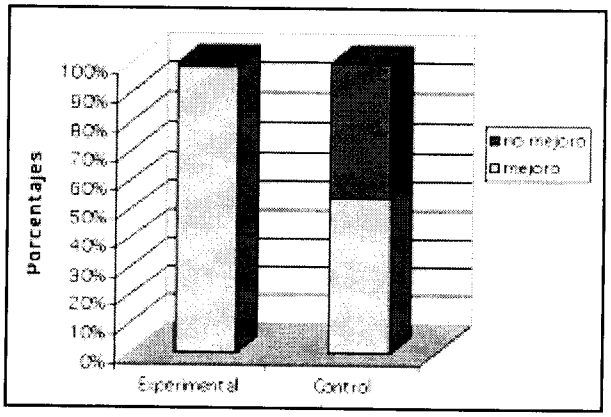
Chung Hua en un estudio de comparativo que realizo demuestra que las lágrimas artificiales hipotónicas suavizan y revitalizan la superficie ocular, agudizando la visión, resultado muy similar a los del presente trabajo.[9]

De igual manera lester realizó un trabajo comparativo entre lagrimas artificiales hipotónicas e isotónicas, quien concluye diciendo que el tratamiento para pacientes con querato conjuntivitis sicca, son las lagrimas artificiales hipotónica mejorando las condiciones de la superficie epitelial de la cornea.[10]

En el presente trabajo se puede evidenciar que los pacientes del grupo experimental con los síntomas de: sequedad ocular, quemazón ocular tuvieron un evolución favorable en relación a los otros síntomas como fatiga ocular, sensación de cuerpo extraño y ardor los cuales no mejoraron. Al examen clínico (grado de hiperemia conjuntival, punteado con fluoresceína, test de schirmer y Rosa de Bengala), todos los pacientes del grupo experimental, tuvieron una evolución favorable.

FIGURA Nº 1

PORCENTAJE DE EVOLUCION CLINICA, ROSA DE BENGALA, TEST SCHIRMER, GRADO DE HIPEREMIA CONJUNTIVAL, PUNTEADO CON. CON FLUORESCINA SEGUN GRUPOS DE ESTUDIO CLINICA DEL OJO 2002



Fuente: Elaboración propia

En conclusión este estudio sugiere que las lágrimas artificiales hipotónicas son las ideales para el tratamiento de la keratitis sicca en la altura, como bien se lo demostró con pruebas tanto objetivas como subjetivas en un grupo bien definido y homogéneo de estudio, en pacientes con ojo seco en la altura. Así mismo las lagrimas artificiales hipotónicas demostraron tener propiedades de buen lubricador corneal ideal para su uso diario, con evidencia de efectos adversos minamos, el cual puede ser

considerado particularmente para el tratamiento de ojo seco en la altura.

Ahora los médicos oftalmólogos cuentan con un nuevo tratamiento alternativo para esta frecuente patología en nuestro medio como es la queratitis sicca.

El presente trabajo aporta nuevos hallazgos al campo de la oftalmología sobre el uso de lágrimas artificiales hipotónicas en pacientes con queratitis sicca a una altura superior a los 3.000 m.s.n.m. Estas tienen una buena respuesta frente a la signo-sintomatología de los pacientes que padecen de esta frecuente consulta médica oftalmológica.

Es bueno recordar que también todo ojo rojo no es signo de alguna infección sino que pudiera tratarse simplemente de una keratitits sicca y que aplicando las lágrimas adecuadas se resuelve el problema.

REFERENCIAS

1. Liu Z, Xie Y, Zhang M, et al . The effect of artificial tears on corneal surface regularity in dry eye .Chung Hua Yen Ko Tsa Chih 2002 Mar ; 36 (2) : 131-4.
2. Liu Z, Xie Y, Zhang M, et al . The effect of artificial tears on corneal surface regularity in dry eye .Chung Hua Yen Ko Tsa Chih 2002 Mar ; 36 (3) : 130-3.
3. Aragona P, Di Stefano G, Ferrari F. Sodium hyaluronate eye drops of different osmolarity for the treatment of dry eye in Sjogren patients. B J Ophalmol 2002,86:879-84.
4. Galvez JF, Lou MJ, Andreu E. Ojo seco: Diagnostico y tratamiento. Información Terapéutica del Sistema Nacional.1998; 22 (5) 117-22.
5. Puy P, Benítez JM, García J. Estudio Fluorofotométrico del efecto del tratamiento con lágrimas artificiales en un grupo de pacientes con ojo seco. www.eye 2000.
6. Tratamiento con lágrimas artificiales en pacientes con ojo seco. www.eye 2002.
7. Friedlaender MH: Ocular manifestations of Sjogren's syndrome: keratoconjunctivitis sicca. Reum Dis Clin North Am 1992; 18: 591-608.
8. Lemp, MA: General measurements in management of the dry eye. Intl: Ophthalmol Clin 1992; 27: 36-43.
9. Murube J. Ojo seco. En Murube J, ed. Oftalmología. Madrid: Tecnimedia editorial, 1997.p.87-9.
10. Friedlaender MH: Ocular manifestations of Sojogren's syndrome: Keratoconjunctivitis sicca. Rheum Dis Clin North Am. 1992; 18: 591-608.

ARTICULO ORIGINAL

EL USO DE CORTICOIDES ANTENATALES PARA DISMINUIR LA MORBI-MORTALIDAD EN RECIEN NACIDOS PRETERMINO CON MEMBRANA HIALINA

PRENATAL USE OF CORTICOIDS TO DECREASE THE MORBI-MORTALITY OF PREFERM NEW BORNS WITH R.D.S.

Prof. Dr. Manuel Diaz Villegas.*, MSC. Dra. Ma.del Pilar Navia B**

RESUMEN

Pregunta de investigación

¿Cuál es la eficacia del uso prenatal de corticoides con relación a la morbi-mortalidad neonatal temprana en pacientes que fueron atendidos en el servicio de Neonatología del Hospital de la Mujer durante la gestión 2001

Objetivos

Determinar el efecto del uso antenatal de corticoides (betametasona) y el número de dosis con relación a la morbi-mortalidad neonatal temprana en pacientes que acudieron al Hospital de la Mujer en el periodo de 2001.

Diseño

Ensayo clínico controlado a simple ciego

Lugar

Servicio de Neonatología del Hospital de la Mujer, Unidad de Epidemiología Clínica – IINSAD

Pacientes

Mujeres embarazadas con amenaza de parto prematuro que acudieron al Hospital de la Mujer por distintas enfermedades y situaciones.

Métodos

Se estudiaron un total de 138 pacientes que acudieron por amenaza de parto prematuro entre 22 y 35 semanas al Hospital de la Mujer, estableciendo criterios de inclusión y exclusión se eligieron a las pacientes a las cuales se aplicó un cuestionario y a través de un examen clínico obstétrico y con exámenes complementarios se determinó la dosis y la frecuencia que recibieron el corticoides, además se evaluaron los efectos colaterales que se produjeron y las características clínicas del recién nacido y se identificó la presencia o no de la enfermedad de membrana hialina.

Resultados

Las variables fueron analizadas en el paquete estadístico EPI INFO versión 6 y STATA. Se inició el estudio con la validación de las variables, existió el análisis descriptivo y luego el analítico culminando con la regresión logística y la medición del efecto determinado para el ensayo clínico, encontrándose que hubo 75% de niños vivos cuyas madres recibieron el medicamento durante las 22 y 28 semanas, en el grupo que no recibió corticoides sobrevivió el 42%; valor $p < 0.002$ diferencia estadísticamente significativa. El RRR fue de 57.4%, RRA 32.9 y NNT 3.

Conclusiones

El uso antenatal de betametasona entre las 22 y 28 semanas de gestación tiene un efecto favorable para disminuir la morbi-mortalidad por enfermedad de membrana hialina en el recién nacido pretérmino.

Palabras clave

Membrana hialina. Corticoides antenatales. Recién nacido

ABSTRACT

Research question

How effective is the pre-natal use of corticoids in relation to the early neonatal morbidity and mortality in patients admitted to the Neonatal Ward at the Women's Hospital in 2001?

Objectives

Determining the effectiveness of pre-natal use of corticoids (betametasone) and the amount of dosage relative to early neonatal morbidity and mortality in patients admitted to the Women's Hospital during 2001.

Design

Randomized controlled clinical study.

Place

Neonatology Ward at the Women's Hospital. Clinical Epidemiology Unit-IINSAD.

Patients

Pregnant women with possible premature delivery admitted at the Women's Hospital due to different causes or illnesses.

Method

A total of 138 patients were studied, admitted due to possible premature delivery, between 22 and 35 weeks; patients were selected through inclusion and exclusion criteria by means of a prepared questionnaire and a clinical obstetrical examination and

* **Jefe del Servicio de Neonatología del Hospital de la Mujer Profesor Titular de la Cátedra de Pediatría, UMSA.**

** **Directora de la Unidad de Epidemiología Clínica – IINSAD, Profesora Titular – UMSA.**

Correspondencia Dr. Manuel Díaz Villegas

complementary tests to determine the dosage and frequency for the administration of corticoids. The side effects were also evaluated as well as clinical characteristics of the newborn, whether there was hyaline membrane disease or not.

Results

All data were analyzed through EPI INFO version 6 and STATA software. Data were validated, descriptive and analytical analyses were performed ending with logistical regression plus measurement of the determined effect for the clinical which resulted in 75% of live newborns whose mothers had received medication between 22 and 28 weeks of pregnancy, the survival rate for the group that did not get medication was 42%; value p< 0.002 significant statistically difference. RRR was 57.4%, RRA was 32.9% and NNT was 3%.

Conclusion

Pre-natal use of betametasone between week 22 and 28 of pregnancy has a favorable effect to diminish the morbidity and mortality due to hyaline membrane disease in premature infants.

Key Words

Hyaline membrane. Prenatal corticoids. Newborns.

INTRODUCCION

La EMH se debe a una deficiencia del desarrollo que se traduce en una menor cantidad de material con actividad de superficie en la interfaz aire-líquido del pulmón, tal como lo demuestran las curvas de presión - volumen con aire y suero salino en los lactantes que mueren a causa de la enfermedad (Avery y Fletcher, 1974) [1,2]. La lecitina tensioactiva, que tiene su origen en las inclusiones osmiófilas de las células alveolares del tipo II, se produce a través de dos vías metabólicas diferentes, a lo largo de toda la gestación. A partir de la semana 22 de embarazo, comienza a sintetizarse lecitina tensioactiva a través de la vía metabólica II o de la metiltransferasa, dando lugar a-dipalmitoil-2 miristoil-lecitina (Gluck,1973)[3-6] esta vía continúa incrementando su actividad, de modo que al final de la gestación sintetiza la mitad de la lecitina tensioactiva, gracias a la cual el recién nacido prematuro puede sobrevivir, es muy sensible a los cambios del pH, inactivándose en presencia de una acidosis fetal o de una asfixia neonatal. la vía metabólica I, de la fosfocolina-transferasa, produce dipalmitoil-lecitina, constituyéndose en la vía más importante de la síntesis de agentes tensioactivos, madurando a las 35 semanas de gestación, a partir de cuyo momento el pulmón es bioquímicamente maduro. La causa principal de la Enfermedad de la membrana hialina (E.M.H) es la inactivación o la falta del surfactante pulmonar adecuado. Las manifestaciones de la enfermedad son dependientes de la atelectasia alveolar difusa, el edema y la lesión celular consiguientes[7-10, 21-25]. El aumento del contenido de agua, la inmadurez de los mecanismos para la eliminación de líquido pulmonar, la ausencia de aposición alveolocapilar y la poca área de superficie para el intercambio de gases, típicos del pulmón inmaduro, también contribuyen a la aparición de la enfermedad [12,13]. Los progresos significativos realizados en el tratamiento de la E.M.H incluyen el diagnóstico prenatal en la identificación de los recién nacidos con riesgo, la prevención de la enfermedad mediante la administración prenatal de glucocorticoides, la mejora de la asistencia perinatal, los progresos del soporte respiratorio y el tratamiento de sustitución del surfactante[6,15,32-35]. Como consecuencia ha disminuido la mortalidad por E.M.H. Sin embargo, la supervivencia de un número cada vez mayor de prematuros extraordinariamente inmaduros representa un nuevo reto y la E.M.H sigue siendo una importante causa de mortalidad y morbilidad neonatal [14-16].

El recién nacido con EMH es casi siempre prematuro y aparece cianótico cuando respira aire ambiental. La respiración es rápida y trabajosa desde el momento del nacimiento o poco después. La gravedad de la E.M.H se evalúa mediante la puntuación de Silverman[36-38].

Las complicaciones más importantes por su frecuencia y su gravedad son: la hemorragia intracraneal, la hemorragia pulmonar y la infección.

Varios factores hormonales influyen sobre la producción de las enzimas que controlan la síntesis de fosfatidilcolina en el desarrollo del pulmón. De estos, los más importantes y útiles clínicamente son los glucocorticoides. Los estudios realizados en fetos de corderos y seres humanos demostraron que la administración de glucocorticoides a las madres respectivas dio como resultado una función respiratoria precoz en los hijos nacidos prematuramente. Los estudios clínicos iniciales de Liggins y Howie demostraron que la administración materna de glucocorticoides disminuyó la incidencia de EMH en los recién nacidos prematuros. Aunque no se han esclarecido los mecanismos precisos por los cuales los glucocorticoides inducen la maduración y la

función pulmonar en los niños prematuros, se ha observado que luego del tratamiento con glucororticoides se produce un aumento de la síntesis de fosfatidilcolina y la remodelación morfológica de la arquitectura alveolar, incluido el adelgazamiento de los componentes intersticiales del pulmón fetal. Los glucocorticoides regulan varios genes que se asocian con la diferenciación del pulmón fetal, entre ellos los genes que codifican las enzimas que participan en la síntesis de la fosfatidilcolina y las proteínas surfactantes. Los efectos de los glucocorticoides sobre la diferenciación de las células pulmonares están mediados, en parte, por los receptores de los glucocorticoides, los cuales influyen sobre la transcripción genética y la estabilidad del mRNA cuando están ocupados por las hormonas y de este modo alteran la cantidad de proteínas sintetizadas por las células pulmonares [39-43].

MATERIAL Y METODOS

El objetivo general fue determinar la eficacia del uso de corticoides (betametasona) en el periodo antenatal en relación con la morbi-mortalidad neonatal precoz (primeros 7 días de vida) en pacientes que acuden al Hospital de la Mujer en el periodo de 2001.

- Evaluar la morbi-mortalidad neonatal con relación al número de dosis de betametazona administrados a la madre en la etapa antenatal.
- Identificar enfermedades y situaciones maternas que alteran el efecto del uso de corticoides.
- Conocer si existen otros efectos por el uso de corticoides en edades gestacionales comprendidas entre las 22 a 36 semanas en relación a ruptura prematura de membranas, hipertensión materna, diabetes, sangrados placentarios e infección materna, cardiopatías maternas, isoinmunización materno-fetal por Rh y grupo sanguíneo, incompetencia cervical y cáncer uterino.

Población y muestra
La población que se estudio corresponde a 170 pacietes mujeres embarazadas con amenaza de parto prematuro que acuden la Hospital de la Mujer por distintas enfermedades y situaciones como por ejemplo: preeclampsia, sangrados placentarios, ruptura prematura de membranas, cardiopatías maternas, isoinmunización materno-fetal por Rh y grupo sanguíneo, incompetencia cervical, cáncer uterino y otros.

Lugar
El trabajo de investigación es realizado en el centro de referencia de tercer nivel más grande de la ciudad de La Paz que es el Hospital de la Mujer.

Intervención
Para el presente trabajo se sistematizó la intervención con el servicio de Obstetricia y Neonatología del Hospital de la Mujer para seleccionar según criterios clínicos de inclusión y exclusión a las pacientes quienes ingresaban al estudio y en quienes se indicaba la toma del medicamento en estudio, no hubo enmascaramiento ni una aleato-rización directa debido a los aspectos éticos de este estudio. Sin embargo existió al azar pacientes que llegaron al servicio en el momento del parto y no recibieron el medicamento, por lo tanto constituyeron en este Ensayo Clínico el grupo control.

Para esto se aplicó un formulario que reporta información de datos generales, este formulario fue aplicado a todas las pacientes que ingresaron al estudio.

Criterios de inclusión

- Mujeres embarazadas con edad gestacional comprendidas entre 22 y 35 semanas, sin patología materna sistémica y fetal.
- Pacientes con ruptura prematura y/o prolongada de membranas.
- Amenaza de parto prematuro sin dilatación de cuello uterino
- Embarazadas con cardiopatía grave que indica interrumpir el embarazo.
- Pacientes con patologías de preeclampsia materna, diabetes descompensada, sangrados placentarios, embarazos múltiples, incontinencia cervical y cerclaje que indican interrumpir el embarazo.

Criterios de exclusión

- Embarazadas en trabajo de parto y en quienes se preveé un parto inmediato.
- Pacientes con amnionitis franca.
- Diagnóstico de sufrimiento fetal grave.
- Antecedentes obstétricos y ecográficos de placenta previa oclusiva total sangrante.

- Enfermedad infecciosa aguda.
- Malformaciones congénitas múltiples que impedirá una sobrevida intacta.

Mediciones
Para determinar si existe la amenaza de parto prematuro se realizó un examen clínico obstétrico y medios diagnósticos como ser la ecografía, que son instrumentos validados.

Para medir si existe la enfermedad de Membrana Hialina se utilizaron distintos medios diagnósticos como la radiografía de tórax según Bomsel ya que para este autor la imagen radiológica es de gran valor pronóstico y la clasifica en cuatro estadios, de menor a mayor gravedad:

Estadio 1 o forma ligera: Imagen reticulogranular muy fina. El broncograma es muy discreto, no sobrepasando la imagen cardiotímica, la transparencia pulmonar esta conservada.

Estadio II o forma mediana: Es la forma más clásica. La imagen reticulogranular se extiende a través de todo el campo pulmonar. El broncograma aéreo es muy visible y sobrepasa los límites de la sombra cardiaca. La transparencia pulmonar está disminuida.

Estadio III o forma grave: Los nódulos tienden a hacerse más confluentes. El broncograma es muy visible, pudiendo llegar a apreciarse bronquios de segundo y tercer orden. La transparencia pulmonar está muy disminuida pero todavía se distinguen los límites de la silueta cardiaca.

Estadio IV o forma muy grave: La opacidad torácica es total y sólo se aprecia broncograma. No se distingue la silueta cardiaca y es la manifestación de una ausencia total de aire en el pulmón. Es de muy mal pronóstico (100 % de mortalidad)

La evaluación clínica neonatal la cuál utiliza el método de Silverman y Capurro que son métodos validados.

RESULTADOS

Los resultados se analizaron en el paquete estadístico EPI INFO versión 6 y el programa STATA versión 6, se inició el estudio a través de la validación de los datos para luego proceder al análisis descriptivo de los mismos, luego se continuó con al estudio analítico y de regresión logística, finalmente se realizó la medición del efecto determinado para Ensayo Clínico.

Para un adecuado análisis de los datos las variables fueron distribuidas de la manera siguiente:

a) Variable resultado: Estado vital

b) Rariable de exposición: Intervención con Betametasona

c) Variables de control: Edad de la madre, semana de gestación que recibió el tratamiento, test de Silverman, Apgar al 1 minuto de vida y a los 5 minutos, diagnóstico de edad gestacional según método de Capurro, diagnóstico clínico y ecografico de ingreso a la embarazada, peso y talla del recién nacido, sexo del niño, asfixia, preeclampsia, embarazo múltiple, sangrado placentario y placenta previa, taquipnea, quejido espiratorio, tiraje intercostal y cianosis que presenta el recién nacido, Rx. De tórax según clasificación de Bomsel, estado civil de la madre y grado escolar.

El análisis de los datos se inicia a través de la clasificación de los mismos en dos grupos: el primer grupo son las madres que recibieron tratamiento entre las 22 y 35 semanas de gestación y el segundo grupo no recibió la intervención.

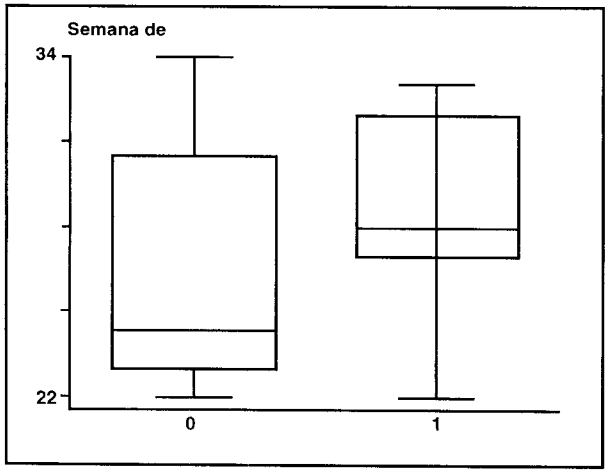
En relación al estado vital del recién nacido y la intervención de las madres entre las 22 y 28 semanas de gestación, se encontró un 75% de niños vivos. En recién nacidos de cuyas madres no se les administró la betametasona sobrevivió el 42% y en el grupo de niños de madres en las cuales se les administro Betametasona a partir de 29 a 35 semanas, la sobrevida fue de 59%. El detalle de la distribución se observa en el Cuadro Nº1.

CUADRO Nº1
DISTRIBUCION DE ESTADO VITAL Y SEXO SEGUN TRATAMIENTO

VARIABLE	VIVO%	MUERTO%
Varón con Tratamiento	63	37
Mujer con Tratamiento	77	23
Varón sin Tratamiento	50	50
Mujer sin Tratamiento	36	64

Se destaca como resultado principal que los neonatos de madres que recibieron el tratamiento con betametasona para estimular la producción de surfactante entre las 22 y 28 semanas de gestación tuvieron menor mortalidad por la enfermedad de Membrana Hialina dando un valor p < 0.002 que es estadísticamente significativo. Ver Gráfico Nº1.

GRAFICO Nº1
DISTRIBUCION DE LAS SEMANAS QUE SE INICIO EL TRATAMIENTO EN RELACIÓN CON EL ESTADO VITAL



0= Pacientes vivos 1= grupo de pacientes fallecidos

Todas estas variables por su naturaleza fueron analizadas de acuerdo a su distribución en proporciones y para observar si existe o no, asociación con el estado vital del niño y con la administración del medicamento se aplicó la prueba de chi2 como se observa en los Cuadros Nº 2 y Nº 3.

Las variables cualitativas relacionadas a la madre, como ser el grado escolar y el estado civil no tuvieron ninguna asociación con el estado vital del niño. Cuadro Nº 3

Las características patológicas que presentó la madre durante la gestación también fueron descritas y analizadas porque pueden actuar como posibles confundentes; estas variables son la preeclampsia, placenta previa, embarazo múltiple y sangrados placentarios, mostrando diferencias significativas a través de la prueba de chi2 dando un valor p <0.003 como se puede observar en el Cuadro Nº 2.

CUADRO Nº 2
RELACION DE INTERVENCION CON Y SIN TRATAMIENTO

VARIABLE	CHI2 Valor p	COMENTARIO
Sexo	0.744	Sin diferencias significativas
UCI	0.031	Existe diferencia significativa
Asfixia	0.003	" "
Preeclampsia	0.000	" "
Placenta previa	0.039	" "
Taquipnea	0.097	No existen diferencias
Quejido espiratorio	0.182	" "
Tiraje intercostal	0.728	" "
Cianosis	0.340	" "
Rx. Bonsel	0.099	" "
Grado escolar	0.888	" "

Fuente: Elaboración propia

CUADRO Nº3
RELACION DE CARACTERISTICAS CLINICAS Y ESTADO VITAL

VARIABLE	CHI2 Valor p	COMENTARIO
Sexo	0.850	Sin diferencias significativas
UCI	0.000	Existe diferencia significativa
Asfixia	0.000	" "
Preeclampsia	0.404	No existen diferencias
Placenta previa	0.126	" "
Taquipnea	0.000	Existen diferencias significativas
Quejido espiratorio	0.000	" "
Tiraje intercostal	0.000	" "
Cianosis	0.000	" "
Rx. Bonsel	0.000	" "
Grado escolar	0.263	No existen diferencias
Estado civil	0.840	" "

Fuente: Elaboración propia

Existe una significancia estadística importante entre los pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal (UCIn) con relación a los que recibieron la intervención (valor p <0.03).

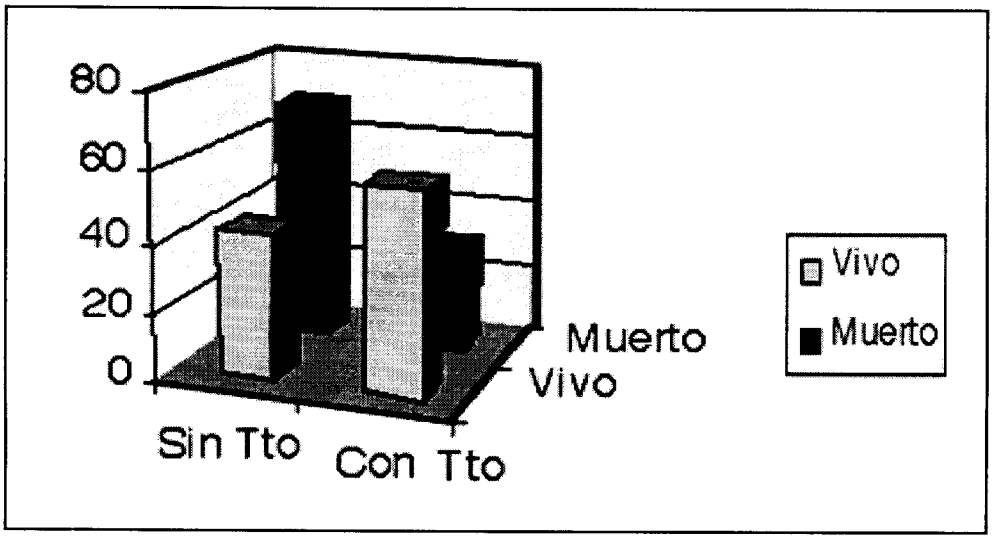
Otro de los datos relevantes que se observan en el Cuadro Nº2 es que no existen diferencias estadísticas en relación a la clínica que presenta el neonato en el momento de nacer con el tratamiento, sin embargo existen diferencias significativas con la clínica de la enfermedad y el estado vital, como se observa en en Cuadro Nº3., como también las alteraciones en la radiografía de tórax según la clasificación de Bomsel en relación a la administración de betametasona.

El promedio de Apgar al 1er minuto de vida es estadísticamente distinto (p<0.000) en relación al promedio de Apgar del 1er minuto en pacientes cuyas madres no recibieron la medicación. Es comparable también con los promedios de Apgar evaluados a los 5 minutos de vida a través del test de Silverman durante el primer día, igual que con el peso del recién nacido, este último dato va en directa relación con el diagnóstico promedio de edad gestacional determinada por el obstetra al ingreso de la paciente y confirmado por la evaluación a través del método de Capurro donde existe una correlación casi perfecta según el Coeficiente de correlación rho = 0.987

Un aspecto relevante es la distribución que tienen los pacientes con y sin tratamiento con relación al estado vital, como se observa en el Gráfico Nº 2, además que existe una asociación estadísticamente significativa en la prueba de chi2 valor p < 0.001

GRAFICO Nº 2

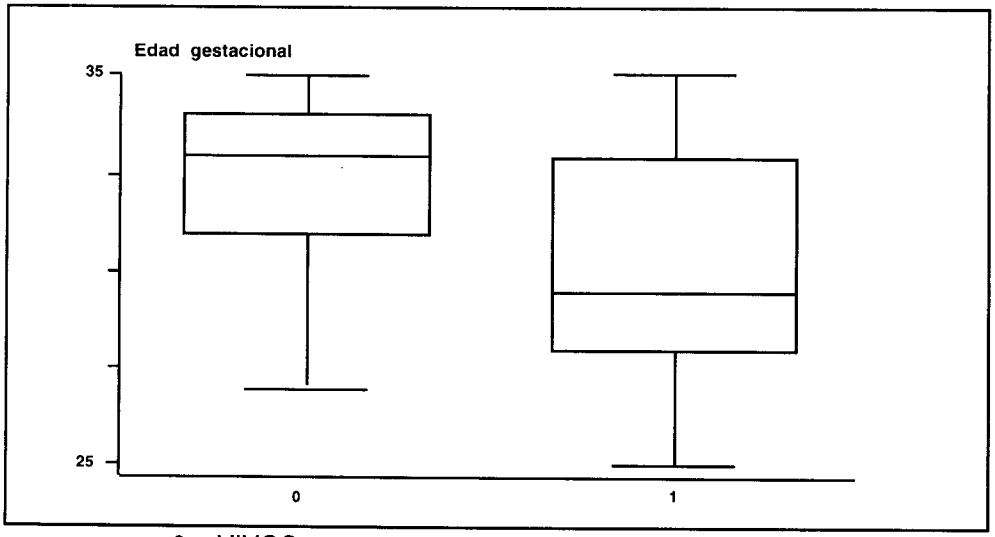
DISTRIBUCIÓN DEL ESTADO VITAL EN RELACION AL TRATAMIENTO



El sexo femenino tuvo mayor mortalidad en el grupo que no recibió tratamiento, en cambio existió una distribución equitativa en el grupo de la intervención.

GRAFICO Nº 3

DISTRIBUCION DEL ESTADO VITAL EN RELACION A LA EDAD GESTACIONAL



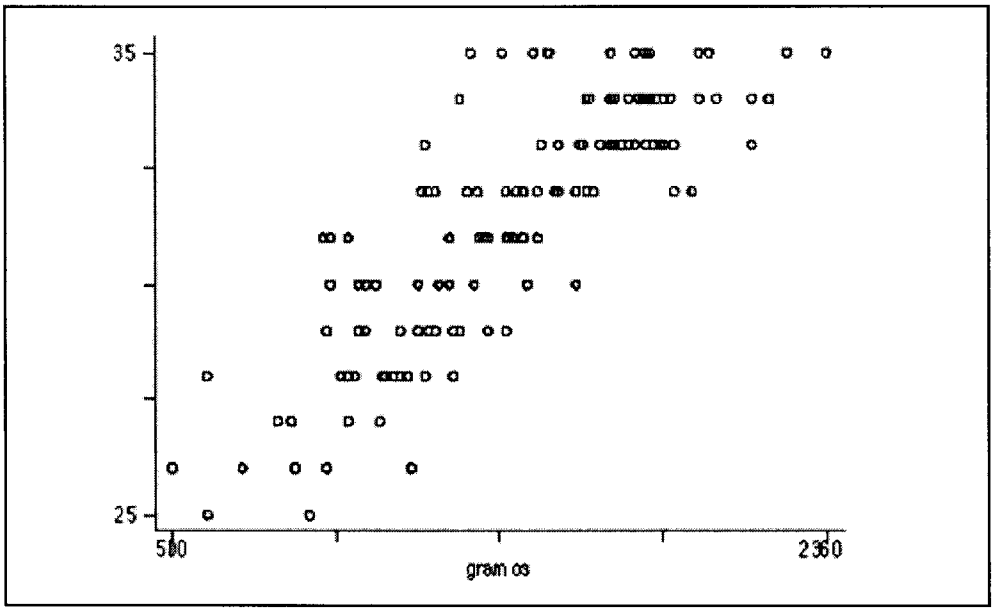
0 = VIVOS

1= MUERTOS

Como se como se conoce a través de la literatura internacional existe una relación directa entre la gravedad de la EMH y la edad gestacional, a menor edad gestacional mayor gravedad. Nuestros resultados confirman las investigaciones realizadas por diferentes autores ver Gráfico Nº 3.

GRAFICO Nº 4

RELACION DE PESO DEL RECIEN NACIDO Y EDAD GESTACIONAL (CAPURRO)



Como se observa en el Gráfico Nº4 existe una correlación positiva según el cálculo del coeficiente de correlación rho= 0.84 entre la edad gestacional evaluada por Capurro y el peso del recién nacido.

En Medicina Basada en Evidencia es prioritaria la significación clínica de los resultados más que la significación estadística; los conceptos de medición del efecto como se reporta para un Ensayo Clínico a través del cálculo de Reducción de Riesgo Relativo (RRR), Reducción de Riesgo Atribuible (RRA), y número necesario a Tratar (NNT), hacen hincapié sobre todo en la diferencia entre dos intervenciones o exposiciones. En cambio el valor significativo de p sólo indica la existencia de una diferencia significativa desde el punto de vista estadístico, sin aportar ninguna información relevante sobre el tamaño de la diferencia del efecto estudiado.

Uno de los análisis que permite responder la pregunta de investigación y cumplir con los objetivos planteados es la Medición del Efecto que esta relacionado a la administración antenatal de Betametasona a la madre en forma precoz para inducir la madurez pulmonar fetal y disminuir la Enfermedad de Membrana hialina, mejorar la calidad de vida, reducir los costos hospitalarios y principalmente disminuir la morbi-mortalidad en un nivel hospitalario de tercer nivel con pacientes de bajo nivel socio económico y cultural.

Medición del efecto

ANALISIS AJUSTADO ENTRE 22 Y 28 SEMANAS DE GESTACION

- Reducción de Riesgo Relativo.- La administración de Betametasona a las madres es forma precoz (entre 22 y 28 semanas), redujo el riesgo de morir en un 57.4 % en recién nacidos prematuros que nacen apartir de las 25 semanas en relación a los prematuros de madres que no recibieron el tratamiento.

- Reducción de Riesgo atribuible.- De cada 100 recién nacidos que enferman con Membrana hialina por falta de surfactante, 32.9 no morirán debido a que sus madres recibieron betametasona durante la gestación.

- Número necesario a tratar.- Es necesario tratar con Betametasona a 3 madres para evitar que

una de ellas tenga recién nacido con la enfermedad de membrana hialina y muera.

ANALISIS AJUSTADO ENTRE 29 Y 35 SEMANAS DE GESTACION

- Reducción de Riesgo Relativo.- La administración de Betametasona a las madres entre las 29 y 35 semanas de gestación, redujo el riesgo de morir en un 28 % en relación a los recién nacidos de madres que no recibieron el tratamiento.

- Reducción de Riesgo atribuible.- De cada 100 recién nacidos que enferman con Membrana hialina por falta de surfactante, 16.39 no morirán debido a que sus madres recibieron betametasona durante la gestación.

- Número necesario a tratar.- Es necesario tratar con Betametasona a 6 madres para evitar que una de ellas tenga recién nacido con la enfermedad de membrana hialina y muera.

Regresión logística

Al realizar el análisis de regresión logística se encuentran tres variables modificadoras de efecto y otras confundentes. Ver Cuadro Nº 4. Para realizar una identificación precisa es necesario ajustar con la variable semana de inicio del tratamiento, de esta manera obtenemos además las mediciones de efecto estratificadas en dos grupos que son las pacientes que recibieron intervención desde las 22 a 28 semanas de gestación y el otro grupo son las mujeres que recibieron la intervención entre las 29 y 35 semanas.

DISCUSION

Son múltiples los estudios realizados sobre el uso antenatal de corticoides para prevenir el síndrome de distress respiratorio (SDR) y la muerte de prematuros; uno de los estudios más importantes esta referido a Metanálisis efectuado por Crowley el cuál identificó aproximadamente 15 ensayos clínicos aleatorizados sobre 3500 mujeres y de ese estudio se deduce que la terapia antenatal con corticoides reduce la incidencia de Membrana Hialina en el 50%.[24 - 25, 28]

Otros autores presentan incidencias de acuerdo a la edad gestacional en semanas donde se produce el parto prematuro, una de las más altas incidencias es a las 25 semanas con un 93% de EMH lo cual va disminuyendo en proporción inversa al avance de semanas de gestación, llegando a una incidencia del 15% a las 35 semanas.[6, 32 - 33]

Como dato relevante encontramos que existen diferencias significativas ($p<0.002$) en la intervención precoz con Betametasona a partir de las 22 semanas de gestación cuando existe amenaza de parto prematuro con el estado vital del recién nacido.

Con relación a las manifestaciones clínicas que presenta el niño prematuro en relación a la maduración pulmonar, son menos graves en aquellos niños de cuyas madres recibieron la intervención en forma oportuna, no ocurre lo mismo en neonatos de cuyas madres no tuvieron control prenatal y no recibieron betametasona, además se trataron de madres que presentaron patologias como preeclampsia, sangrados placentarios u otras complicaciones de la gestación, por estas complicaciones los niños tuvieron mayor incidencia de presentar la enfermedad y morir.

Se demuestra que el uso antenatal de corticoides tiene efectos favorables sobre muchos sistemas fetales y mejora las funciones cardiovasculares, renales, y aparato gastrointestinal. [13-20]

Los resultados obtenidos sobre la medición del efecto enfocados a la intervención realizada entre las 22 y 28 semanas es relevante porque Nuestro estudio reporta que existe una reducción de riesgo relativo de 57.4% lo que significa que el tratamiento con betametasona a las madres redujo el riesgo de la enfermedad en relación a los recién nacidos.

Este resultado es comparable con los estudios sobre la terapia de corticoides en etapa antenatal para la prevención de EMH en un 50% Estos datos son importantes en la diferencia clínica como se menciona en Medicina Basada en la Evidencia[39-42].

Al realizar la inferencia de proporciones para observar si existen diferencias del efecto del tratamiento en relación a la reducción de riesgo relativo entre los grupos de pacientes tratadas entre las 22 y 28 semanas y las del grupo de 29 a 35 semanas, se obtiene un valor $P<0.000$ estadísticamente significativo.

Otra de las características importantes es el análisis de los costos y para esto existen estudios como en National Institutes of Health (NIH) en el cual publicaron las conclusiones de un grupo de expertos a los que se había convocado para actualizar un meta análisis, revisar el registro neonatal y hacer un análisis de la relación costo-beneficio y una valoración de la literatura científica de acuerdo con los rigurosos estándares del U.S. Preventive Services Task Force (NIH) Concensus Development Conference Statement, 1995; NIH Consensus Development Panel, 1995). Las conclusiones fueron que la incidencia de la E.M.H, de hemorragia intraventricular y de muerte neonatal se reducían en forma substancial (relaciones de ventaja de 0.5. 0.5 y 0.6), considerándose las pruebas como concluyentes. Ni la raza ni el sexo ni la presencia de rotura prematura de membranas influían en los beneficios y, lo que más importante, éstos seguían detectándose en los recién nacidos en los que la exposición fue de 24 horas. En los recién nacidos menores a 28 semanas de vida, las pruebas de la disminución de la incidencia de E.M.H fueron menos concluyentes, pero la gravedad del síndrome y la incidencia de hemorragias intraventriculares graves disminuyeron de manera significativa.[32, 40-43]

No existen pruebas razonables de que la incidencia de infección aumente ni en la madre ni en el hijo. Los resultados de los estudios de seguimiento a largo plazo no han mostrado la existencia de problemas en la salud general ni en el desarrollo nervioso que pudieran ser atribuidos a la administración de betamentasona (Ballard, 1986). En grupo del NIH calculó que si se pudiera aumentar el uso de esteroides antenatales desde el nivel actual del 15% en los prematuros de 24 a 34 semanas de gestación a un nivel más razonable del 60%, el ahorro de costos por asistencia hospitalaria inicial en E.E.U.U, sería de 157 millones de dólares anuales.[40]

Las recomendaciones del grupo de NIH son las siguientes:

1) Todos los fetos de 24 a 34 semanas de gestación son candidatos a este tratamiento, 2) En la decisión no debe influir la raza, el sexo, la rotura prematura de membranas, 3) Todas las pacientes elegibles para tratamiento tocolítico deben recibir esterorides, 4) como el tratamiento es eficaz a partir de las 24 horas, sólo en las pacientes en que se prevé un parto inmediato no debe administrarse el tratamiento, 5) Debido a la reducción de la hemorragia intraventricular, las pacientes con un embarazo menor a 30 semanas deben recibir el tratamiento, 6) En caso de amnionitis franca puede interrumpirse el tratamiento, 7) Éste consiste en 12 miligramos de betametasona cada 12 horas.[40,42]

Se concluye que el uso de betametasona entre las 22 y 28 semanas de gestación sobre la maduración pulmonar fetal que esta en estrecha relación con la EMH tiene un efecto de disminuir el riesgo de mortalidad en 57.4 %.

En las pacientes que recibieron la medicación para el mismo fin, entre las 29 y 35 semanas de gestación tienen un disminución de riesgo de mortalidad en 28% Concluyendose que los dos grupos ajustados por la edad gestacional son distintos en el porcentaje de mortalidad y confirmando que el primer grupo disminuye en más del 50% la mortalidad por EMH en los recién nacidos pretérminos.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos por su gentil colaboración al Dr. Eddy Rios C.

REFERENCIAS

1. Avery ME. Desarrollo del pulmón. En: Avery ME. El pulmón del recién nacido y sus enfermedades. 2da. ed. Barcelona: Editorial científico médica; 1970: p. 3-16
2. Avery ME. Enfermedad de la membrana hialina. En: Avery ME. El pulmón del recién nacido y sus enfermedades. 2da. ed. Barcelona: Editorial científico médica ;1970, p. 159-92
3. Avery ME. Disfunción pulmonar persistente en los niños prematuros. En: Avery ME. El pulmón del recién nacido y sus enfermedades. Segunda Edición. Barcelona: Editorial científico médica; 1970, p. 235-7
4. Dorst JP. Valoración radiográfica del tórax. En: Avery ME. El pulmón del recién nacido y sus enfermedades. 2da. ed. Barcelona: Editorial científico médica; 1970, p. 75-94
5. Vidyasagar D, Shimada S. Sustancia tensoactiva exógena en el síndrome de membrana hialina. Clin Perinatol 1987; 4: 1041- 69
6. Coustan DR. Aspectos clínicos de la aceleración prenatal de la maduración pulmonar. Clin Perinatol 1987; 3: 729- 44
7. Vidyasagar D, Raju TN, Shimada S, Maeta H. Reposición de sustancia tensoactiva: estudios clínicos y experimentales. Clin Perinatol 1987; 3: 745- 70

8. Notter RH, Shapiro DL. Sustancias tensoactivas del pulmón como forma de resposición: aspectos bioquímicos, biofísicos y clínicos. Clin Perinatol 1987; 3: 455- 504
9. Stahlman MT. Transtornos respiratorios agudos en el recién nacido. En: Avery GB. Avery neonatología fisiopatología y manejo del recién nacido. 3ra. ed. Buenos Aires: Panamericana; 1990, p. 430-57
10. Nelson NM. El comienzo de la respiración. En: Avery GB. Avery neonatología fisiopatología y manejo del recién nacido. 3ra. ed. Buenos Aires: Panamericana; 1990, p. 197-220
11. Usher R. Prematurez extrema. En: Avery GB. Avery neonatología fisiopatología y manejo del recién nacido. 3ra. ed. Buenos Aires: Panamericana; 1990, p. 282-316
12. Hodson WA, Truog WE. Técnicas especiales en el manejo de problemas respiratorios. En: Avery GB. Avery neonatología fisiopatología y manejo del recién nacido. 3ra. ed. Buenos Aires: Panamericana; 1990, p. 473-503
13. Devoe LD, Santos ER. Valoración fetal preparto en embarazos con hipertensión. Clin Perinatol 1991; 4: 789- 814
14. Gerstmann DR, Lemos RA, Claark RH. Ventilación de alta frecuencia: aspectos estratégicos. Clin Perinatol 1991; 3: 555- 70
15. Thurlbeck WM. Prematurez y desarrollo pulmonar. Clin Perinatol 1992; 3: 489- 514
16. Smith CV. Vigilancia del feto pretérmino. Clin Perinatol 1992; 2: 433- 44
17. Martín GI, Sindel BD. Asistencia del neonato de muy bajo peso: uso de la sustancia tensoactiva. Clin Perinatol 1992; 2: 455- 64
18. Mercier ChE. Soll RF. Estudios clínicos del extracto de surfactante natural en el síndrome de membrana hialina. Clin Perinatol 1993; 4: 713- 40
19. Brown DL, Pattishall EN. Otros usos del surfactante. Clin Perinatol 1993; 4: 765- 94
20. Holm BA, Waring AJ. Surfactantes: la siguiente generación en la restitución de surfactante. Clin Perinatol 1993; 4: 817- 34
21. Schurch S. Propiedades de la tensión superficial del surfactante. Clin Perinatol 1993; 4: 667- 82
22. Jobe AH, Ikegami M. Metabolismo del surfactante. Clin Perinatol 1993; 4 683- 98
23. DeAngelis RL, Findlay JW. Metabolismo de los surfactantes sintéticos. Clin Perinatol 1993; 4: 699- 712
24. Simone C, Derewlany L, Koren G. Transferencia de fármacos a través de la placenta: consideraciones en el tratamiento y la investigación. Clin Perinatol 1994; 3: 473- 91
25. Ward RM. Aceleración de la maduración del pulmón fetal por medio de fármacos. Clin Perinatol 1994; 3: 529-48
26. Berg TG, Devoe LD. Valoración del líquido amniótico. Clin Perinatol 1994; 4: 807- 20
27. Toyoshima K, Narahara H, Furukawa M, Frenkel RA, Johnston JM. Factor activador de plaquetas: influencia en el desarrollo de los pulmones fetales, y relación con trabajos de parto normal y prematuro. Clin Perinatol 1995; 2: 249- 66
28. Sasidharan P. Corticoterapia en la homeostasis tensional del neonato. Clin Perinatol 1998; 3: 781- 800
29. Kattwinkel J. Surfactante. Clin Perinatol 1998; 1: 17- 34
30. Dekowski SA, Holltzman RB. Reposición de sustancia tensoactiva. Actualización de sus aplicaciones terapéuticas. Clin Pediatr North Am 1998; 3: 533- 56
31. Ringer SA. Asistencia al niño de peso ex Jain L. Depuración de líquido alveolar en pulmones en desarrollo y su papel en la transición neonatal. Clin Perinatol 1999; 3: 589- 604
32. Stork Ar. Extremadamente bajo al nacer. En: Cloherty JP, Stark AR. Manual de cuidados neonatales. 3ra. ed., Madrid; Masson SA; 1999, p. 79-84
33. Liley HG, Stark AR. Síndrome de distrés respiratorio, enfermedad de membrana hialina. En: Cloherty JP, Stark AR. Manual de cuidados neonatales. 3ra. ed., Madrid Masson SA; 1999, p. 371-79
34. Hansen T, Corber A. Transtornos de la transición. En: Taeusch HW, Ballard RA. Tratado de neonatología de Avery. 7a. ed., Madrid: Harcourt; 2000, p. 602-29
35. Hansen T, Corber A. Fisiología pulmonar del recién nacido. En: Taeusch HW, Ballard RA. Tratado de neonatología de Avery. 7a. ed., Madrid: Harcourt; 2000, p. 562-75
36. Gomez M, Hansen T, Corber A. Tratamiento de la insuficiencia respiratoria rebelde a la terapéutica. En: Taeusch HW, Ballard RA. Tratado de neonatología de Avery. 7a. ed., Madrid: Harcourt; 2000, p. 595-601
37. Hansen T, Corber A. Enfermedades de las vías respiratorias. En: Taeusch HW, Ballard RA. Tratado de neonatología de Avery. 7a. ed., Madrid: Harcourt; 2000, p. 661-7
38. Beckman DA, Brent RL. Efectos de las drogas maternas en el desarrollo del feto. En: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. Neonatología Fisiopatología y manejo del recién nacido. 5a. ed. Buenos Aires. Panamericana; 2001, p. 207-34
39. Nelson NM. El comienzo de la respiración. En: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. Neonatología Fisiopatología y manejo del recién nacido. 5a. ed., Buenos Aires. Panamericana 2001, p. 253-74
40. Papageorgiou A, Bardin CL. El neonato con extremadamente bajo peso al nacer. En: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. Neonatología Fisiopatología y manejo del recién nacido. 5a. ed. Buenos Aires. Panamericana; 2001, p. 447-74
41. Whitsett JA, Pryhuber GS, Rice WR. Transtornos respiratorios agudos. En: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. Neonatología Fisiopatología y manejo del recién nacido. 5a. ed. Buenos Aires. Panamericana; 2001, p. 487-510
42. Hodson WA, Truog WE. Principios del manejo de los problemas respiratorios. En: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. Neonatología Fisiopatología y manejo del recién nacido. 5a. ed., Buenos Aires. Panamericana; 2001, p. 535-58
43. Landy HJ. Impacto de las enfermedades maternas sobre el recién nacido. En: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. Neonatología Fisiopatología y manejo del recién nacido. 5a. ed., Buenos Aires. Panamericana; 2001, p. 185-206

ARTICULO ORIGINAL

MENINGITIS TUBERCULOSA EN MENORES DE 14 AÑOS VACUNADOS CON BCG. HOSPITAL DEL NIÑO "OVIDIO ALIAGA URIA". LA PAZ

TUBERCULOUS MENINGITIS IN CHILDREN UNDER 14 YEARS VACCINATED WITH B.C.G.

Lourdes Del Pilar Pastor Sequeiros*, Byanka Lorena Pozzo Salvatierra *, Daniel Jorge Alejandro Rojas Rojas*, Ac. Dr. Eduardo Mazzi Gonzales de Prada**

RESUMEN

Pregunta de investigación

Encontrar casos de meningitis tuberculosa en niños vacunados con BCG.

Tipo de estudio

Trabajo no experimental, retrospectivo, descriptivo y de corte transversal.

Lugar

Pacientes con meningitis tuberculosa internados en el Hospital del Niño "Ovidio Aliaga Uria" de la ciudad de La Paz.

Sujetos

Se considero un universo de 38 pacientes menores de 14 anos con el diagnostico de meningitis tuberculosa, internados en el Hospital del Niño de la ciudad de La Paz, durante el periodo comprendido entre enero de 1999 hasta marzo del 2003. De los cuales se analizo una muestra de 17 pacientes los cuales tenían la vacuna BCG.

Materiales

Formulario de recolección de datos, historias clínicas y expediente clínico.

Procedimientos

Se realizó la revisión de historias clínicas y expedientes clínicos de pacientes con el diagnóstico de meningitis tuberculosa desde enero de 1999 hasta marzo de 2003 y se procedió al llenado del formulario diseñado para el estudio.

Resultados

De un total de 38 pacientes diagnosticados con meningitis tuberculosa, se encontró 17 pacientes 44.7% que habían sido inmunizados con BCG y 23 pacientes 55.3% que no habían recibido la inmunización. El 52.6% de pacientes correspondían al sexo femenino y 47,4% al sexo masculino.

Del total de pacientes inmunizados con la vacuna BCG y que presentaron meningitis tuberculosa, 64. 6% tenían una edad entre los 6 y 14 años de edad; 64.7% se encontraban con bajo peso para su edad; 64.7% provenían de áreas urbano marginales; 88.2% tuvieron parto domiciliario; 76.5% presentaron alzas térmicas como signo sintomatología más frecuente. La evolución de los pacientes con inmunización fue: bueno en 35.3%, malo en 35.3% y fallecieron 29.4%.

Conclusiones

El estudio demostró que en nuestro medio existe un alto porcentaje de pacientes con meningitis tuberculosa a pesar de haber recibido inmunización con la vacuna BCG (44.7%), lo que lleva a pensar en la coexistencia de otros factores, como estado nutritivo deficiente (64.7% tenían bajo peso para su edad), factor socio económico bajo (64.7% venían de áreas urbano marginales, 88.2% tuvieron parto domiciliario) y quizás que la vacuna BCG fue inefectiva.

Palabras clave

Meningitis tuberculosa. BCG. Tuberculosis

ABSTRACT

Research question

Finding cases of tuberculous meningitis (TM) in children given BCG vaccine.

Type of study

Non-experimental, retrospective and descriptive study

Place

Padmitted at the Hospital del Nino "Ovidio Aliaga Uria", La Paz, Bolivia for tuberculous meningitis.

Subjects

38 patients under 14 years of age diagnosed with tuberculous meningitis admitted to he Children's Hospital in La Paz, between January 1999 and March 2003, 17 patients had received a BCG vaccine.

Materials

Data forms, clinical histories and files.

* **Estudiantes de la Facultad de Medicina UMSA**
** **Jefe de la Cátedra de Pediatría. Facultad de Medicina. UMSA**
CORRESPONDENCIA:
Daniel Jorge Alejandro Rojas Rojas
Casilla de correo # 4376. La Paz
Teléfono: 2221504/2225216
Correo electrónico: dano_ro@yahoo.com

Procedure

Tuberculous meningitis patient medical histories and files admitted within the period of the study were revised filling the forms designed for the study.

RESULTS

From a total of 38 patients diagnosed with TM, 17 (44.7%) had received the BCG vaccine, 23 patients (55.3%) had not. 52.6% patients were female, 47.4% were male. 44.6 % of patients that had received the BCG vaccine and were diagnosed with TM were between 6 and 14 years of age; 64.7% had low weight for their age; 64.7% came from low-income urban areas; 88.2% had been born at home. 76.5% had had high temperatures as the most frequent symptom. The evolution of the patients who had the BCG vaccine was good in 35.3%, bad in 35.3%, 29.4% died.

CONCLUSIONS

The study showed that in our milieu there is a high percentage of patients with TM, in spite of having received the BCG vaccine, (44.7%), which would indicate the existence of other factors, such as a deficient nutrition (64.7 were under weight for their age), socio-economic factors, (64.7% came from very poor urban areas, 88.2% had been delivered at home), the vaccine might also have been ineffective.

Key Words

Tuberculous meningitis. BCG. Tuberculosis

INTRODUCCION

La meningitis tuberculosa es la infección meníngea producida por el Mycobacterium tuberculosis. Puede ocurrir a cualquier edad, aunque clásicamente fue considerada con mayor frecuencia en los niños. Es siempre secundaria a un foco tuberculoso pulmonar clínicamente aparente o no y excepcionalmente ocurre por extensión directa. Durante la infección tuberculosa primaria se produce una diseminación hematógena que puede penetrar en el sistema nervioso, donde queda acantonada en pequeños focos subependimarios o subpiales denominados nódulos de Rich. En los niños es frecuente la presencia simultánea de una infección tuberculosa extrameníngea, tuberculosis pulmonar miliar u otras enfermedades.[1-2]

La presentación clínica es muy variable, lo que constituye su principal característica. El diagnóstico de la meningitis tuberculosa se basa en el estudio cito químico y bacteriológico del LCR, que permite demostrar la inflamación meníngea y confirmar la etiología. La meningitis tuberculosa sin tratamiento es mortal en todos los casos. La edad del paciente y su situación clínica al inicio del tratamiento constituyen los dos factores pronósticos más relevantes. El fundamento terapéutico es la quimioterapia antituberculosa, que en la mayoría de los pacientes debe complementarse con otras medidas generales o específicas sin esperar la confirmación bacteriológica.[1-5]

La vacuna de la tuberculosis fue desarrollada por los epidemiólogos Albert Calmette y Camille Guérin, por lo que se llama vacuna BCG (Bacilo de Calmette y Guerin).[6]

Consiste en una vacuna liofilizada en la que se usan bacilos de tuberculosis vivos atenuados, incapaces de provocar la enfermedad, pero capaces de estimular las defensas del cuerpo. Si bien esta vacuna no evita la infección tuberculosa, disminuye la posibilidad de desarrollar meningitis tuberculosa y miliar.[6-8]

El presente estudio se llevó acabo en el Hospital Del Niño "Ovidio Aliaga Uria" de la ciudad de La Paz, con la finalidad de identificar el número de casos de meningitis tuberculosa en niños vacunados con BCG en el periodo comprendido entre Enero 1999 a Marzo de 2003. Además para establecer la edad más frecuente de presentación, su frecuencia por sexo, conocer el peso de los pacientes, establecer la relación entre la procedencia y tipo de atención de parto, identificar la relación entre inmunización y evolución de los pacientes y conocer la signo-sintomatología más frecuente de presentación. Esta motivación surgió del hecho de observar muchos niños vacunados e internados por meningitis tuberculosa

MATERIAL Y METODOS

Este fue un trabajo no experimental, retrospectivo, descriptivo y de corte transversal.

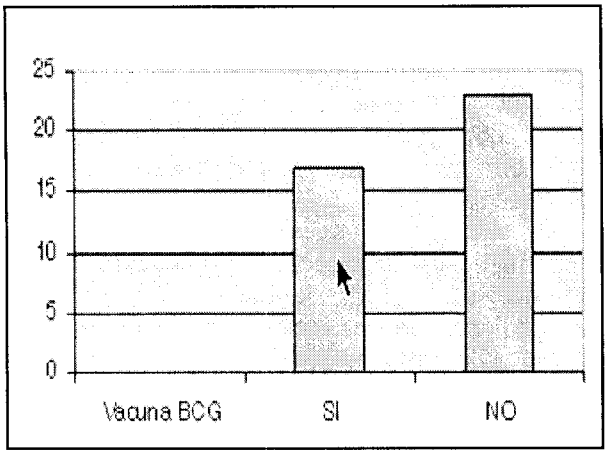
Se tomo un universo de 38 pacientes diagnosticados con meningitis tuberculosa en el Hospital del Niño "Ovidio Aliaga Uria" de la ciudad de La Paz, desde enero de 1999 hasta marzo de 2003 y de ellos se revisaron 17 pacientes los cuales habían recibido la vacuna BCG, determinada por el antecedente de vacunación y/o reflejada en la historia clínica del paciente.

Se realizó la revisión de historias clínicas y expedientes clínicos de los pacientes con el diagnóstico de meningitis tuberculosa y con los datos obtenidos se procedió al llenado del formulario diseñado para el estudio.

RESULTADOS

De un total de 38 pacientes diagnosticados con meningitis tuberculosa, se encontró un 44.7% de casos (17 pacientes) que habían sido inmunizados con BCG. El 52.6% de pacientes fueron del sexo femenino y 47,4% del sexo masculino. Figura No 1.

FIGURA Nº 1.
RELACION ENTRE MENINGITIS TUBERCULOSA Y BCG HOSPITAL DEL NIÑO ENERO 1999 –MARZO 2003



Del total de pacientes inmunizados con la vacuna BCG que presentaron meningitis tuberculosa obtuvimos los siguientes datos:

- 64. 6% se encontraban entre los 6 y 14 años de edad. Cuadro No 1

CUADRO Nº 1
EDAD MÁS FRECUENTE DE PRESENTACIÓN DE MENINGITIS TUBERCULOSA EN NIÑOS VACUNADOS CON BCG HOSPITAL DEL NIÑO ENERO 1999 – MARZO 2003

Edad / BCG	Nº	%
0 años - 2 años	4	23.6
> 2 años - 6 años	2	11.8
> 6 años - 14 años	11	**64.6**
Total	17	100%

Fuente: Historias Clínicas. Hospital del Niño. Enero 1999 – marzo 2003

- 64.7% tenían bajo peso para su edad; de los cuales 41.2% correspondieron al sexo femenino y 23.5% al sexo masculino. Cuadro No 2.

CUADRO Nº 2
RELACION ENTRE SEXO Y PESO DE NIÑOS CON MENINGITIS TUBERCULOSA EN NIÑOS VACUNADOS HOSPITAL DEL NIÑO ENERO 1999 – MARZO 2003

Peso	Sexo					
	Femenino		Masculino		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Ideal	3	17.6	3	17.6	6	35.3
No ideal	7	41.2	4	23.5	11	64.7
total	10	58.8	7	41.2	17	100%

Fuente: Historias Clínicas. Hospital del Niño. Enero 1999 – marzo 2003

- 64.7% provenían de áreas urbano marginales y 35.3% de área rural. Cuadro No 3.

CUADRO Nº 3

RELACION ENTRE LA PROCEDENCIA Y EL TIPO DE ATENCION DE PARTO DE NIÑOS CON MENINGITIS TUBERCULOSA VACUNADOS CON BCG HOSPITAL DEL NIÑO ENERO 1999 – MARZO 2003

Parto / Area Procedencia	Domiciliario		Hospitalario		Total	
	Nº	Nº	Nº	Nº	Nº	Nº
Urbana	0	0	0	0	0	0
Urbana Marginal	10	58.8	1	5.9	11	64.7
Rural	5	29.4	1	5.9	6	35.3
Total	15	88.2	2	11.8	17	100

Fuente: Historias Clínicas. Hospital del Niño. Enero 1999 – marzo 2003

- 88.2% tuvieron parto domiciliario
- Los signos y síntomas más frecuentes de presentación fueron: alzas térmicas (76.5%), vómitos (70.6%), alteraciones de la conciencia (52.9%) y con menor frecuencia convulsiones y paresias de extremidades (5.9%). Cuadro No 4.

CUADRO Nº 4
SIGNO-SINTOMATOLOGIA MAS FRECUENTE EN NIÑOS CON MENINGITIS TUBERCULOSA VACUNADOS CON BCG HOSPITAL DEL NIÑO ENERO 1999 – MARZO 2003

Signo-sintomatología	Nº	%
Alzas térmicas	13	76.5
Vómitos	12	70.6
Alteración de la conciencia	9	52.9
Convulsiones	7	41.1
Cefalea	6	35.3
Tos	3	17.6
Anorexia	2	11.8
Dolor abdominal	2	11.8
Paresias	1	5.9

Fuente: Historias Clínicas. Hospital del Niño. Enero 1999 – marzo 2003

La evolución de los pacientes con meningitis tuberculosa fue el siguiente:

- Pacientes con inmunización: el pronóstico fue bueno en 35.3%, malo en 35.3% y fallecieron 29.4%
- Pacientes sin inmunización: el pronostico fue bueno en 42.85%, malo en 38% y fallecieron 19.2%.

Se aplicó la prueba de Chi Cuadrado y se propusieron dos hipótesis:

1. Nula: la relación entre pronóstico e inmunización con BCG no es significativa y los resultados obedecen a la casualidad.

2. Alterna: la relación entre pronóstico e inmunización con BCG es significativa y los resultados no obedecen a la casualidad.

De acuerdo a los resultados obtenidos se acepto la hipótesis nula.

DISCUSION

La tuberculosis es un flagelo que azota a toda la población boliviana y la cual esta todavía muy lejos de ser conquistada. Los niños son los que sufren mas este azote y muchos de ellos sucumben ante las complicaciones o la propia enfermedad, la tuberculosis meníngea es un ejemplo de ello. [1,4-5]

La vacuna BCG es utilizada en la mayoría de los países en desarrollo y aunque no es la solución final para erradicar la enfermedad, previene en forma satisfactoria, aproximadamente el 80% de casos de tuberculosis meníngea y miliar. [3-5, 8]

El análisis de los resultados obtenidos en este trabajo indica que un alto porcentaje 44.7% de casos de meningitis tuberculosa corresponde a pacientes inmunizados con la vacuna BCG, poniendo en dudad la eficacia de la vacuna BCG en controlar las formas tuberculosas graves, sobre todo la meningitis tuberculosa, que conlleva una elevada morbilidad y mortalidad infantil.[5]

La vacunación universal es recomendada por el Programa Ampliado de Inmunizaciones de la OPS/ OMS, para administrarse a todos los recién nacidos y actualmente se la administra en más de 100 países, sobre todo en aquellos menos desarrollados, como una forma de disminuir los casos de la enfermedad .[8-11.]

Dos meta-análisis publicadas recientemente, acerca de la eficacia de la vacuna BCG, concluyen que la vacuna tiene una protección aproximada al 80% evitando la meningitis tuberculosa y la tuberculosis miliar en niños. En cambio los resultados de protección contra la tuberculosis pulmonar son diferentes, evitando sacar conclusiones definitivas y se deduce que confiere una protección aproximada de casi el 50% en tuberculosis pulmonar.[11-13.]

La posible explicación de este hecho nos hace pensar en dos posibilidades: la primera, quizá la más simple, seria de atribuir a una falla en el proceso de inmunización con la vacuna BCG ya sea por su inactivación debido a un fracaso en la refrigeración o manipulación en algún punto de la cadena representada por los distintos niveles que recorre.[4, 13]

La segunda posibilidad, estaría vinculada con el sistema inmunológico del niño que está determinado por diversos factores entre ellos el estado nutricional y estrato socioeconómico. Para corroborar lo indicado en el párrafo anterior, encontramos que un 64.7% de los niños vacunados tenían un peso bajo para su edad, 88.2% tuvo parto domiciliario, 64.7% procedían de áreas urbano-marginales y 35.3% de área rural. Para nuestra sorpresa, no se encontró un sólo caso procedente de área urbana. La desnutrición es otro problema creciente en nuestra sociedad y datos de la Estrategia AIEPI, indican que más del 40% de niños menores de 5 anos de edad están desnutridos, poniendo en riesgo a nuestros niños de contraer tuberculosis u otras enfermedades.[9]

La incidencia de casos fue ligeramente mayor en el sexo femenino, tanto en niños que recibieron inmunización como en los que no, debido aparentemente a que la mayoría de las niñas se encontraban con bajo peso para su edad frente al sexo masculino.

La edad más frecuente de presentación encontrada fluctuó entre los 6 y 14 años, lo que demuestra que la meningitis tuberculosa se presenta en edad preescolar y escolar. Es así, que la edad juega un papel importante en la epidemiología de la tuberculosis meníngea por el mayor contacto y exposición al bacilo asociado al mal estado nutricional del niño. La relación entre la evolución de los pacientes y la vacuna BCG no mostraron relación alguna.

A pesar del tratamiento adecuado y oportuno de la meningitis tuberculosa, todavía un gran número de niños padece una alta morbilidad y mortalidad que repercute en la familia y la sociedad. El Programa Nacional de Control de Tuberculosis de Bolivia, informa una incidencia de tuberculosis de 120 a 130 casos por cada 100.000 habitantes y en la población infantil, la incidencia de tuberculosis se calcula entre 30 a 40 por cada 100.000 habitantes con una mortalidad anual aproximada de 6000 niños.[10-14]

En Bolivia existe un programa universal de vacunación neonatal con BCG y aun así seguimos viendo muchísimos casos de las diferentes formas de tuberculosis, sobre todo tuberculosis meníngea y miliar, ya sea por que un porcentaje alto de la población sufre de desnutrición y/o por fallas en la técnica de administración de la vacuna, de todas maneras es importante y recomendable seguir vacunado con BCG a todos nuestros recién nacidos.[13-14]

Vale la pena comentar que mas del 50% de los niños internados por meningitis tuberculosa, no habían recibido la vacuna BCG, hecho que debe llamar nuestra atención para lograr ampliar y mejorar las coberturas de vacunación sobre todo en las áreas rurales y urbano-marginales del país.

Los resultados del presente estudio nos estimulan a seguir investigando este problema y llegar en un tiempo razonable al fondo del mismo y así buscar respuestas y soluciones que nos ayuden a combatir esta enfermedad en forma eficiente y correcta, además de esforzarnos en lograr y corregir el estado nutritivo de nuestros niños y mejorar las condiciones socio-económicas de nuestra población.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al personal de Estadística del Hospital del Niño "Ovidio Aliaga Uria" por el apoyo y colaboración que nos brindaron y a la Dra. Renata Goldberger Rumpler por la revisión del artículo y sus valiosas sugerencias.

REFERENCIAS

1. Polo JM. Infecciones del sistema nervioso. En: Masson M, ed. Medicina Interna. Barcelona: Editorial Garsi S.A.; 1997.p. 2047-66.
2. Raviglione M, O'Brien R. Enfermedades producidas por micobacterias. En Harrison E, ed. Principios de Medicina Interna. 15ed. Madrid: Ed. McGraw-Hill – Interamericana; 2002.p. 1149-61
3. http://bvs.insp.mx/componen/svirtual/ppriori/06/0698/arti.htm
4. Formulario Terapéutico Nacional. Ministerio de Desarrollo Humano. 4ta.ed. La Paz: Artes Gráficas Latina; 1999.p. 227-32.
5. Bartos A: Inmunizaciones. En: Aranda E, Diaz M, Tamayo L, Sandoval O, Mazzi E, Bartos A, Quiroga C, Peñaranda RM, eds. Texto de la Cátedra de Pediatría. La Paz: Elite Impresiones; 2003.p.59-62.
6. http://www.buenasalud.com
7. http://www.mpsp.org/mpsp/Boletines/Boletin6/bcg.htm
8. Cusminsqi M. Cadena de Frío. En: OPS, eds. Manual de Crecimiento y Desarrollo del Niño. 2da ed. La Plata, Argentina: Organización Panamericana de la Salud; 1994.p. 27-41.
9. Mazzi E. Cual es su experiencia relacionada con la atención integrada de las enfermedades prevalentes de la infancia (AIEPI). Arch Argent Pediatr 1999; 97:408-10.
10. Aramayo M, Goldberger R. Meningitis tuberculosa. En: Mazzi E, Aranda E, Goldberger R, Tamayo L, eds. Normas de Diagnostico y Tratamiento en Pediatría. 3ra ed. La Paz: Elite Impresiones; 2003: 391-3.
11. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Pickering LK, ed.2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics .p.593-613.
12. Pantoja M, Goldberger R. Tuberculosis infantil, una enfermedad prevalente en Bolivia (edit). Rev Soc Bol Ped 2002; 41:118-9.
13. Ministerio de Salud y Deportes. Informe del Programa Nacional de Control de Tuberculosis. La Paz: Ministerio de Salud y Deportes; 2002.
14. Arteaga R, Mejia H, Duran A, Goldberger R, Camacho M. Tuberculosis en la infancia. Rev Soc Bol Ped 1996; 35: 97-101.
15. Frieden T, Sterling TR,Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. tuberculosis. Lancet 2003; 362:887-99.

ARTICULO ORIGINAL

ANTROPOMETRIA EN MENORES DE 5 AÑOS EN LA LOCALIDAD DE COROICO. LA PAZ

ANTHROPOMETRIC MEASUREMENTS IN CHILDREN UNDER 5 YEARS OF AGE

Gustavo Cuéllar Navarro, Juan Carlos Farfán Romero*, Wilmer Gisberth Luna *, Ivon Alejandra Crespo Terán *, Jossy Fernández Chayra*, Jessy Fernández Niño de Guzman *, Ac. Dr. Eduardo Mazzi Gonzales de Prada ****

RESUMEN

Objetivo General

Evaluar el estado nutritivo de la población pediátrica menor de 5 años en la localidad de Coroico del departamento de La Paz.

Material y métodos

Estudio descriptivo de corte transversal, basado en la realización de una encuesta elaborada con preguntas cerradas referente a edad, peso y talla para así determinar el grado de desnutrición de niños menores de 5 años. Las mediciones antropométricas se efectuaron con técnica estandarizada (tablas del SVEN), tallímetros y balanzas previamente calibradas.

Pacientes

Se estudiaron en el mes de noviembre del 2002, un total de 323 niños menores de 5 años, se anotó el peso en kilogramos y la talla en centímetros.

Resultados.

La relación Talla/Edad, que es un indicador de desnutrición crónica demostró que 160 niños (49,5%) se encontraban en el rango –1 y –2 DE. En las medianas de Peso/ Edad, 198 niños (61,3%) se encontraban en el rango de –1 y –2 DE, que refleja la deficiencia de alimentación que reciben estos niños.

La relación Peso/Talla, representa quizá el indicador más importante de desnutrición aguda y en este trabajo se observo que un alto porcentaje de los niños, 207 del total de 323 (64%) se encontraban en la mediana mientras que un 29.1% presentaba entre –1 y –2 DE.

Conclusiones

Casi el 50% de la población estudiada presentaban algún grado de desnutrición crónica por la relación Talla/Edad, 61% tenían una desnutrición global por la relación Peso/Edad y 64% presentaban desnutrición aguda por la relación Peso/Talla.

Palabras clave

Desnutrición. Talla. Peso. Nutrición.

ABSTRACT

General objectives

To evaluate the nutritional status of children under five years of age in a rural area of La Paz.

Methods

Descriptive and transversal study, based in questions regarding weight, lenght and age. Anthropometric measurements.

Patients

In November 2002 we studied 323 children. Weight and length were measured in kilograms and centimeters, respectively.

Result

For the Lenght/Age relation, 49.5% were in the range of -1 y -2 ED. For the Weight/Age relation, 61.3% were in the range were in the range of -1 y -2 ED. For the Weight/length relation, 64% were in the median range and 29.1% were in the range of -1 y -2 ED.

Conclusions

Almost 50% of the population studied had some degree of chronic malnutrition, 61% had global malnutrition and 64% had acute malnutrition.

Key words

Malnutrition. Stature. Weight. Nutrition

INTRODUCCION

La desnutrición se encuentra dentro de las primeras causas de morbilidad y mortalidad infantil de nuestro país, y aún así no tenemos estadísticas confiables de este problema frecuente y presente en toda la vasta geografía de nuestro país. 1 La falta de datos antropométricos en niños menores de 5 años que demuestren la situación actual en nuestras áreas rurales, refleja una insuficiente educación e información de la población, condiciones económicas desfavorables y quizás aspectos culturales arraigados, que forman en definitiva un verdadero

* Estudiantes de 5to año. Facultad de medicina. U.M.S.A
** Jefe. Cátedra de pediatría. Facultad de Medicina. U.M.S.A.
CORRESPONDENCIA
Ac. Dr. Eduardo Mazzi Gonzales de Prada
Teléfono: 246151
Dirección: Hospital del Niño "Ovidio Aliaga Uria".
Calle Mayor Zubieta S/N. Miraflores. La Paz
Correo electrónico: gussyto@hotmail.com

complot contra la salud de nuestros niños que básicamente se demuestra en el peso, la talla y las diferencias interrelacionadas concluyentes entre las mismas.[2-3]

Corresponde mencionar que dentro de las primeras causas de morbilidad y mortalidad infantil de nuestro país, la desnutrición, ocupa uno de los primeros lugares tanto en forma aislada como asociada a otras patologías prevalentes de la niñez. [1,4-5]

Estos aspectos impulsaron a llevar a cabo esta investigación en la localidad de Coroico, que se encuentra a dos horas y treinta minutos de la ciudad de La Paz, a una altura de 1.750 m.s.n.m., en el área de Noroeste de Yungas, siendo esta una de las poblaciones rurales más importantes en el departamento de La Paz debido al número de habitantes (7.244 habitantes) y al atractivo turístico de la zona; además que una de las principales preocupaciones de nuestra Facultad de Medicina, es brindar, apoyar, promover y lograr prevenir patologías de mayor incidencia en nuestra niñez y que pueden provocan muertes innecesarias.

Estamos conscientes de que éste es tan solo el primer paso hacia un verdadero acercamiento de los estudiantes y docentes hacia la población más vulnerable de nuestro país, para mejorar la calidad de vida y en este caso contribuir a mejorar el estado nutritivo de los niños.

MATERIAL Y METODOS

El presente trabajo fue un estudio descriptivo de corte transversal, basado en una encuesta elaborada con preguntas cerradas referente a edad, peso y talla para así determinar el grado de desnutrición de la población pediátrica menor de 5 años en Localidad de Coroico del departamento de La Paz, realizado en noviembre del 2002.

El grupo de trabajo consistió en 120 alumnos de Quinto año de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés de la ciudad de La Paz, que cursaba él rote de Materno-Infantil Tercera Estancia y que fueron divididos en grupos de 10 personas que tomando como punto de referencia la plaza principal de la localidad de Coroico, tomaron rumbos predeterminados para evitar la realización de una encuesta a una misma persona. Las mediciones antropométricas se efectuaron con técnica estandarizada, de acuerdo al Sistema de Vigilancia Epidemiológica Nutricional (S.V.E.N.), con tallímetros y balanzas previamente calibradas. Se registró el nombre, sexo y fecha de nacimiento y se tomó el peso en kilogramos y la talla en centímetros.

Cada estudiante realizó un número mínimo de 3 encuestas, para lograr definir la relación Peso/Talla, Talla/Edad, Peso/Edad, bajo parámetros conocidos, haciendo un total de 36 encuestas por grupo que el encargado representante de cada grupo entregó una vez finalizadas las mismas.

La recolección de las encuestas estuvo a cargo de un responsable de cada grupo que a su vez entregaron el número total de las encuestas a los miembros responsables de la Directiva de quinto año para su posterior tabulación y de esta manera establecer e identificar los grados de desnutrición y los grupos de mayor riesgo en niños menores de 5 años.

La tabulación se realizó con un número de 323 encuestas que representan una muestra de cerca del 15% del universo establecido de la localidad según datos del Instituto Nacional de Estadística.

RESULTADOS

Del total de 323 niños estudiados, 77 fueron menores de dos anos (24%), los restantes 246 niños (76%) eran menores de 5 anos. Con relación al sexo, tuvimos 176 niñas (54%) y 147 varones (46%).

La relación Peso/Talla, representa el indicador más importante de desnutrición aguda y en este trabajo se observó que un alto porcentaje de los niños, 207 del total de 323 (64%) se encontraba en la mediana mientras que un 29.1% presentaba entre –1 y –2 DE, esto refiere que un 1/3 parte de la población de menores de 5 años de la localidad de Coroico cursaba con desnutrición aguda.

En cuanto a la Talla/Edad, que es un indicador de desnutrición crónica; 160 niños (49,5%) se encontraban entre –1 y –2 DE, lo que indica que cerca de la mitad de la población (50%) presenta algún grado de desnutrición crónica.

Con relación al Peso / Edad, 198 niños (61,3%) se encontraba entre el rango de –1 y –2 DE, que refleja

la desnutrición global y deficiencia de alimentación que reciben estos niños.

Con relación a la desnutrición por sexos, es evidente el mayor porcentaje de desnutrición en el sexo femenino, sin embargo no hubo una diferencia significativa.

DISCUSION

Según estudios realizados en el área rural del departamento de La Paz en 1991-1992, siguiendo el método de recordatorio-pesada de 24 horas, la dieta está compuesta principalmente de carbohidratos como en las áreas urbanas examinadas anteriormente.[1-4] Sin embargo, existían algunas dife-rencias marcadas: los niveles de ingesta de proteínas son aún más bajos en el área rural; el principal componente de la dieta es el grupo de alimentos de raíces y tubérculos (118 kg/persona/año), principal fuente de carbohidratos y el consumo de edulcorante es todavía limitado (12 kg/persona/año). La producción de frutas y hortalizas es irregular debida a que gran parte del área rural es perteneciente al Altiplano. En las regiones del Valle y Yungas existe mayor disponibilidad, pero los hábitos alimentarios hacen que la población no consuma por temor a las enfermedades. [2-4]

Nuestro estudio revela una tasa elevada de desnutrición aguda en los niños menores de 5 años por la relación de peso para la talla, de la población rural estudiada, cifra alarmante y muy por encima de lo esperado de acuerdo a los datos conocidos en el país. Ap [4-7]

Igualmente la desnutrición crónica evaluada por la relación talla para la edad son todas superiores a las esperadas, esto indica un grado alto de retardo de crecimiento.[5-9]

Además cerca de la mitad de la población presentaba algún grado de desnutrición crónica. Es importante notar que a mayor edad, la relación con la talla tiene menor utilidad. El retardo del crecimiento constituye una fase tardía de la subalimentación y que su etiología no siempre es de origen nutricional[8-12] La desnutrición global Peso/Edad, demuestra que un 61,3% de la población estudiada se encuentra con deficiente alimentación y refleja una falta de peso con relación a la edad.

Según los informes de ENDSA 1998, la desnutrición en Bolivia alcanza todavía cifras alarmantes. La desnutrición global es del 9.5 %, la desnutrición aguda del 1.8% y la desnutrición crónica es la más alta, con un 25.6%, que aunque disminuyó del 38.3% en 1994, se mantiene todavía elevada. [12 15]

Se considera que la talla seguida en forma longitudinal es un indicador excelente para evaluar el estado nutricional a largo plazo. La antropometría representa la forma más difundida, simple y más útil para evaluar la calidad del crecimiento y la situación nutricional en la población infantil. Se recomienda trabajar al menos con tres indicadores antropométricos: Peso/Edad; Talla/Edad y Peso/Talla. En ausencia de patrones nacionales, la OMS recomienda utilizar las tablas publicadas por el NCHS (National Center for Health and Stadistics) de EUA.[9, 11-15]

A pesar de los costos bajos de los estudios antropométricos, pocos países mantienen información actualizada del estado nutritivo de su población, lo que dificulta hacer comparaciones válidas y la mayoría de países tienen estadísticas nutricionales con atraso superior a cinco años. [7-12]

Se recomienda la evaluación del estado nutricional de los niños menores de cinco años de edad, debido a que este grupo etáreo es el más predispuesto a sufrir los efectos de la desnutrición, con retraso pondo-estatural y gran incidencia en la morbilidad y mortalidad. También porque mientras menor sea el niño es más barata y factible su recuperación. La evaluación del estado nutricional consiste en la utilización de diversos índices dietéticos clínicos, antropométricos, bioquímicos y biofísicos con la finalidad de observar desviaciones tanto en la salud como en la enfermedad. [8-15]

La desnutrición es un problema común en los países en desarrollo y acarrea consecuencias devastadoras tanto en morbilidad como en mortalidad. El desarrollo físico y psicológico disminuyen y se incrementa la mortalidad por causas comunes y a veces banales.[5,7- 10]

Se ha definido como desnutrido a todo niño que pierde 10% o más de su peso. La desnutrición es la patología no infecciosa más frecuente en los países en vías de desarrollo y relacionada a las tasas más

altas de morbilidad y mortalidad infantil, sobre todo de lactantes.[9- 10] Los factores que condicionan la desnutrición son múltiples y se los reconoce como factores sociales, económicos, biológicos y ambientales responsables como causas de desnutrición en países en vías de desarrollo. [9, 13]

Es una regla universal, que cuando existe desnutrición, afecta principalmente al menor de seis años, lo cual se debe a que su rápido crecimiento tiene requerimientos nutritivos más elevados y específicos y por ende, difíciles de satisfacer. Por otro parte, ellos dependen para su alimentación enteramente de terceros, los que, muchas veces no tienen los recursos económicos necesarios o carecen de un nivel cultural y/o educación como para asumir en forma correcta este papel. [12-13]

La prevalencia de la desnutrición es un balance entre los casos nuevos (índice) y el número de desnutridos que se recupera. Un programa adecuado de control de la desnutrición debe incluir la recuperación nutricional y la disminución de la incidencia, con medidas de prevención. Las principales opciones para lograr este objetivo son: la promoción de la salud; la Atención Primaria de Salud; la complementación alimentaria; la prevención y control de deficiencias de micro nutrientes; el saneamiento ambiental; la información, educación y comunicación en nutrición y salud; el desarrollo de recursos humanos y el Sistema de Vigilancia Nutricional. [12, 14]

Debemos unir esfuerzos todos los bolivianos, para combatir la mala y deficiente alimentación y desnutrición en todas sus formas, que aquejan a un gran porcentaje de nuestros niños, sobre todo a los menores de cinco años y así disminuir la mortalidad y morbilidad asociada. Que este estudio estimule a seguir evaluando el problema en mayor escala y en otras poblaciones, para contar con datos propios y confiables de la situación nutricional del país.

AGRADECIMIENTOS

A todos los compañeros de Quinto año de la Facultad de Medicina, tercera estancia del año 2002, que participaron en forma entusiasta del presente estudio y que sin su trabajo y esfuerzo no hubiéramos logrado nuestro objetivo.

A la Dra. Ana Maria Aguilar por sus valiosos comentarios.

REFERENCIAS

1. Perfiles Nutricionales por Países–Bolivia 23 April 2001, FAO. http://www.fao.org/es/ESN/nutrition/bol-s.stm
2. INE. 1994e. Encuesta de seguimiento del consumo de alimentos en el departamento de La Paz. http://www.rlc.fao.org/prior/segalim/accalim/bolivia/bolmap.pdf
3. Perfiles nutricionales por países (sitio en Internet acceso 27/XI/02 http://www.rlc.fao.org/prior/segalim/accalim/bolivia/bolmap.pdf
4. Informe sobre desnutrición. http://www.santafe.gov.ar/msyma/parteii19112002.htm
5. Mazzi E. Curso Universitario AIEPI primera experiencia nacional. Rev Soc Bol Pediat 1998.
6. OMS. El estado físico: uso e interpretación de la antropometría. Serie delnformes Técnicos 854. Ginebra, 1995.
7. Peñaranda RM. Crecimiento y deasarrollo en diferentes edades. En: Aranda E, Díaz M, Tamayo L, Sandoval O, Mazzi E, Bartos A, Peñaranda RM, Quiroga C, eds. Texto de la Cátedra de Pediatría. La Paz: Elite Impresiones; 2003.p.27-48-
8. Peñaranda RM. Nutricion en pediatría.. En: Aranda E, Díaz M, Tamayo L, Sandoval O, Mazzi E, Bartos A, Peñaranda RM, Quiroga C, eds. Texto de la Cátedra de Pediatría. La Paz: Elite Impresiones; 2003.p.65-8.
9. Tamayo L.. Desnutrición en pediatría. En: Aranda E, Díaz M, Tamayo L, Sandoval O, Mazzi E, Bartos A, Peñaranda RM, Quiroga C, eds. Texto de la Cátedra de Pediatría. La Paz: Elite Impresiones; 2003.p.74-80.
10. Gomes F. Desnutrición. Bol Med Hosp Infant Mex 1997; 54: 345-51.
11. Unidad Nacional de Atención a las Personas. MSPS. Normas para el manejo del Desnutrido Grave, Cochabamba: MPSP; 1999.
12. 12. Atala E, Mardones F. Nutrición, alimentación y trastornos nutricionales. En: Meneghello J, Fanta E, Paris E, Puga TF, eds. Pediatría. 5ta ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1997.p.271-95.
13. Monckeberg F. Desnutrición calórica-proteica: marasmo y kwashiorkor en la infancia. En: Meneghello J, Fanta E, Paris E, Puga TF, eds. Pediatría. 5ta ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1997.p.320-5.
14. Aguilar AM. Desnutrición proteino-energética. En: Mazzi E, Aranda E, Goldberger R, Tamayo L, eds. Normas de Diagnóstico y Tratamiento en Pediatría. 3ra ed. La Paz: Elite Impresiones; 2003.p.599-609.
15. MSPS. Situación de la salud de la niñez boliviana frente al nuevo milenio. Bolivia 2000 La Paz: MSPS; 2000.p.87-97.

ARTICULO ORIGINAL

DAÑO HEMATOLOGICO PROVOCADO POR LA RADIACION EN EL PERSONAL PROFESIONAL QUE TRABAJA EN EL SERVICIO DE DIAGNOSTICO POR IMAGENES DEL HOSPITAL Nº 1 DE LA CAJA NACIONAL DE SALUD

IS THERE A WBC DECREASE IN THE IMAGING DIAGNOSIS SERVICE'S PERSONAL AT "HOSPITAL OBRERO Nº 1 - LA PAZ" AFTER EXPOSURE TO IONIZING IRADIATION

Dra. Lourdes Riveros Gonzáles*, Dr. Pedro Artieda A., MSC.Dra. Ma. del Pilar Navia B.***, Dra. Vivian Jiménez F.******

RESUMEN

Pregunta de investigación

¿Existirá disminución en el recuento de glóbulos blancos en el personal médico y en los técnicos radiólogos del Servicio de Diagnóstico por Imágenes del Hospital Obrero N° 1 de la Caja Nacional de Salud, de la ciudad de La Paz, por su frecuente exposición a las radiaciones ionizantes?

Objetivo

Evaluar las modificaciones que sufre el recuento de glóbulos blancos en los médicos y técnicos radiólogos que trabajan en el Servicio de Diagnóstico por Imágenes del Hospital Obrero N° 1 de la Caja Nacional de Salud, (La Paz.)

Diseño

Descriptivo, corte transversal.

Lugar

Servicio de Diagnóstico por Imágenes del Hospital Obrero N° 1 - Caja Nacional de Salud (La Paz-Bolivia).

Participantes

Médicos especialistas en Radiología, médicos residentes de Radiología y Técnicos radiólogos.

Resultados

Existe correlación negativa entre la cantidad de leucocitos y el tiempo de exposición a la radiación medido en horas semanales, esto quiere decir que a mayor tiempo de exposición, menor cantidad de leucocitos, encontrándose un valor de correlación (rho= -0.66) y un valor p de la prueba de Spearman p>0.0030 (significativo), lo cual confirma que sí existe correlación negativa.

Palabras clave

Radiación y leucocitos. Efectos de la radiación en la sangre. Riesgo ocupacional por la radiación

ABSTRACT

Research Question:

Is there a WBC decrease in the Imaging diagnosis Service's personal at "Hospital Obrero Nº 1 - La Paz" after exposure to ionizing iradiation.

Objectives:

To evaluate variations in the Imaging Diagnosis Services Staff at "Hospital Obrero Nº 1 - La Paz" during their daily work.

Design:

Cross transversal Study

Place

Service of Imagen Diagnosis of the Hospital Obrero N ° 1 of the Caja Nacional de Salud, of the city of The Paz.

Participants

Medical specialists in Radiology, resident doctors of Radiology and Technical radiologists.

Result

Negative correlation Exists between the quantity of leukocytes and the time of exposure to the iradiation measured in weekly hours, this means that to greater time of exposition to radiation, minor amount of leukocytes, found a value of correlation (rho= 0,66) and a value p of the test of Spearman p < 0.0030 (significant), which confirms that there is a negative correlation.

Key words

Iradiation and WBC counts. Occupational Hazard.

* **Médico Radiólogo del Servicio de Diagnóstico por Imágenes del Hospital Obrero N° 1 de la Caja Nacional de Salud. Profesora Titular de la Cátedra de Medicina I – Facultad de Medicina - UMSA**

** **Médico Hematólogo Jefe del servicio de Hematología y Banco de Sangre del Hospital Obrero Nº 1 de la Caja Nacional de Salud. Profesor Titular Cátedra de Medicina I - Facultad de Medicina - UMSA**

*** **Médico Epidemiologa Clínica, Docente Titular- IINSAD, Facultad de Medicina – UMSA.**

**** **Médico Residente de Ginecología y Obstetricia - CNS**

INTRODUCCION

Esta revisión nos permite considerar los efectos biológicos de los Rayos X. Estos efectos son secundarios a interacciones a nivel atómico con la materia, que pueden tomar la forma de ionización o excitación de electrones orbitales, lo cual lleva al depósito de energía en el tejido. Este depósito de energía puede llevar a cambios moleculares (daños) reversibles o no. La reversibilidad de los efectos depende de varios factores, pero en términos generales se puede decir que está relacionada con la dosis y el tiempo que se le da al tejido para recuperarse. [1]

Los efectos resultantes de la radiación pueden aparecer casi inmediatamente o a lo largo de un periodo considerable de tiempo. Por eso se habla de:

A. Efectos Tempranos: ocurren en minutos o días. Por ejemplo:
   Síndrome de Exposición Aguda.
   Daño tisular local (piel, gónadas, extremidades)
   Depresión hematológica
   Daño Citogenético

B. Efectos Tardíos: ocurren en meses o años. Por ejemplo:
   Leucemia
   Otras neoplasias (hueso, pulmón, mama)
   Daño tisular local (piel, gónadas, ojos)
   Acortamiento de la esperanza de vida
   Daño genético

C. Efectos de la Irradiación en el Feto. Son tempranos o tardíos, pero merecen consideración especial ya que las células del feto son más sensibles a la radiación que las del adulto. Puede ocurrir:
   Muerte prenatal o neonatal
   Malformaciones congénitas
   Tumores malignos
   Disminución en el crecimiento y desarrollo [2-4]

Radiosensibilidad celular e hística.

Las células presentan diferente grado de sensibilidad a la radiación, según la estirpe o línea celular.

A. Muy radiosensibles (leucocitos, eritroblastos, espermatogonias).

B. Relativamente radiosensibles (mielocitos, células de las criptas intestinales, células basales de la epidermis).

C. Sensibilidad intermedia (células endoteliales, células de las glándulas gástricas, osteoblastos, condroblastos, espermatocitos, etc.).

D. Relativamente radioresistentes (granulocitos, osteocitos, espermatozoides, eritrocitos).

E. Muy radioresistentes (fibrocitos, condrocitos, células musculares y nerviosas).

Aunque la radiosensibilidad de un tejido es similar a la de las células que lo forman, no es su expresión directa porque un tejido u órgano está formado por dos componentes: el parénquima (compartimento que contiene las células características del tejido en cuestión) y el formado por tejido conjuntivo y vasos. Los dos tienen distinta radiosensibilidad.

EFECTOS TEMPRANOS DE LA RADIACION

Daño Sistémico:

Para producir una respuesta a la radiación en los seres humanos en un plazo de unos días o unas semanas, la dosis recibida debe ser importante. Estos efectos precoces de la exposición a la radiación no se alcanzan nunca en las técnicas de radiología diagnóstica modernas. Hace muchos años, los efectos tempranos de la radiación eran las respuestas más comúnmente observadas en los radiólogos, los técnicos e incluso algunos pacientes sometidos a exámenes por rayos X[5-6].

Antes de la introducción de los monitores de radiación personales, el único seguimiento efectuado en los trabajadores de entornos de rayos X y sustancias de radio era un examen periódico de la sangre. En él se incluían recuentos totales de células y diferenciales de glóbulos blancos (leucocitos). Si se reducía el nivel de leucocitos en más de un 25% con respecto al nivel normal debía darse descanso a la persona implicada o dedicarla a actividades no relacionadas con entornos radiactivos hasta que recuperara sus niveles sanguíneos normales. En esa

época no se sabía que la dosis mínima necesaria en todo el cuerpo para producir una disminución hematológica mensurable es de 25 rad (250 mGy), aproximadamente. Aquellos trabajadores eran sometidos a fuertes dosis de radiación, según las normativas actuales.

Los signos y síntomas clínicos de la fase de enfermedad manifiesta de letalidad por radiación aguda pueden clasificarse en los tres grandes grupos, ya mencionados: hematológico, gastrointestinal y neuromuscular. Los signos hematológicos están relacionados con cambios en las células de la sangre periférica. Después de la exposición se reduce la cantidad en la sangre de glóbulos rojos (eritrocitos), glóbulos blancos (leucocitos) y plaquetas (trombocitos). Los síntomas gastrointestinales son náuseas, vómitos y diarrea, anorexia, cólicos intestinales, deshidratación y pérdida de peso. Los síntomas neuromusculares son falta de atención, apatía, sudoración, fiebre, dolor de cabeza e hipertensión [7-8].

Síndrome hematológico:
Con dosis de radiación a cuerpo entero comprendidas en el intervalo de aproximadamente 200 a 1.000 rad produce el llamado síndrome hematológico. El sujeto sufre inicialmente síntomas leves propios del síndrome prodrómico, que pueden aparecer al cabo de unas horas y prolongarse durante varios días. El período de latencia posterior puede extenderse hasta cuatro semanas y se caracteriza por un sentimiento general de bienestar. En la fase de latencia no se ven signos de enfermedad aunque el número de células presentes en el flujo sanguíneo periférico puede estar bajo.

El periodo de enfermedad manifiesta se caracteriza por posibles vómitos, diarrea leve, malestar general, letargia y fiebre. En el síndrome hematológico se produce una reducción del número de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas en la sangre. Cada uno de estos tipos de células siguen patrones de depleción característicos. La disminución de glóbulos rojos en la sangre puede interferir con los mecanismos de defensa frente a las infecciones. Justo antes de la muerte, se presentan cuadros de graves hemorragias y deshidratación. La muerte se produce por infección generalizada, desequilibrio electrolítico y deshidratación. Si la dosis no es letal, la recuperación se inicia al cabo de 2 a 4 semanas, pero puede tomar hasta 6 meses.

Las principales medidas cuantitativas de la letalidad por radiación en el hombre son las dosis necesarias para producir un síndrome dado y el tiempo de supervivencia media como veremos más adelante. Debe quedar claro que raramente puede establecerse una diferenciación precisa relacionada con la dosis y con el tiempo en la secuencia de acontecimientos asociada a cada síndrome. Para dosis de radiación muy altas, el período de latencia desaparece por completo; en cambio, en el caso de dosis muy bajas puede no presentarse el síndrome prodrómico, con lo que tampoco existe período de latencia asociado [3-7].

Efecto sobre la médula ósea:
En el adulto la médula roja, donde se producen las células sanguíneas, se encuentra localizada en los huesos planos como el ileón, el esternón y las costillas, y en las epífisis de los huesos largos. En esta zona hay células totipotenciales que dan origen a las células madres de las 4 series de las células sanguíneas: los normoblastos (precursores de los eritrocitos), los linfoblastos (precursores de los linfocitos), los mieloblastos (precursores de los granulocitos) y los megacarioblastos (que dan origen a las plaquetas).

Los linfocitos son las células que más se afectan por causa de la radiación.

Cáncer.
Está comprobado que la radiación puede provocar a largo plazo el desarrollo de cáncer en casi cualquier lugar del cuerpo. A continuación mencionamos los más comunes:

A. Leucemia: Tal como mencionamos al hablar del efecto a largo plazo de la radiación sobre los cromosomas, la leucemia es el principal tipo de cáncer asociado a la radiación.
B. Tiroides.
C. Hueso.
D. Piel.
E. Mama.
F. Pulmón.
G. Hígado.

RADIOBIOLOGIA CELULAR.

Para causar un mismo efecto de la radiación se requiere una mayor dosis in vitro que in vivo. Las macromoléculas irradiadas pueden ser lesionadas en tres formas:

A. Ruptura de cadena principal. La radiación puede romper la cadena principal y producir moléculas más pequeñas. El resultado es fragmentación y disminución de la viscosidad. Al medir la viscosidad se puede obtener una aproximación sobre el grado de ruptura.

B. Entrecruzamiento. Las moléculas lesionadas se pueden unir y formar así moléculas aún mayores. Esto da como resultado un aumento en la viscosidad de la solución.

C. Lesiones puntuales. Son difíciles de detectar y se producen por daños en ligaduras químicas simples. Estas modificaciones pueden, aún cuando sean pequeñas, producir graves trastornos en la función. Se piensa que con dosis baja de radiación éste es el mecanismo responsable de los efectos tardíos observados en el cuerpo.

Todas las formas de lesión molecular mencionadas pueden ser reversibles a través de los procesos de reparación y recuperación celular.

El DNA, por su especial configuración de bases y su estructura única, es la macromolécula más radiosensible de la célula.

Como se verá más adelante, si la lesión por radiación es lo suficientemente grande, es posible observar modificaciones en la forma de los cromosomas conocidas como aberraciones.

El daño al DNA puede ser pequeño y no aparente mediante una aberración cromosómica y aún así ser lo suficientemente importante como para producir la muerte celular. Si este tipo de daño ocurre en una célula germinal, su efecto puede ser visible sólo en las generaciones siguientes.

Basados en lo mencionado sobre daño molecular, las lesiones por radiación al DNA pueden dividirse en las siguientes categorías:

A. Ruptura de uno de los ejes de la cadena principal.

B. Ruptura de los dos ejes.

C. Ruptura y entrecruzamiento.

D. Separación entre bases.

E. Cambio o pérdida de una base (está representado en la figura subsiguiente).

Los primeros cuatro, aunque ocasionan una lesión estructural evidente, son todos reversibles. El quinto, lesión puntual, no es reversible y conlleva una mutación genética que puede ser transmitida a otras generaciones celulares [9,10].

MATERIAL Y METODOS

El objetivo general es evaluar las modificaciones que sufre el recuento de glóbulos blancos en los médicos y técnicos radiólogos que trabajan en el Servicio de Diagnóstico por Imágenes que trabaja en el Hospital Obrero N° 1 de la Caja Nacional de Salud, de la ciudad de La Paz. Se utilizó el diseño de corte transversal que permitió observar las alteraciones de las células en un solo momento en el tiempo.

Fueron considerados todo el personal del Servicio de Diagnóstico por imágenes (médicos y técnicos), expuestos a las radiaciones ionizante. Los criterios de inclusión fueron: no tener antecedentes de enfermedad hematológica o entidad que afecte el número de leucocitos y que no cursen con infecciones intercurrentes en el momento de la muestra. De las 28 muestras, 2 fueron excluidas por presentar infección respiratoria alta. El estudio se realizó en 26 personas, de las cuales 11 médicos y 15 radiólogos.

Los participantes correspondían a médicos especialistas en Radiología, médicos residentes de Radiología y técnicos radiólogos.

Todo el personal médico especialista en Radiología, médicos residentes de la especialidad y los técnicos radiólogos que trabajan en el Servicio de Diagnóstico por Imágenes fueron elegidos para el estudio, fueron excluidos dos técnicos por presentar infección intercurrente en el tracto respiratorio superior (n°=26). Las muestras de sangre se obtuvieron en ayuno, por punción venosa, a las 8:00 AM., fueron analizadas por un experto hematólogo, quien realizó el recuento de glóbulos rojos, blancos, serie blanca y plaquetas, utilizando la técnica manual en cámara de New Bawer, el estudio morfológico se realizó con tinción May Gruwald Giemsa. Cada uno del grupo

de estudio tuvo que llenar una hoja de recolección de datos en la que se solicito información referente a la edad, antecedentes patológicos, sexo, ocupación, antigüedad en radiología y tiempo de exposición semanal; el tiempo de exposición a la radiación fue sumada entre las horas semanales de trabajo institucional y extrahospitalario (gabinetes privados) en el caso de algunos médicos y técnicos. La información fue analizada en una base datos y procesado en un ordenador Toshiba-Satellite®1905-s277, pentium®4, con el programa Stata 6.

RESULTADOS:

A través de la presentación de variables, se realizó el análisis con estadística descriptiva, mostrando su distribución de acuerdo a su comportamiento como se observa en los Cuadros N° 1 y N° 2.

CUADRO N° 1
DISTRIBUCION DE VALORES HEMATOLOGICOS EN EL GRUPO DE ESTUDIO

Variables	Promedio	De	IC 95%
Hematocrito	49.69	7.34	46.72 - 52.65
Hemoglobina	16.57	2.44	15.59 - 17.56
Glóbulos blancos	4782.69	906.08	4416.71 - 5148.66
Cayados	0.73	0.66	0.46 - 1.00
Segmentados	56.50	3.92	54.91 – 58.08
Eosinófilos	1.84	1.28	1.32 – 2.36
Basófilos	0.26	0.60	0.02 – 0.51
Linfocitos	36.07	4.03	34.44 – 37.70
Monocitos	4.57	1.72	3.88 – 5.27
Plaquetas	170692.30	36986.23	155753.20 – 185631.40
Edad	40.19	9.28	36.44 – 43.94
T _ exposición semanal	50.19	14.12	44.48 – 55.89
Antigüedad	10.88	7.57	7.82 – 13.94

Fuente: Elaboración propia

Como determina el Cuadro N° 1, el promedio de glóbulos blancos es de 4782.69 por mm3 con una desviación estándar de 906.08 y un intervalo de confianza de 95% ubicado entre 4416. a 5148.66 ; esta información es interesante porque revela la tendencia a la leucopenia en los 26 casos de estudio. Los valores de plaquetas y glóbulos rojos se encuentran dentro de parámetros normales.

Referente a al tiempo de exposición semanal medido en horas de exposición el promedio es de 50.19 horas con una desviación estándar de 14.12 y un intervalo de confianza del 95% ubicado entre 44.48 y 55.89. El tiempo de antigüedad tiene un promedio de 10.88 años con un desvío estándar de 7.57 y un intervalo de confianza de 7.82 y 13.94.

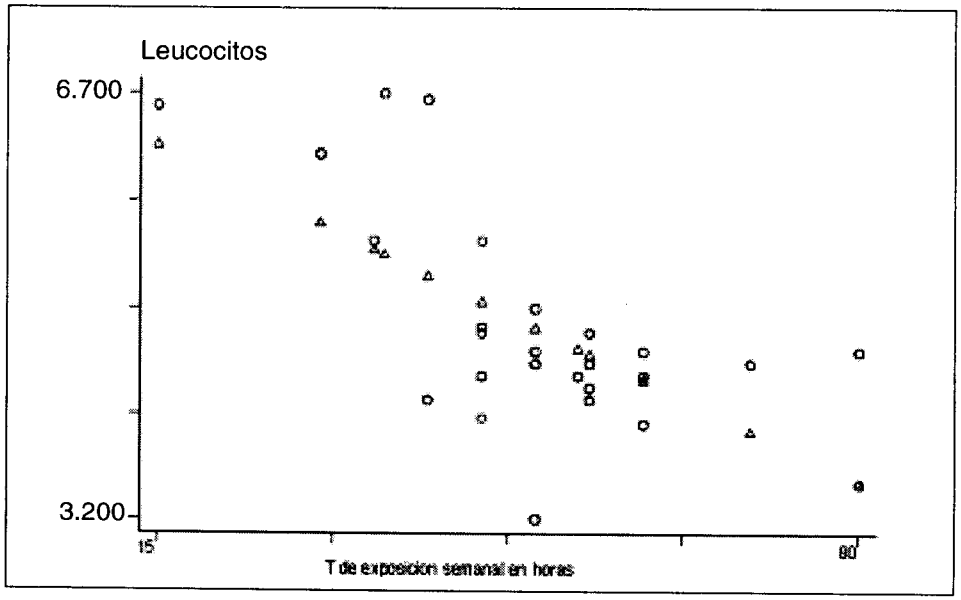
CUADRO N° 2
DISTRIBUCION DE VARIABLES CUALITATIVAS EN EL GRUPO DE PROFESIONALES

VARIABLES		FRECUENCIA	%
SEXO	Varones	16	61.54
	Mujeres	10	38.46
TABAQUISMO	Si	2	7.69
	No	24	92.31
OCUPACIÓN	Médico Radiólogo	11	42.31
	Técnico Radiólogo	15	57.69

Fuente: Elaboración propia

El tema de género esta predominado por el sexo másculino en un 61.65% y el femenino en un 38.46%; demostraron no tener relación estadística con la disminución de glóbulos blancos.

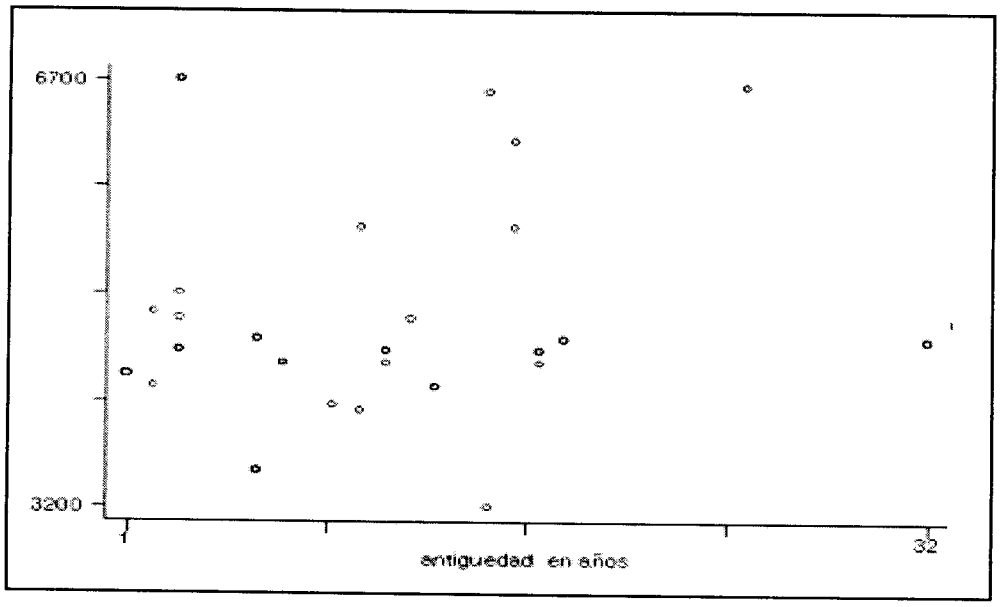
GRAFICO Nº 1



El Gráfico N° 1, muestra que existe correlación negativa entre la cantidad de leucocitos y el tiempo de exposición a la radiación medido en horas semanales, esto quiere decir que a mayor tiempo de exposición, menor cantidad de leucocitos, encontrándose un valor de correlación rho= -0.66 y un valor p de la prueba de Spearman p>0.0030 (significativo), lo cual confirma que si existe correlación negativa.

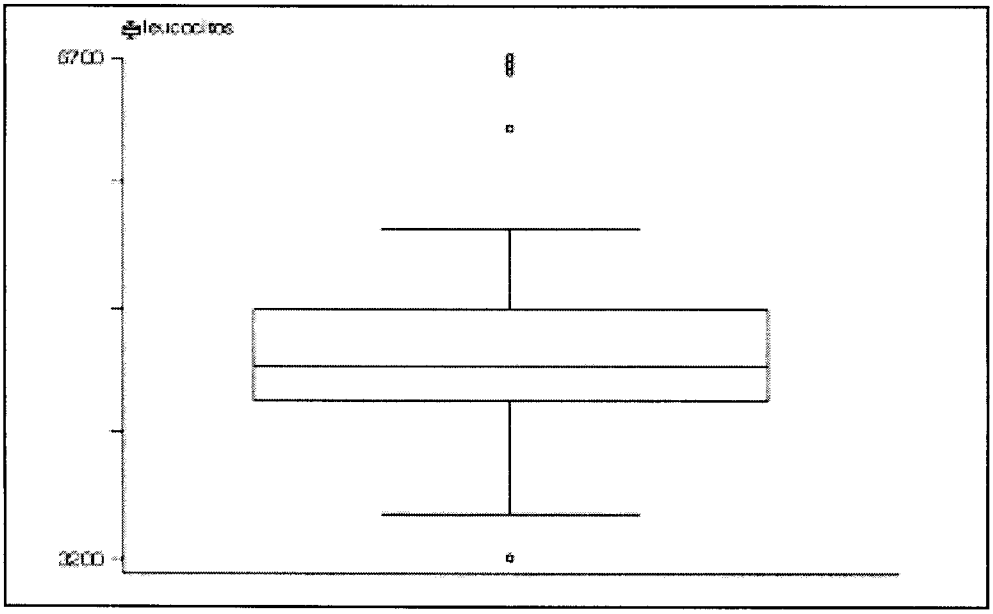
Es importante mencionar que al realizar un análisis estadístico utilizando la prueba de T de Student para observar si existe o no diferencias en el promedio de glóbulos blancos en los varones y mujeres, obtenemos un valor p > 0.720 no significativo, demostrando que no existen diferencias; igual sucede con la antigüedad (p >0.81) analizada por la prueba de Anova, con el hábito fumar (p>0.54) y con el cargo de técnico o médico (p >0.81). Estos datos no son concluyentes debido al tamaño de muestra pequeño.

GRAFICO N° 2



El Gráfico Nº 2 muestra que no existe correlación entre la cantidad de leucocitos con la antigüedad medida en años de trabajo en radiología, mostrando un valor de correlación rho= 0.15 y un valor p de la prueba de Spearman p>0.44 (no significativo), lo cual confirma que no existe correlación. De igual manera no es concluyente por el tamaño de la muestra.

GRAFICO N° 3



El Gráfico N° 3, revela el desplazamiento inferior de la mediana del número de glóbulos blancos, ratificando la tendencia franca a la leucopenia.

DISCUSION

Es conocido que todos estamos expuestos a las radiaciones ionizantes, que están presentes en el medio ambiente o en nuestra fuente laboral; por ejemplo, más de las dos terceras partes de la dosis de radiación ionizante recibida como promedio en Francia, corresponde a la radioactividad natural y una cuarta parte a las irradiaciones médicas (principal-mente los rayos X). No conocemos con precisión el nivel de exposición a la radiación, considerando que la ciudad de La Paz se encuentra a 3.600 metros sobre el nivel del mar. [1-7]

El hombre está expuesto a diversos tipos de radiaciones ionizantes que producen mas o menos los mismos efectos, pero que son de origen diferente. La exposición a estas radiaciones puede ser un acto voluntario (baños de sol, examen médico) o involuntario. [8-9]

Las radiaciones ionizantes de origen natural son los rayos ultravioletas del sol, la radiación cósmica y partículas aceleradas en el espacio. La radiación de origen artificial se encuentran en la industria y las de uso médico, como la escintografía, gamma-cámara, cámara de positrones, radioterapia de fuentes radioactivas. La radioactividad de origen artificial son: los rayos X, radiografías y escáner. [9-10]

El conocimiento de estos fenómenos físicos constituyen ya una evidencia establecida y representativa de un riesgo laboral, porque los profesionales que trabajan en ambientes irradiados, están expuestos a las radiaciones ionizantes del medio ambiente y las de la fuente laboral; incluso, como revela el cuadro que vemos a continuación, los enfermos que se someten a un estudio radiológico, para tomarse una radiografía o tomografía, están expuestos inexorablemente a la irradiación. Ejemplo, una tomografía axial computarizada de pelvis equivale a tomarse 500 radiografías de tórax. [11]

CUADRO N° 3

PROCEDIMIENTO DIAGNOSTICO	N° equivalente de Rx de Tórax
Rx Extremidades y articulaciones	< 0.5
Rx Tórax	1
Rx Cráneo	3.5
Rx Cadera	15
Rx Columna dorsal o pelvis	35
Rx Abdomen	50
Rx Columna lumbar	65
Rx Tránsito esofágico	150
TAC cabeza	115
TAC tórax	400
TAC abdomen o pelvis	500
Gamagrafía renal o tiroidea	50
Gamagrafía ósea	200

Tabla que relaciona la variedad de procedimientos radiológicos y su equivalencia en número de radiografías de tórax, para inferir el riesgo potencial de radiación ionizante al que se expone [11].

Es bien conocido por publicaciones internacionales, sobre el aumento de micronúcleos en personas expuestas ocupacionalmente a radiaciones ionizantes por la exposición crónica constante, constituyendose en un grupo de riesgo laboral [8-10]. Esto conduce a determinar un saño cromosómico en los linfocitos.

Los efectos resultantes de la radiación pueden aparecer casi inmediatamente o a lo largo de un periodo considerable de tiempo, por eso se habla de efectos tempranos, refiriéndonos al daño hematológico. En nuestro medio, el tema de la protección radiológica es primitiva e incipiente, por no existir conocimiento sobre el tema y por no contar con el material apropiado; por ejemplo, el profesional de salud expuesto debe utilizar el mandil de protección, protectores gonadales y de la glándula tiroides, por ser órganos muy sensibles al efecto de la radiación.

Idealmente, el radiólogo al igual que otros especialistas, debería ser un profesional interconsultado, acerca de la aportación de las técnicas radiológicas; siendo él, quien sentará la indicación del tipo de exploración a realizar.

El trabajo que presentamos realizado a 3600 metros sobre el nivel del mar, sencillo en su realización, ha determinado la tendencia franca a la leucopenia, relacionada a las horas de exposición a las radiaciones ionizantes que presentan individualmente cada uno de los casos de estudio; estos resultados, son concordantes con lo ya establecido en otras latitudes.

Para evitar futuras complicaciones y preservar la integridad física y la salud del personal que labora en áreas irradiadas es preciso conformar un "Comité de Protección Radiológoica" con las siguientes funciones:

1. Asesorar e informar a la Dirección de la institución de todos los aspectos sobre seguridad radiológica y garantía de calidad;

2. Revisar sistemáticamente el Programa de Seguridad Radiológica y Garantía de Calidad para garantizar que las fuentes, equipos y prácticas autorizados se usan de forma segura y de acuerdo con las regulaciones vigentes y las condiciones de las autorizaciones

3. Recomendar las acciones correctivas necesarias para modificar las deficiencias identificadas en el Programa de Seguridad Radiológica y Garantía de Calidad

4. Recomendar las medidas para garantizar el uso seguro de las fuentes radiactivas o equipos generadores de radiación autorizados por la Autoridad Reguladora;

5. Revisar periódicamente el programa de capacitación de todas las personas que utilizan fuentes de radiación ionizante;

6. Recibir y evaluar las denuncias internas y externas sobre trasgresiones a la seguridad radiológica y garantía de calidad;

7. Evaluar los casos de sobreexposiciones;

Como se pudo demostrar, el estudio muestra que existe correlación negativa entre la cantidad de leucocitos y el tiempo de exposición a la radiación medido en horas semanales, esto quiere decir que a mayor tiempo de exposición, menor cantidad de leucocitos, encontrándose un valor de correlación rho= -0.66 y un valor p de la prueba de Spearman p>0.0030 (significativo), lo cual confirma que si existe correlación negativa.

Es importante mencionar que al realizar un análisis estadístico utilizando la prueba de T de Student para observar si existe o no diferencias en el promedio de glóbulos blancos en los varones y mujeres, obtenemos un valor p > 0.720 no significativo, demostrando que no existen diferencias; igual sucede con la antigüedad profesional. (p >0.81) analizada por la prueba de Anova, con el hábito de fumar (p>0.54) y con el cargo de técnico o médico (p >0.81)

Nuestro estudio sugiere que existe asociación entre, la tendencia a la leucopenia y la mayor exposición en horas semanales a las radiaciones ionizantes en el personal médico y técnicos radiólogos, que trabajan en el Servicio de Diagnóstico por Imágenes del Hospital Obrero N° 1 de la Caja Nacional de Salud.

REFERENCIAS

1. Bushong, Stewart. Manual de Radiología para Técnicos. Harcour- Brace. Madrid, 1998.
2. Dowd, Steven; Tilson Elwin. Practical Radiation Protection and Applied Radiobiology. W.B. Saunders. Second Edition. New York 1999.
3. Hall, Eric. Radiobiology for Radiologist. Lippincott Williams & Wilkins. 4th edition. New York, 1993.
4. Putman, Charles; Ravin, Cad. Text Book of Diagnostic imaging. Vol. 1. W.B. Saunders. Second Edition. New York 1994.
5. Sutton, David. Radiology and Imaging and for Medical students. Churchill Livingstone - VI Edición. Edimburgo, 1998.
6. Structural shielding design and evaluation for medical use of x rays and gamma rays of energy up to 10 Mev. NCRP 49. 1976.
7. Primer seminario-taller de diseño y blindaje de instalaciones de servicios de radiología. Departamento de Salud Radiológica, CSS; Organización Panamericana de la Salud. 1992.
8. Biological Dosimetry: Chromosomal Aberration. Analysis for Dose Assessment. Technical Reports series N° 260, 1986. International Atomic Energy Agency Vienna.
9. Maluf Sharbel W., Erdtman Bernardo, Monitorizacao de Profissionais expostos ao raio-x a través da técnica do cometa e freqüencia de micronucleos, genetics and molecular biology 1998; vol. 21 - N° - supplement.
10. Tirado BN, Navía BM, Cuti M. Pesquisa de daño genotóxico en personal médico y paramédico del Hospital Obrero N° 1. Gestión 2000-2002. Cuadernos del Hospital de clínicas. 2002; (47): 33-39.
11. Santos L, Benloch MJ, Beseler B, Sánchez M, Grieco M, Sanantonio F. et al. Bol Soc Val pediatr 2002:22; 186.

CASO CLINICO

HEMOCROMATOSIS (PRESENTACION DE DOS CASOS CLINICOS)

HEMOCHROMATOSIS

Dr. Carlos Ibáñez Guzmán *, Dra. Vivian Jiménez Fernández**

RESUMEN

Presentamos dos casos de hemocromatosis, uno de ellos en etapas avanzadas de la enfermedad con disfunción multiorgánica y asociada a tuberculosis hepatocelular. El otro caso, hallazgo casual en etapas tempranas de la enfermedad, recibió orientación médica oportuna y temprana para planificar la progresión de la enfermedad. Recordamos la triada clásica pero tardía: diabetes mellitus, cirrosis e hiperpigmentación cutánea; otros hallazgos importantes son: la insuficiencia cardiaca, la artropatía y el hipogonadismo. El tratamiento consiste en disminuir la carga sérica y los depósitos de hierro, con flebotomías programadas, monitorizando la concentración sanguínea de este elemento y los niveles de ferritina, La desferroxamina es una alternativa terapéutica interesante en las personas que no son candidatas a flebotomías.

Palabras claves

Hemocromatosis. Cirrosis hepática. Hiperpigmentación

ABSTRACT

We present two cases of Hemochromatosis, one of them in advanced stages with multiorganic disfunction, associated with hepatocelular tuberculosis. The other case, a casual finding early in the disease, who received prompt medical treatment and follow up. We classic but late presentation of the disease: diabetes mellitus, cirrhosis and skin hiperpigmentation, other important findings are cardiac insufficiency, arthropathy and hypogonadism. The corner stone of treatment is to lower the serum concentration and the iron deposits, monitorizing the blood's concentration of this metal and the levels of ferritin, performing therapeutic phlebotomies as needed. Desferoxamine can be used in patients that they do not tolerate the phlebotomies.

Key words

Hemochromatosis. Hepatic cirrhosis. Hyperpigmentation

INTRODUCCION

La definición de hemocromatosis comprende un trastorno asociado con un aumento progresivo en el almacenamiento de hierro corporal, provocado por una elevación anormal en la absorción del mismo. Se caracteriza por el acumulo de cantidades excesivas de hierro en las células parenquimatosas del organismo, que desembocan en alteraciones no solo anatómicas, sino también funcional, que son de mayor severidad a nivel de hígado, páncreas, corazón y la hipófisis .[1-2]

La sobrecarga puede tener un carácter hereditario (hemocromatosis primarias, idiopáticas, hereditarias o genéticas) y otras secundarias a una eritropoyesis ineficaz, sobrecarga dietética de hierro o a hepatopatías crónicas (hepatitis C crónica, esteatohepatitis no alcohólica, porfiria cutánea tardía, hepatopatías alcohólicas o anastomosis porto-cava).[1-4]

La hemocromatosis hereditaria (HH), es el trastorno genético más común en la población blanca a nivel mundial. En las poblaciones europeas se ha evidenciado que aproximadamente una de cada diez personas es portador heterocigoto y el 0,3 % de los casos son homocigotos. Tiene frecuencia similar en ambos sexos pero su expresión clínica es 5 a 10 veces mayor en varones que en mujeres, esto depende de varios factores dentro de los cuales destacan las perdidas sanguíneas asociadas con la menstruación y el embarazo en la mujer. La edad de presentación de los primeros síntomas oscila entre los 40 a 60 años, siendo rara su presentación

* **Especialista en Medicina Interna, Medicina Crítica-Terapia Intensiva y Psicopedagogía en Educación Superior en Salud. Jefe de la Cátedra de Medicina I de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés**

** **Medicina General, CASS.**

CORRESPONDENCIA:
Dr. Carlos Ibáñez Guzmán, Unidad de Terapia Intensiva Hospital Obrero Nº 1 C.N.S
Avenida Brasil Miraflores
La Paz - Bolivia
Teléfonos: 77293701 / 2220303.

antes de los 20 años. Normalmente la ingestión ordinaria de hierro en la dieta es de 10 –30 mg/día, de los cuales se absorbe solo 1 mg en personas sanas de tal modo que la absorción intestinal equivalga a las perdidas (1 mg/día en los varones y 1,5 mg/ día en las mujeres). En los pacientes con HH la absorción de hierro puede alcanzar de 3 a 6 mg de hierro por día, con lo cual se acumula en el organismo a un ritmo aproximado de 0,5 g/ año; en estadios avanzados se puede llegar a evidenciar la presencia de sobrecargas de hierro que pueden sobrepasar los 20 g/año, cifras que resultan bastante elevadas teniendo en cuenta que el valor habitual es de 4 --5 g. [2].

La enfermedad se manifiesta a partir de los depósitos orgánicos de hierro mayores a 25 g, lo que suele suceder hacia la cuarta a quinta décadas de la vida en varones y entre la sexta y séptima década en la mujer debido a las pérdidas menstruales y los embarazos . La triada clásica de presentación de la enfermedad se da en un 8 % de los casos y consiste en: cirrosis, diabetes mellitus e hiperpigmentación cutánea además de afectación hepática y cardíaca, la artropatía y el hipogonadismo. Los síntomas de presentación clínica consisten en debilidad, cansancio, pérdida de peso, cambios en la coloración de la piel, dolor abdominal, pérdida de la libido y los síntomas de la diabetes mellitus. [4-6]

En cuanto a los signos llamativos de la enfermedad avanzada destaca la presencia de hepatomegalia, pigmentación, arañas vasculares, esplenomegalia, artropatía, ascitis, arritmias cardiacas, insuficiencia cardiaca congestiva, pérdida de vello, atrofia testicular e ictericia. Se debe tener en cuenta a la hemocromatosis como un diagnóstico probable en todo paciente que presente hepatomegalia, miocardiopatía, pigmentación cutánea anómala, pérdida de la libido, diabetes mellitus o artritis de causa no filiada. [4-6]

En una próxima instancia es de vital importancia demostrar el depósito orgánico total de hierro, en especial el incremento de la concentración parenquimatosa de hierro, con o sin daño tisular (saturación de la transferrina, ferritina sérica, biopsia hepática y el examen del gen HFE). El tratamiento con flebotomías normaliza los síntomas y las alteraciones bioquímicas de la hepatopatía, y elimina la hiperpigmentación cutánea, pero no corrige la diabetes, la impotencia o las artropatías. Por lo tanto estas manifestaciones deben ser tratadas de modo independiente, en el caso de la diabetes con insulina, dieta o hipoglucemiantes orales, la impotencia con suplementos de testosterona y las artropatías con AINEs. Una alternativa al tratamiento anterior es el quelante con desferroxamina que administrado por vía parenteral, permite eliminar 10 a 20 mg de hierro al día.[1-3]

PRESENTACION DEL CASO N° 1

Paciente varón de 41 años de edad, boliviano, raza judía, casado, procede y reside en la ciudad de La Paz. Entre sus antecedentes patológicos refiere episodios recurrentes de sinusitis, hemorroides internas e historia de hipercolesterolemia. Fue sometido a tonsilectomía a la edad de 3 años y apendicectomía a los 18 años. Es alérgico a la penicilina.

En el año 1996 consultó porque refería fatiga y debilidad muscular, en este tiempo el paciente residía en EEUU, fue estudiado en el Hospital de la Universidad George Washington, en esta oportunidad se estableció el diagnóstico de anemia cuya etiología no era clara, recibió tratamiento en base a "hierro", medicamento prescrito por el lapso de 2 meses. Pese al tratamiento férrico la persistencia de la anemia, fue demostrado por nuevos controles de laboratorio y presente por varios meses. En 1997 ingresa a un protocolo de estudio y se evidencian niveles elevados de ferritina sérica, cuyo valor alcanza a 707 ng/mL, razón por la cual es sometido a biopsia hepática, donde quedó demostrado el incremento de los depósitos de hierro a nivel hepatocelular, cuya concentración química de hierro llegó a 44 mmol/g en peso seco y un índice hepático de hierro de 1,3.

Adicionalmente se realizó punción medular para aspiración de médula ósea y biopsia cuyo reporte permaneció dentro de parámetros normales, pero llamó la atención, que los indicadores de función hepática experimentaban elevación discreta. Entre los meses de noviembre de 1997 y febrero del 1998 los niveles de ferritina sérica se encontraban en 917 ng /ml y 950 ng /ml respectivamente. Se indicaron flebotomías (sangrías) periódicas de aproximadamente 500ml, en ocasiones quincenales.

El examen genético del gen HFE fue negativo para la mutación C282Y.

Después de varias sesiones de flebotomías se obtuvieron niveles de ferritina sérica de 271 ng /ml (noviembre 1998), fue patente el retorno a parámetros normales de los test de función hepática.

A partir de ese momento ha presentado periodos de remisión y exacerbación del cuadro, controlado desde finales de 1998 por nosotros con flebotomías trimestrales dieta pobre en hierro y evitando la ingestión de fármacos hepatotóxicos. El paciente es padre de familia de tres niños, cuya vigilancia queda latente hasta la edad limítrofe indicada por las evidencias y descrita en el marco teórico.

En cuanto a la clínica de este paciente, han existido síntomas de disminución en la libido, pero la función sexual es normal, se queja todavía de fatiga y debilidad. Desde el reporte realizado en agosto de 1998 no se describe la presencia de ictericia o palidez, no se evidenciaron modificaciones o anormalidades a nivel cutáneo, no visceromegalias. El examen de sistema respiratorio y cardiovascular sin particularidades hasta la fecha.

PRESENTACION DE CASO N° 2

Paciente de 44 años de edad, sexo femenino, natural y procedente de la ciudad de Santa Cruz (Bolivia). En sus antecedentes patológicos destaca la presencia de insuficiencia suprarrenal.

Se encontraba hospitalizada en fecha 27 de marzo del 2001 con diagnóstico de meningoencefalitis e insuficiencia suprarrenal. Durante los primeros días de tratamiento la respuesta fue favorable. Sin embargo, 15 días después su evolución deteriorada, condicionó interconsulta a medicina interna y medicina crítica. Entonces, por primera vez valoramos a la paciente, quien además del mal estado general presentaba datos bioquímicos de pancreatitis aguda y deterioro neurológico. El examen físico realizado en esta oportunidad, detectó un estado de somnolencia de fácil despertar, desorientación témporo espacial, piel hiperpigmentada en zonas expuestas y pliegues coyunturales, mucosas húmedas, bien coloreadas. Hipertrofia parotidea bilateral, telangectasias en región cigomático-temporal derecha, ictericia escleral. Hemodinamia estable, pulmones con respiración vesicular conservada. Abdomen con ruidos disminuidos, leve defensa muscular y dolor exquisito en mesogastrio. Llamó la atención la presencia hipotonía tenar e hipotenar, acompañada de eritema palmar y llenado capilar de un segundo. Se realizaron TAC de abdomen aparentemente normal y TAC de cráneo cuyos resultados reveladores documentaron la presencia de dilatación ventricular importante (hidrocefalia). En fecha 18 de abril y de acuerdo a lo decidido en junta médica se realizó el implante de una válvula de derivación ventrículo peritoneal. Recomendamos al cirujano la toma de biopsias de hígado y cerebro, fundados en la alta sospecha de hemocromatosis, asociada a insuficiencia suprarrenal y pancreatitis. Posterior al implante valvular, la paciente fue trasladada a la Unidad de Terapia Intensiva. Se solicitaron además pruebas de función hepática, pancreática, renal, serologías para virus, determinaciones de electrólitos, hierro y gasometrías arteriales, cultivos, estudios reumatológicos, complemento sérico y estudios imagenológicos de tórax, así como estudios de LCR. Los diagnósticos de ingreso a UTI fueron meningoencealitis, hidrocefalia, hemocromatosis, pancreatitis aguda, insuficiencia suprarrenal y tuberculosis. Lo mas sorprendente en los resultados de laboratorio, fue los niveles elevados de hierro sérico.

En fecha 25 de abril de 2001, llega el reporte de anatomía patológica que informa sobre el hallazgo de depósitos de hierro y granulomas tuberculosos a nivel hepático. Recibió tratamiento específico antituberculoso en base a INH, pirazinamida, etambutol, rifampicina, amikacina y ciprofloxacina. Se le administró además bloqueador H2, nutrición parenteral total, corticoide, inotrópica y diurética. La evolución de la paciente fue tórpida, presentó neumonía severa, la coloración oscura de la piel se fue intensificando, en cuanto al deterioro neurológico no se experimentó mejoría y fue compatible con encefalopatía hepática grado III. La paciente permaneció bajo ventilación mecánica desde el implante de la válvula ventricular. Durante la madrugada del 26 de abril de 2001, la paciente presenta hemorragia digestiva alta, taquicardia y fibrilación ventricular, llegando a fallecer. Los diagnósticos de muerte son: Disfunción multiorgánica, tuberculosis, hemocromatosis, pancreatitis

aguda, encefalitis, insuficiencia suprarrenal, hemorragia digestiva alta, anemia aguda y encefalopatía hepática.

DISCUSION

La hemocromatosis es una enfermedad metabólica causado por el depósito exagerado de hierro en órganos blancos sensibles, entre ellos el hígado. La sobrecarga pueden tener un carácter hereditario (hemocromatosis primarias, idiopáticas, hereditarias o genéticas) y otras secundarias a una eritropoyesis ineficaz, sobrecarga dietética de hierro o a hepatopatías crónicas. Muchos cuadros pasan desapercibidos por la poca experiencia y la infrecuente monitorización del hierro y sus transportadores; esta desacostumbrada práctica ha condicionado que sean escasos los laboratorios que nos pueden apoyar con estos estudios.[1-4]

Aunque es difícil, es óptimo y de buen pronóstico plantear sospechas diagnósticas en estadios tempranos de la enfermedad, a fin, de plantear un esquema "preventivo" para el deterioro progresivo de los órganos afectados.

La triada clásica de presentación de la enfermedad dada en un 8 % de los casos y consistente en cirrosis, diabetes mellitus e hiperpigmentación cutánea, están presentes en estadios avanzados de la enfermedad. Otras manifestaciones clínicas, que son causa del motivo de consulta son: hiperpigmentación cutánea, síntomas de diabetes mellitus, estigmas de falla hepática, manifestaciones de insuficiencia cardiaca, artropatía e hipogonadismo. Otros síntomas de presentación clínica podrían ser: debilidad, cansancio, pérdida de peso, cambios en la coloración de la piel, dolor abdominal y pérdida de la libido. En cuanto a los signos llamativos de la enfermedad avanzada destaca la presencia de hepatomegalia, pigmentación, arañas vasculares, esplenomegalia, artropatía, ascitis, arritmias cardiacas, insuficiencia cardiaca congestiva, pérdida de vello, atrofia testicular e ictericia.[3-6]

Los dos casos que presentamos revelan, los dos polos opuestos de la evolución. Uno de ellos, el primero, diagnosticado tempranamente, demuestra un buen control de la enfermedad y por supuesto, el buen pronóstico a mayor plazo. Por el contrario, el segundo caso, diagnosticado en fase tardía, complicada con disfunción multiorgánica y diseminación hematógena por BAAR, demuestra con tristeza el final dramático de esta paciente.[1-3]

Por suerte, el manejo de los casos de hemocromatosis es sencillo, accesible y barato; las flebotomías (sangrías), programadas con frecuencia son eficaces para evitar el incremento del hierro sérico y por supuesto, de los depósitos de hierro en parénquimas de órganos blancos. La dieta pobre en hierro y la disminución de vitamina C en la dieta es también valiosa para el mismo fin.

REFERENCIAS

1. Powell LW, Isselbacher KJ Hemocromatosis. En: Isselbacher KJ. Braunwal E, Wilson JA ,Martin JB, Favoi AS Kasper DL, eds. Principios de Medicina Interna.13 ed. Madrid: Harrison: Mc Graw-Hill-Interamericana; . 1994.p.2384 –8.
2. PérezF, Aguilar A Hemocromatosis Hereditaria: Consideraciones fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas. Med Clin 2002;118 (3): 103 –10.
3. Cotran K. Errores Innatos del metabolismo y enfermedad hepática pediátrica. Hemocromatosis. En: Cotran K, Robbins J, eds. Patología estructural y funcional. 5ª ed. Madrid: Mc Graw- Hill – Interamericana; 1995.p.952 –4.
4. Bruguera M. Hepatopatías metabólicas: hemocromatosis y enfermedad de Wilson. Medicine 2000; 8(9): 453 –8.
5. Piperno A, Arosio C, Fossati L, Vigano M, Trombini P , Vergani A , e Mancia G.Two novel nonsense mutations of HFE gene in five unrelated italian patients with hemochromatosis . Gastroenterology 2000 ;119:441 –5.
6. Pintado T, Cros I, A. Soto E, Crespo M. Fisiopatología del metabolismo del hierro. Medicine 2000; 8 (51): 2669 – 75.

ARTICULO DE REVISION

VIRUS PAPILOMA HUMANO Y CANCER DE CERVIX: AVANCES EN LA PATOGENIA, DIAGNOSTICO Y PREVENCION

HUMAN PAPILLOMAVIRUS AND CERVICAL CANCER

Julio Silvestre Fernández*, Dr. David Asturizaga, Dr. Gonzalo Peredo Beltrán*****

RESUMEN

Se ha establecido científicamente que el virus papiloma humano (VPH) es potencialmente carcinogénico en el aparato genital femenino, induciendo al cáncer de cérvix uterino. Gracias a los recientes avances en la biología molecular y oncología, se ha logrado caracterizar muchos de los eventos patogénicos, que incluyen la progresión desde una infección silente por VPH a un carcinoma escamocelular. Nuevos enfoques diagnósticos de la infección por VPH altamente carcinogénicos han probado ser. Además, la prevención del cáncer con vacunas ha sido alentadora en estadíos clínicos precoces.

La prevalencia del cáncer de cérvix en Bolivia es desalentadoramente alta (53.1 casos por 100.000 mujeres entre 34 y 65 años), además, la repercusión socioeconómica es muy importante. Por otra parte, la infección por VPH se encuentra en casi todos los casos de cáncer de cérvix. Por lo cual en este artículo se presentará información relevante acerca de la patogénesis, diagnóstico y prevención, además de la historia natural de la infección por VPH.

Palabras clave:

Virus papiloma humano. VPH. Cáncer de cuello uterino. Carcinogénesis

ABSTRACT

It has been established scientifically that human papilloma virus (HPV) is potentially carcinogenic in female genitalia, inducing uterine cervix cancer. Indebted to the recent advances in molecular biology and oncology, much of the pathogenic events have been characterized including the progression from a silent HPV infection to squamous cell carcinoma. New diagnostic approaches of high grade carcinogenic HPV infection have proved useful. Moreover, cancer prevention with vaccines in early clinical stages is encouraging.

Uterine cervix cancer prevalence in Bolivia is disappointingly high (53.1cases per 100.000 women between 34-65 years), the socioeconomic repercussion is also great. Moreover, VPH infection in found in almost all cervix cancer clinical cases. Therefore, in this article, relevant information about the pathogenesis, diagnosis, prevention and natural history of HPV infection is reviewed.

Key words

Human papilloma virus. HPV. Cervix cancer. Carcinogens

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix (CC) es un problema de salud pública a nivel mundial, especialmente en los países en vías de desarrollo y con un ingreso per cápita bajo, afectando a estratos socioeconómicos humildes, tal como lo demuestran estudios que han correlacionado una mayor incidencia y mortalidad con la pobreza. En uno de los trabajos acerca de la epidemiología del CC en la población mundial en 1960 sobre la epidemiología global del cáncer de cérvix (Ferlay y cols), se estimó que la incidencia de esta neoplasia sobrepasaba los 30 casos por 100.000 habitantes en Centroamérica, África y Sudamérica Figura No 1.

Se ha sugerido que esta diferencia se debe a la mayor proporción de pacientes con enfermedad avanzada, limitación en el acceso a la cirugía, radioterapia y quimioterapia tanto como a los sistemas de salud, además de la distribución de la edad de las pacientes en los estudios de cohorte.

* Estudiante de Internado Rotatorio. Carrera de Medicina UMSA. Director del Comité Editorial de la SCEM-UMSA

** Médico Ginecólogo Colposcopista. Jefe de la Cátedra de Ginecología. Facultad de Medicina. UMSA
Director del Hospital de la Mujer.

*** Cirujano Oncólogo. Docente de la Cátedra de Cirugía II. Facultad de Medicina. UMSA. Médico de Planta del Servicio de Oncología del Hospital de Clínicas

CORRESPONDENCIA
Casilla de correo: 6061 La Paz - Bolivia
Casilla de correo: 07251. La Paz-Bolivia
Dirección electrónica: julio_silvestre@hotmail.com

El CC es una de las neoplasias más extensamente estudiadas, debido a la facilidad de estudio, puesto que tras el desarrollo de la citología de la juntura escamocolumnar del epitelio del cérvix uterino, es posible obtener un estudio muy completo de la lesión y a bajo costo.

Pese a la facilidad de la pesquisa de casos de cáncer por medio de la prueba de Papanicolau, desarrollada hace más de 60 años, la tasa de prevalencia específica en Bolivia del cáncer de cérvix es una de las más altas del planeta (53.1 por 100.000 mujeres); es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres. La gran morbimortalidad no solamente se debe a que la prueba de Papanicolau tiene una cobertura muy baja en nuestro medio, sino que esta puede dar entre 2-69% falsos positivos según un estudio; sin embargo otros estudios indican "tasas de frotis técnicamente defectuosos de hasta un 12-30% y subestimación de lesiones intraepiteliales en un 15-25% de los casos" dependiendo del método utilizado, la técnica de recolección de la muestra, habilidad del citopatólogo. De esta manera, la prueba de Papanicolau compatible con carcinoma escamocelular es tan sólo una aproximación muy lejana de la verdadera prevalencia e incidencia del CC.

Desde hace muchos años se ha relacionado esta neoplasia con la infección por el virus papiloma humano (VPH). El CC es la única neoplasia donde el agente etiológico cumple con los postulados de Koch, encontrándose al VPH en el 99.7% de los casos.

Entre los factores de riesgo para el CC están el inicio precoz de la actividad sexual, número de parejas sexuales, conducta sexual de la pareja sexual. Debido a estos aspectos se ha catalogado al CC como una enfermedad de transmisión sexual y como tal, perfectamente prevenible; además, se ha sugerido la importancia del diagnóstico precoz de la infección por VPH como prevención del CC. Se calcula que el riesgo de adquirir una infección por VPH durante la primera relación sexual es de 46% (95% CI 28-64) en mujeres a los 3 años de esta relación. La infección persistente por VPH, que se verifica en el 20% de las mujeres infectadas inicialmente, es un requisito para que la progresión hacia carcinoma invasor se establezca por medio de la expresión de proteínas oncogénicas.

Los avances de la epidemiología, biología molecular y la oncología han permitido establecer las cepas de VPH más frecuentemente carcinogénicas, además de la complicada progresión hacia el CC. Por lo cual en la presente revisión se expone información relevante acerca de la historia natural de la infección por VPH, su patogenia, diagnóstico y tratamiento.

BIOLOGIA DEL VIRUS PAPILOMA HUMANO

El mecanismo de carcinogénesis del VPH ha sido extensamente estudiado. Además, se han caracterizado la respuesta inmune y la biología del virus. Por medio de estudios de correlación clínico-patológica, se han caracterizado más de 100 cepas de VPH, las cuales se han clasificado según su oncogenicidad anteriormente en de bajo, intermedio y alto riesgo. Sin embargo nuevos estudios filogenéticos y epidemiológicos han clasificado el VPH en sólo dos grupos: bajo y alto riesgo. Cuadro No 1.

Esta nueva clasificación se ha enunciado luego de tabular los datos de 11 estudios caso control en nueve países, en los cuales se identificaron la cepa de VPH causante del cáncer cervical en 1912 mujeres y en 1928 mujeres en otro grupo control sin cáncer cervical, utilizando pruebas de detección de ADN del VPH y la prueba de RCP (reacción en cadena de la polimerasa). En este estudio se identificaron nuevas cepas con alto potencial carcinogénico como los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 68, 73 y 82.

El material genético del VPH se encuentra en una cadena doble de ADN a manera de anillo (aproximadamente 8000 pares de bases). Este anillo codifica seis proteínas tempranas E1, E2, E4, E5, E6, E7 (del anglosajón "early" o tempranas) y dos proteínas tardías L1 y L2 (del anglosajón "late" o tardías). Entre las proteínas tempranas las más importantes son la E6 y la E7, puesto que se ha determinado su papel carcinogénico, al interferir con las moléculas que controlan el ciclo celular. Las proteínas E1 y E2 son encargadas de la replicación del ADN viral y el control de su transcripción; la proteína E4 tiene la propiedad de agregar y aglutinar citoqueratinas, formando de esta manera estructuras parecidas a los filamentos intermedios. Por estudios de biología molecular se ha determinado que la proteína E5 inhibe la

acidificación de los endosomas y disminuye la expresión de las moléculas del complejo de histocompatibilidad de tipo I (caracte-rístico de las células inmunitarias), por lo cual su papel en el escape inmunológico del VPH es importante.

Se hizo una reciente revisión del potencial carcinogénico del VPH y su relación con el epitelio genital femenino. Como se conoce, el epitelio estratificado mucoso del ectocérvix y la vagina tiene células basales en proceso de mitosis, además de células intermedias parcialmente diferenciadas y células en un estrato superficial, planas no queratinizadas diferenciadas descamativas. Los viriones inicialmente infectan a las células basales del epitelio, mediante el receptor integrina a6b4. Durante la replicación del VPH en esta capa, se produce la expresión de las proteínas E1 y E2. En capas más superficiales las proteínas E6 y E7 se expresan promoviendo la proliferación celular además de retardar su maduración y diferenciación. Una vez que las células infectadas se diferencian en células escamosas se expresa las proteínas E4, L1 y L2. De esta manera los virus, que pueden ser ensamblados a partir de ese momento, son expulsados junto con las células descamativas de las capas superficiales ver Figura 3.

En los casos de cepas oncogénicas del VPH, el anillo de material genético es "cortado" a nivel del gen que codifica la proteína E2. De esta manera el ADN viral se hace lineal, por lo cual puede integrarse al genoma de las células del huésped. En este proceso el gen E2 es eliminado parcialmente, por lo que su acción represora sobre los oncogenes E6 y E7 se inhibe. Mediante este proceso se produce la transformación de las células infectadas con la consecuente displasia.

El poder carcinogénico del VPH, como se afirmó anteriormente, se basa en la alteración de las proteínas más importantes del control del ciclo celular. De esta manera:

La proteína p53 (antioncogen) se destruye por proteólisis mediada por el sistema proteasoma-ubiquitina estimulada por la proteína viral E6. Por lo tanto se pierde la función supresora de tumores propia de la p53.

La pRB (proteína del retinoblastoma) es estimulada por la E7. De esta manera se "libera" al factor de elongación proteico E2F. De esta manera la función de las ciclinas (moléculas involucradas en las distintas fases del ciclo celular) se altera, aumenta la expresión de las ciclinas A, E, B mientras que la función de la ciclina D se hace redundante.

Se activa la actividad de la telomerasa y las cinasas SRC, además se inhibe el factor de transcripción BAK (componente fundamental del mecanismo de la apoptosis).

La proteína viral E7 inhibe a la INK4A (conocida también como p16). La INK4A contrarregula las funciones de la E6. De esta manera las acciones de la proteína E6 son "liberadas". Además inactiva a los inhibidores de las ciclinas dependientes de cinasa, WAF1 y KIP1.

La p21 es inhibida por la proteína viral E7. En resumen se produce inhibición de los mecanismos de apoptosis, estimulación de las fases del ciclo celular, determinando la proliferación celular descontrolada y la inhibición de los mecanismos contra reguladores de esta proliferación. En un principio la displasia es leve; debido a una serie de factores que se producen por la interacción huéspedambiente, la lesión preneoplásica avanza a carcinoma invasor o regresiona a la normalidad. En el caso del embarazo esta progresión o regresión se hace más notoria. Se calcula que aproxima-damente el 60% de las lesiones de bajo grado y sólo el 20% de las lesiones de alto grado regresionan completamente.

PATOGENIA Y ONCOGENESIS DEL VPH

En un estudio se encontró que en 70-90% de las mujeres sexualmente activas la infección por HPV permanece transitoriamente por 12-30 meses en el epitelio genital. Como anteriormente se mencionó, el resto de las pacientes (aproximadamente el 20%) desarrolla una infección persistente, que puede progresar al CC Figura 2. En estudios clínicos, se encontró que se puede detectar más de una cepa de virus en mujeres con infección persistente por VPH, Esta variación ha sido relacionada con estados de inmunodepresión subclínicos.

Se ha determinado que existen una serie de factores que contribuyen a la progresión desde una infección persistente a un carcinoma invasor. Figura No 2.

Uno de los estudios más interesantes acerca de los factores de riesgo en la carcinogénesis es la relación de esta con la anticoncepción oral; se ha sugerido en recientes trabajos que podría estar debido a la mayor promiscuidad que se estimula, puesto que impide un embarazo no deseado pero no protege de la infección por VPH.

Existe una serie de factores de riesgo que son comunes con la infección por VPH y VIH; se ha sugerido una transmisibilidad incrementada entre ambos virus. Se calcula que aproximadamente el 95% de las pacientes infectadas con VIH, están también infectadas con el VPH.

Por otra parte, uno de los factores de riesgo que ha tomado preponderancia en el CC en el último tiempo es el factor "masculino", puesto que se ha relacionado lesiones mucosas en el glande con la incidencia de cáncer de cérvix en sus parejas sexuales (probablemente por infección repetitiva). El estudio multicéntrico IARC (Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer) ha relacionado la infección por VPH en los hombres con el CC en sus parejas sexuales; esta asociación se ha demostrado en países como España pero no en países con alto o mediano riesgo de CC. Otro estudio ha hallado una relación positiva entre el cáncer de pene y el desarrollo de CC más tarde en la vida de la pareja sexual. Recientemente el estudio IARC ha relacionado la circuncisión en varones con un menor riesgo de CC en sus parejas sexuales en 1913 parejas; este estudio encontró una menor porcentaje de infección por VPH en el grupo circuncidado (5.5%) que el no circuncidado (19.6%). Entre otros factores de riesgo están el tabaquismo, puesto que se ha encontrado metabolitos de la nicotina en el mucus cervical.

RESPUESTA INMUNE AL VPH

La respuesta inmunitaria tumoral en general es de tipo humoral y celular. Esta última está mediada por citocinas secretadas por los linfocitos Th1: IFN-g, TNF-a, IL-2 entre las principales, de esta manera se estimulan las células fagocíticas como las NK, linfocitos CD8+. La respuesta humoral está mediada por las citocinas de los linfocitos Th2: IL-4, IL-5, IL-10, IL-13. Estos mediadores químicos estimulan la producción de anticuerpos por los linfocitos B. Se conoce que la IL-12 estimula el desarrollo de los linfocitos Th1. La infección por VPH normalmente estimula la producción de citocinas propias de los linfocitos Th1.

Entre otros aspectos, el sistema inmune juega un papel muy importante en la "limpieza" de la infección por VPH. Se ha determinado que la progresión hacia carcinoma invasor se da solamente si el sistema inmune es incompetente para "ver" y responder adecuadamente a los antígenos cancerígenos dentro de las células infectadas.

Se ha determinado que las células dendríticas (células de Langerhans) son las encargadas de presentar el antígeno a las células inmunocompetentes, procesando las proteínas del antígeno a péptidos. Una vez que las células dendríticas son estimuladas para expresar en su superficie moléculas coestimulatorias del proceso inmune (CD 80/86) las cuales pertenecen a la superfamilia B7. Estas células posteriormente migran a los ganglios regionales donde interactúan con linfocitos T CD4+ y linfocitos T CD8+ los cuales reconocen los antígenos presentados por medio de los receptores de las células T. La presencia de la proteína CD 28 además de los ligandos B7 a estos linfocitos.

La activación de los linfocitos T CD8+ finaliza con la migración de estos a los tejidos involucrados y el ataque específico a las células que expresan en su superficie, antígenos tumorales. Se ha sugerido que la IL-1a, TNF, GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos) y la IL-1b intervienen fundamentalmente en el proceso de maduración de las células de Langerhans. Concomitantemente, la activación de los linfocitos CD4+, tras la expresión del CD40L, aumenta la producción de citocinas como la IL2, finalmente produciendo la respuesta humoral (mediada por anticuerpos) en este proceso. Esta respuesta inicial es "guardada" en las células T de memoria y puede ser reactivada en un posterior encuentro con antígenos tumorales.

Toda esta compleja respuesta es general para las neoplasias en general. Actualmente se ha

determinado, que las células epidérmicas juegan un papel muy importante en la inmunidad de la piel puesto que son capaces de secretar una serie de citocinas como el IFN-a (interferón), IFN-b, TGF-b (factor de crecimiento transformante)y el TNF-b (factor de necrosis tumoral). Estas citocinas tienen la habilidad de inhibir la proliferación de queratinocitos normales tanto como los infectados con VPH; además de inhibir la expresión de las proteínas virales E6 y E7. Con respecto a la inhibición de la proliferación, los resultados han sido contradictorios, especialmente con el TGF-b1; se ha encontrado que el TGF-b1 es tanto un producto como un inhibidor de la proliferación de las células infectadas por algunas cepas de VPH. Recientemente se ha sugerido que esta respuesta se debe no a la especificidad del virus (no depende de las cepas del VPH), sino a los diferentes estados de la progresión tumoral. Esta misma condición se ha encontrado para el IFN-b, puesto que tiene efectos antiproliferativos en el caso de células inmortalizadas con el VPH-16 pero no con el VPH-18. Por otra parte el estímulo del crecimiento está mediada por la expresión aumentada del receptor del EGF (factor de crecimiento epidérmico) y de su ligando, la anfiregulina. Los datos más coherentes se refieren al efecto citopático de los interferones; se ha demostrado que este efecto es específico (a o b o g) para algunas líneas celulares y cepas de VPH. De esta manera los queratinocitos, macrófagos, linfocitos T y células NK (natural killer) juegan un papel muy importante en la regulación de la proliferación de los mismos queratinocitos y la infección por VPH.

ESCAPE INMUNOLOGICO DE LAS CELULAS INFECTADAS POR VPH

La progresión hacia un carcinoma invasor estaría dada por la pérdida de la respuesta de las células infectadas por VPH a estas citocinas. Algunos estudios han sugerido que el efecto citopático del IFN-b no es inducido en las células malignizadas con VPH-16. También se ha notificado el posible escape inmunológico mediante resistencia al efecto antiproliferativo del TNF, disminución de sus receptores a nivel celular y aumento en los niveles de receptor TNF soluble tipo I.

Evidencia científica sugiere que la IL-10 está aumentada en casos de progresión oncogénica, de esta manera actuando como inhibidor de la migración de las células dendríticas, además de regulación negativa de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I y II y las proteínas involucradas en la presentación de antígenos.

Este escape inmunológico está complementado por la expresión retardada de proteínas virales en la superficie de los queratinocitos en las capas basales del epitelio cervical; estas proteínas (E6, E7) recién se expresan en los queratinocitos maduros que se encuentran en las capas superficiales, por tanto la menor probabilidad de infiltración linfocitaria en estas capas se hace más difícil, facilitando escape de las células neoplásicas.

Finalmente se ha sugerido que en la progresión hacia carcinoma invasor la respuesta Th1 está disminuida, puesto que estudios con inmunohistoquímica encontraron menor cantidad de linfocitos Th1 y más linfocitos Th2 que en epitelio cervical normal. Recientes estudios de citometría de flujo encontraron perfiles de citocinas con un claro viraje hacia la respuesta Th2 en mujeres con citologías anormales, con disminución de los niveles de LTh1 en sangre periférica. Las implicaciones clínicas de este conocimiento, han conducido a la realización de ensayos terapéuticos con fármacos modificadores de la respuesta inmune (IFN-a, IFN-g, imiquimod) a infecciones anogenitales por VPH, con resultados alentadores.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la infección por VPH en muestras citológicas se ha realizado por medio de la detección específica de anticuerpos contra las proteínas del virus. Las nuevas técnicas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) todavía son mucho más sensibles, una de estas técnicas amplifica un fragmento de la proteína de la cápside L1. Se han estudiado a las técnicas SPF10, GP5+/6+ y al MY 09/11; la primera prueba ha probado ser más sensible que la segunda. Entre las nuevas técnicas están la unión de la PCR con la hibridización *insitu*, la cual detecta infección por más de una cepa de VPH, lo cual sucede generalmente en pacientes inmunodeprimidas. Actualmente se busca nuevos marcadores de la infección por VPH, en un estudio preliminar se ha comprobado la eficacia de la

inmunohistoquímica contra la proteína p16, sin embargo esta técnica debe ser estandarizada.

La búsqueda de infección por VPH, ha sido estudiada en mujeres con una citología con determinación incierta (clasificación de Bethesda ASCUS del anglosajón "atypical squamous cell carcinoma of undetermined significance"). Esta ha probado que puede reducir substancialmente el número de colposcopías realizadas por esta razón, para el despistaje de lesiones malignas. Se ha sugerido que la búsqueda de VPH podría ser útil en la selección de los casos de H-SIL; esto no se reprodujo en casos de L-SIL.

Uno de los avances significativos es la realización de la prueba en especímenes colectados (hisopeado cervical) por la propia paciente. En un estudio se ha encontrado similares resultados comparando con los colectados por médicos. En otro estudio se ha sugerido una similar correlación entre la prueba de RPC para VPH en orina con el realizado en el hisopeado cervical. Un estudio muy interesante, encontró ADN del VPH en el plasma del 12% de las pacientes sometidas con CC, mientras que en los controles, ninguna de las muestras dio positivo, sugiriendo buena especificidad (capacidad de la prueba de identificar a las enfermas como positivas) pero no así sensibilidad (capacidad de la prueba de identificar a las sanas como negativas). Esta prueba positiva para el VPH en plasma se correlacionó con metástasis y un peor pronóstico.

En el año 2000 se llevó a cabo la 18a. Conferencia Internacional sobre el VPH, en España, en el que revisaron distintos trabajos de producción científica acerca del diagnóstico de la infección por VPH, algunos de los cuales evaluaron la importancia del aspecto ético, socioeconómico y psicológico del despistaje de la infección por VPH.

PREVENCION

Como se ha mencionado anteriormente, la infección por el VPH se considera una enfermedad de transmisión sexual, por lo cual también los métodos de prevención están enfocados a la educación sexual oportuna y adecuada, enfatizando en la higiene sexual. Las relaciones sexuales con una pareja estable (monogamia) influirían notablemente con respecto a este punto.

Con respecto a la prevención de la infección persistente por el VPH y la posterior progresión a CC, es importante mencionar algunos conceptos. En un estudio en Europa, se calculó que el tiempo entre la progresión del NIC I a carcinoma invasor era de 12.7 años, mientras que la progresión desde la infección con VPH hasta CC invasor es de 15 años, pudiendo ser tan corto como 2 años o menos. Se ha sugerido que en este largo tiempo asintomático, los esfuerzos deben estar dirigidos a la detección de las lesiones preneoplásicas por medio de la prueba de Papanicolau. Las recomendaciones actuales para este método hechas por un grupo de expertos en 1998 indican:

1. El despistaje del CC por el test de Papanicolau, debe iniciarse a los 18 años o al inicio de la actividad sexual y debe continuar anualmente.

2. Después de dos resultados negativos seguidos, con un año de espaciamiento, el test de Papanicolau debe hacerse cada 12 meses hasta los 69 años. Recomendaciones a nivel mundial indican que debería hacerse cada 48 meses, pero en nuestro medio la alta incidencia, el gran número de falsos negativos, además de aspectos educativos y de concientización a la población hacen que este tiempo necesariamente sea menor. Este despistaje debe hacerse en áreas con un sistema de información basado en la población donde existe una rápida notificación de casos. Si esta condición no es factible debe repetirse el test de Papanicolau cada año.

3. Si una displasia leve se encuentra en la citología (equivalente de NIC I, o de LIS de bajo grado), ésta debe repetirse cada 6 meses por 2 años.

4. Si la lesión persiste o progresa a displasia moderada o severa (NIC II, o NIC III o LIS de alto grado), el paciente debe ser sometida a la colposcopía. Esta referencia de casos debe ser inmediata en todos los casos iniciales a partir de displasia moderada.

5. La evidencia citológica de infección por VPH no debe guiar el manejo de la paciente.

Sin embargo, como se mencionó anteriormente, un significativo número de las placas de citología exfoliativa iniciales en casos de CC son negativos, por lo cual se ha sugerido el despistaje de los probables casos de cáncer según pruebas serológicas que detecten al VPH.

Pese a que se identificaron tipos de VPH carcinogénicos ya el año 1983, no se consiguió desarrollar una vacuna eficaz debido principalmente al conteo extremadamente bajo de las partículas virales. Sin embargo, avances en la inmunología y mejores insumos de laboratorio han permitido introducir la vacuna contra el VPH recientemente. Consiste en la administración de un concentrado de partículas virales inmunogénicas altamente purificadas. De esta manera se persigue la producción de anticuerpos neutralizantes contra las cepas más importantes y prevalentes del VPH. En la 18a. Conferencia Internacional sobre el VPH, se presentaron diversos trabajos sobre este aspecto en las fases I y II de experimentación; se ha reportado inmunogenicidad por al menos 18 meses.

En un interesante estudio acerca de la respuesta inmune tras la administración de lipoproteínas por vía intranasal, produjo una buena cantidad de IgA secretora, pero no produjo inmunidad para la infección.

El año pasado, se ha difundido un estudio controlado doble ciego con una vacuna (en tres dosis de 40 _g al mes 0, 2 y 6 por vía intramuscular) para el VPH tipo 16. Los resultados en mujeres entre 16 y 23 años, en quienes pruebas previas de ADN para el VPH tipo 16 eran negativos previamente, fueron muy alentadores. Luego de un seguimiento de 17.4 meses como promedio se encontró un 100% de eficacia ($p<0.001$), reduciendo significativamente la frecuencia de la infección persistente por el VPH. Además se observó seroconversión en el 99.7% de las mujeres. En estas mujeres se utilizó la vacuna contra un solo tipo, debido a que aproximadamente el 50% de los casos de CC se atribuyen a su carcinogenicidad.

Este progreso significativo hacia la comercialización de la vacuna, ha sido facilitado por la reciente clasificación epidemiológica de los tipos de VPH, mencionada anteriormente. Por tanto, una vacuna hecha con los VPH tipos 16, 18, 31, 33, 35, 52 y 58 protegería contra el 95% de los tipos involucrados en los carcinomas escamocelulares. Definitivamente en este campo se ha avanzado lo suficiente como para determinar un gran impacto a nivel económico, social y de la salud de la población involucrada.

CONCLUSION

El CC es una neoplasia muy frecuente en nuestro medio, esfuerzos significativos contra el virus papiloma humano como agente etiológico de esta neoplasia, deben ser llevados a cabo o de acuerdo a un conocimiento completo de la oncogenicidad de este virus. Se debe orientar los actuales métodos de detección del CC al diagnóstico no invasivo de esta neoplasia, por métodos de laboratorio más fidedignos del diagnóstico de la infección por VPH. Por sobre todo, se deben formular políticas de prevención y promoción del CC en base al desarrollo y comercialización de la vacuna contra el VPH, catalogada como efectiva en estudios clínicos iniciales.

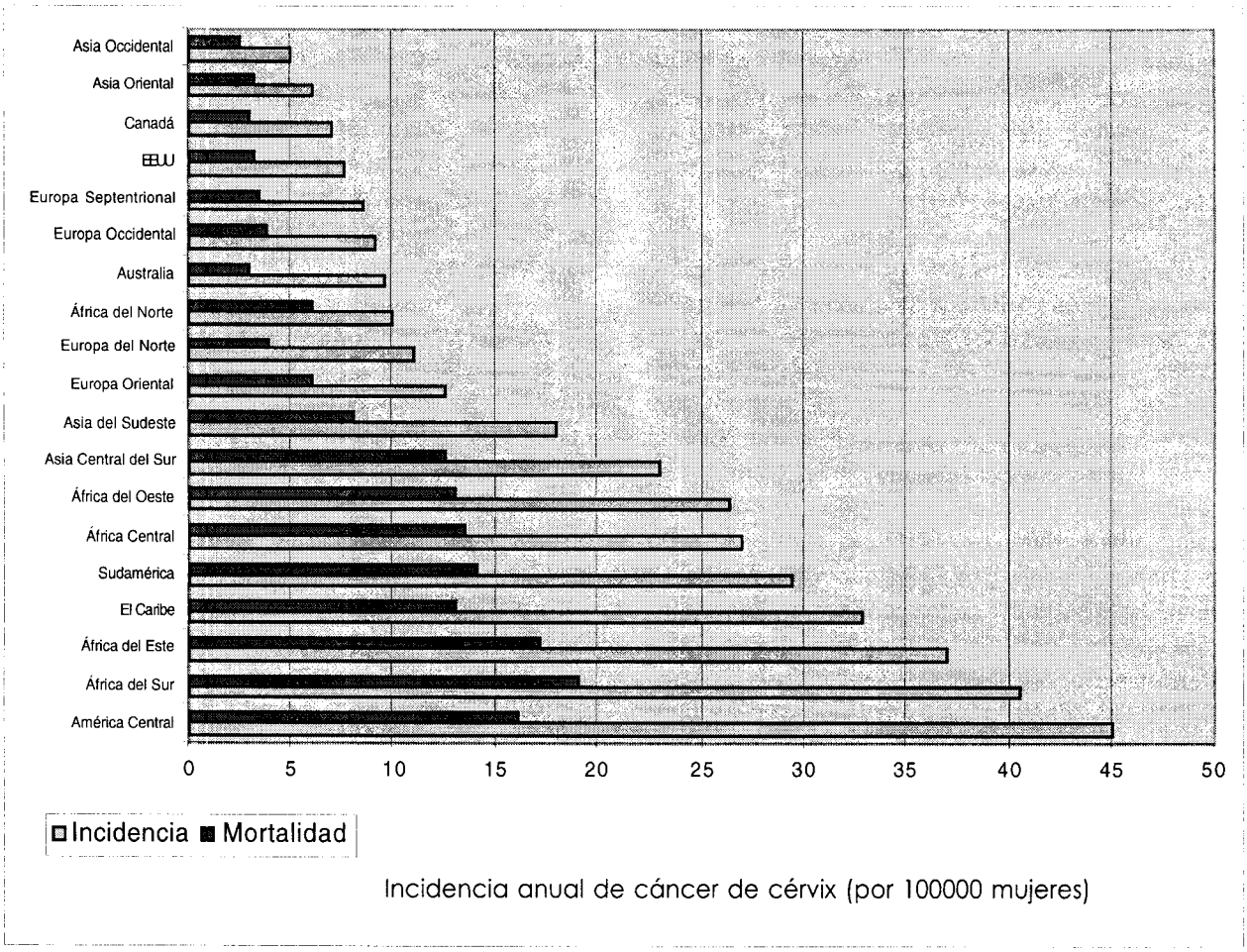


FIGURA N° 1 - Epidemiología del cáncer de cérvix. Se observa la gran morbimortalidad por cáncer de cérvix uterino sobre todo en América Central, Africa, el Caribe y Sudamérica donde la incidencia global es mayor a 30 por 100000 habitantes y la mortalidad mayor a 10 por 100000 habitantes.

Reproducida de Franco EL, Duarte-Franco, Ferency A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. CMAJ 2001;164:1017-25.

CLASIFICACION FILOGENETICA	CLASIFICACION EPIDEMIOLOGICA	
	Alto Riesgo	Bajo Riesgo
Alto Riesgo	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 82, 26*, 53*, 66*	70
Bajo Riesgo	73	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81, CP6108

CUADRO Nº 1 - Correlación entre cepas del VPH, riesgo de malignidad y la patología. (NIC = neoplasia intraepitelial cervical).

* La clasificación epidemiológica de estos tipos se basa en unos pocos estudios.

Modificado de Muñoz N, et al. Epidemiologic Classification of human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. N Engl J Med 2003;348:518-27.

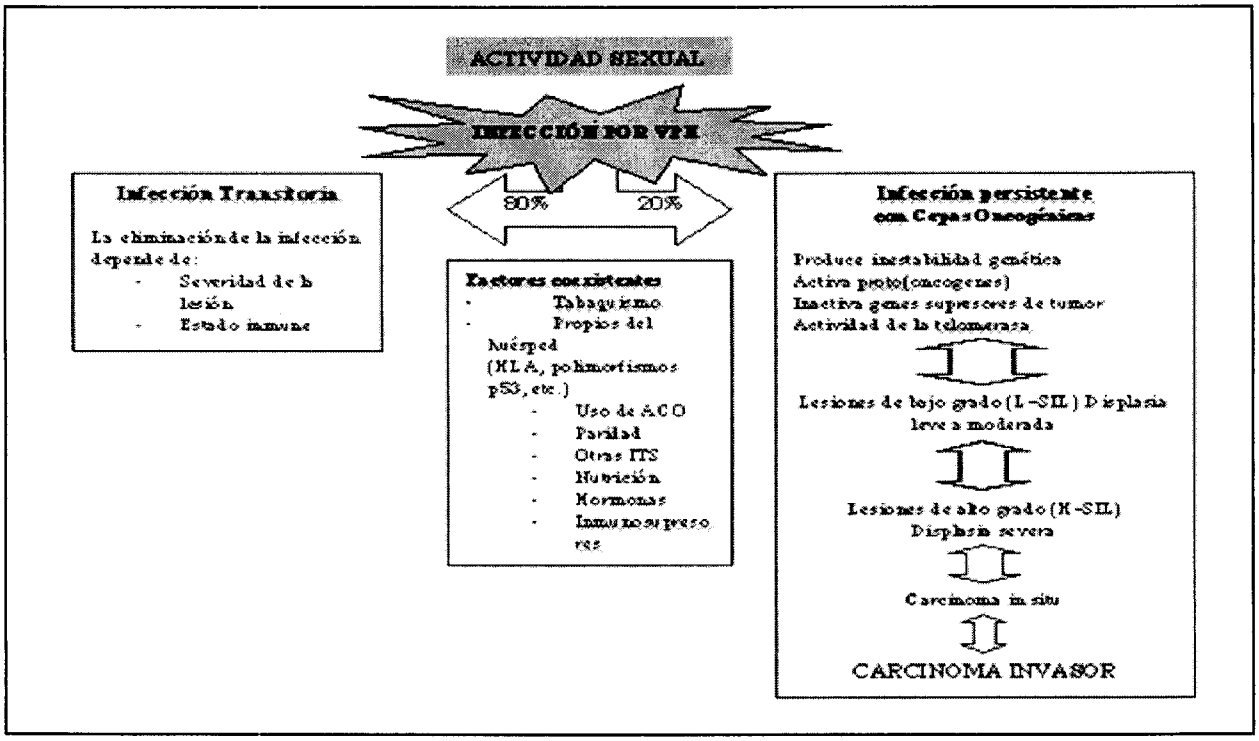


FIGURA Nº 2 - Esquema de la progresión clínica de la infección por VPH. Un 80% de todas las infecciones por VPH son transitorias, mientras un 20% se constituyen en infecciones persistentes potenciales carcinogénicas. Como se observa en el esquema, en la progresión hacia carcinoma invasor, a mayor nivel de lesión oncogénica menor el número de casos.

Modificado de Meijer CJLM, Snijders PJF, van den Brule AJC. Screening for cervical cancer: Should we test for infection with high-risk HPV?. CMAJ 2000;163:535-8.

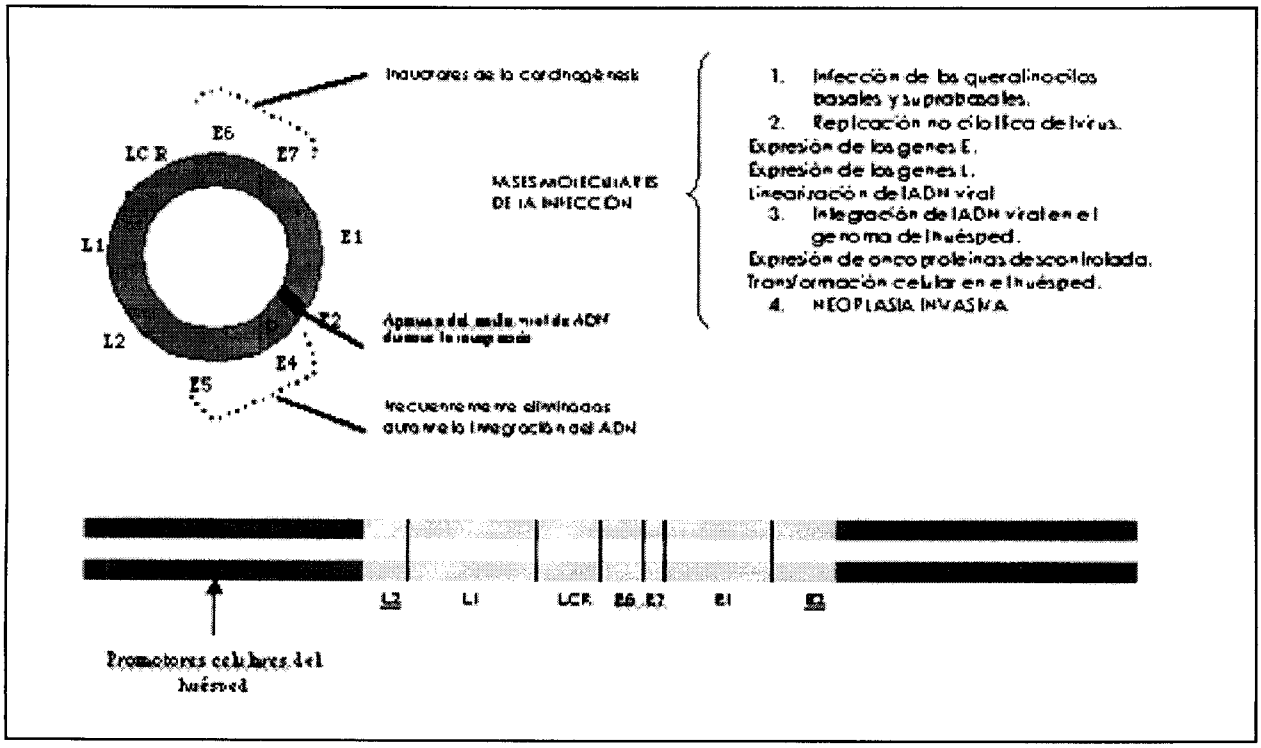


FIGURA Nº 3 - Esquema de la estructura y patogenia de la infección por VPH y carcinogénesis. A. El anillo de material genético del VPH codifica las proteínas E1, E2, E4-E7 del anglosajón "early", además de las proteínas L1 y L2. B. Una vez producida la replicación no citolítica del virus, el ADN viral se integra en el genoma de las células del huésped con los genes L2 y E2 "recortados" parcialmente, con una región previa de genes promotores propios de la célula del huésped. En la progresión de la infección se producen una serie de pasos (referirse al texto), los cuales finalizan en el carcinoma invasor.

Modificado de zur Hausen H. Papillomaviruses and Cancer: From Basic Studies to Clinical Application. Nature Reviews Cancer 2002;2:342 –350. Con permiso.

AGRADECIMIENTOS

A Nicolás Oudet y Guillermo Tapia por la lectura crítica de este trabajo.

REFERENCIAS

1. Bosch FX, de Sanjose S. Human papillomavirus in cervical cancer. Curr Oncol Rep 2002 Mar; 4:175-83.
2. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol 2002;55: 244–65.
3. Bosch FX, Rohan T, Schneider A, Frazer I, Pfister H, Castellsagué X, et al. Papillomavirus research update: highlights of the Barcelona HPV 2000 international papillomavirus conference. J Clin Pathol 2001;54:163-75.
4. Brooks LA, Sullivan A, O'Nions J, Bell A, Dunne B, Tidy JA, et al. E7 proteins from oncogenic human papillomavirus types transactivate p73: role in cervical intraepithelial neoplasia. Br J Cancer 2002 Jan 21;86(2):263-8.
5. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, de Sanjose S, et al; The International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. N Engl J Med 2002 Apr 11;346(15): 1105-12.
6. Christopher PC. Editorial: The Beginning of the end for Cervical Cancer. N Engl J Med 2002;347:1703-5.
7 Clarke B, Chetty R. Postmodern cancer: the role of human immunodeficiency virus in uterine cervical cancer. Mol Pathol 2002 Feb;55(1):19-24.
8 Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H, Blomfield P, Bailey A, Young LS, Woodman CB. High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. BJOG 2002; Jan;109(1):96-8.
9 Ferenczy A, Franco E. Cervical-cancer screening beyond the year 2000. Lancet Oncol 2001: 2001; 27-32.
10 Gavarasana S, Kalasapudi RS, Rao TD, Thirumala S. Prevention of carcinoma of cervix with human papillomavirus vaccine. Indian J Cancer 2000 Jun-Sep;37(2-3):57-66.
11 Ferlay J, Parkin DM, Pisani P.GLOBOCAN 1:cancer incidence and mortality worldwide. IARC CancerBase no 3. Lyon: IARCPress; 1998.
12 Franceschi S, Castellsague X, Dal Maso L, Smith JS, Plummer M, Ngelangel C, et al. Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in men. Br J Cancer 2002 Mar 4;86(5):705-11.
13 Franco EL, Duarte-Franco, Ferency A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. CMAJ 2001;164(7):1017-25.
14 Gay JD, Donaldson LD, Goellner JR: False negative results in cervical cytology studies. Acta Cytol 1985, 29:1043–1046.
15 Harper DM, Noll WW, Belloni DR, Cole BF. Randomized clinical trial of PCR-determined human papillomavirus detection methods: self-sampling versus clinician-directed—biologic concordance and women's preferences. Am J Obstet Gynecol 2002;186: 365-73.
16 Hernández F. Prevención y diagnóstico precoz del cáncer cervical. Salud Total de la Mujer 1999;1(1):9-14.
17 Hubert P, van den Brule F, Giannini SL, Franzen-Detrooz E, Boniver J, Delvenne P. Colonization of in Vitro-Formed Cervical Human Papillomavirus-Associated (Pre)Neoplastic Lesions with Dendritic Cells Role of Granulocyte/Macrophage Colony-Stimulating Factor. Am J Pathol 1999;154:775–84.
18 Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, Chiacchierini LM, Jansen KU. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. N Engl J Med 2002;347:1645-51.
19 Kulasingam SL, Koutsky L. Will new human papillomavirus diagnostic improve cervical cancer control efforts. Current Infectious Disease Reports 2001;3:169-80.
20 Lema CH, Hurtado LV, Segurondo D, Romero F, Dulón A, Asturizaga D, et al. Human Papillomavirus Infection among Bolivian Amazonian Women. Asian Pacific J Cancer Prev 2001;2:135-141.
21 Lynch HT, Casey MJ, Shaw TG, Lynch JF. Hereditary Factors in Gynecologic Cancer. The Oncologist 1998;3:319-338.

22 Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM, Jacobson D, Yi B, Hwang YT, et al. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. JAMA 2002; 287: 2372-81.

23 Meijer CJLM, Snijders PJF, van den Brule AJC. Screening for cervical cancer: Should we test for infection with high-risk HPV?. CMAJ 2000;163(5):535-8.

24 Moore TO, Moore AY, Carrasco D, Vander Straten M, Arany I, Au W, Tyring SK. Human papillomavirus, smoking, and cancer. J Cutan Med Surg 2001; 2001: 5:323-8.

25 Monsonego J. Spontaneous screening: benefits and limitations. En: Franco E, Monsonego J. New developments in cervical cancer screening and prevention. Oxford: Blackwell Science; 1997. p. 220-40.

26 Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al; International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. Lancet 2002; 2002: 359:1085-92.

27 Muñoz N, Bosch X, de Sanjose S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJF, Meijer CJLM for the International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic Classification of human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. N Engl J Med 2003;348:518-27.

28 Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, et al; International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. Lancet 2002: 2002; 359:1093-101.

29 Pornthanakasem W, Shotelersuk K, Termrungruanglert W, Voravud N, Niruthisard S, Mutirangura A. Human papillomavirus DNA in plasma of patient with cervical cancer. BMC Cancer 2001;1:2.

30 Rebello G, Hallam N, Smart G, Farquharsin D, McCafferty J. Human papillomavirus testing and the management of women with mildly abnormal cervical smears: and observational study. BMJ 2001; 322:893-4.

31 Ríos J, Casallace S, Salazar R, Mejía L, de Velasco A. Incidencia de Cáncer en la población de La Paz 1988-1990. Revista Médica 1994;2(2):25-30.

32 Schiffmann MH, Liaw KL, Herrero R, et al. Epidemiologic support for a simplified view of cervical carcinogenesis. Paris: Gen Infect Neoplas Up EUROGIN Scient Public; 1998;1:2-6.

33 Scott M, Nakagawa M, Moscicki AB. Cell-Mediated Inmune Response to Human Papillomavirus Infection. Clin Diagn Lab Inmunol 2001;8(2):209-20.

34 Sisk EA, Robertson ES. Clinical implications of human papillomavirus infection. Front Biosci 2002: 2002; 1:e77-84.

35 Sobti RC, Parashar K, Kaur R, Capalash N. Detection of human papillomavirus DNA, serum p53, and p53 antibodies in patients with cervical cancer. J Environ Pathol Toxicol Oncol 2002;21(1):79-85.

36 Tindle RW. Immune evasion in human papillomavirus-associated cervical cancer. Nature Rev Cancer 2002 Jan;2(1):59-65.

37 University of Zimbabwe/JHPIEGO Cervical Cancer Project. Visual inspection with acetic acid for cervical-cancer screening: test qualities in a primary-care setting. Lancet 1999; 353: 869-73.

38 Xi LF, Carter JJ, Galloway DA, Kuypers J, Hughes JP, Lee SK, et al. Acquisition and natural history of human papillomavirus type 16 variant infection among a cohort of female university students. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002: 2002;11:343-51.

39 Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer A, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999;189:12-9.

40 Wallin KL, Wiklund F, Ångström T, Bergman F, Stendahl U, Wadell G, et al. Type-specific persistence of human papillomavirus dna before the development of invasive cervical cancer N Engl J Med 1999;341:1633-8.

41 Williams GH, Romanowski P, Morris L, Madine M, Mills AD, Stroeber K, et al. Improved cervical smear assessment using antibodies against proteins that regulate DNA replication. Proc Natl Acad Sci 1998;95:14932-7.

42 Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ; ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. JAMA 2002: 2001; 287: 2190 - 9

43 Papillomaviruses and Cancer: From Basic Studies to Clinical Application. Nature Reviews Cancer 2002;2:342 –350.

ARTICULO DE REVISION

NORMAS PARA LAS BUENAS PRACTICAS DE PRESCRIPCION

PRESCRIPTIONS NORMS

Dr. Oscar Vera Carrasco*

INTRODUCCION

Uno de los momentos culminantes en la atención médica de un paciente, ya realizado el diagnóstico de la enfermedad en un marco de razonable certeza, es la elección del tratamiento adecuado.

La terapéutica farmacológica es con mucho la que se elige con mayor frecuencia. En la mayor parte de los casos requiere que se escriba la prescripción.

PRESCRIPCION

es la orden del médico para preparar o proporcionar un tratamiento específico, usualmente una medicación para un paciente determinado. En el caso de pacientes ambulatorios, el acto de prescripción se traduce en la elaboración de una receta médica; en los pacientes hospitalizados, la prescripción se consigna en el registro hospitalario de ordenes médicas.

En la mayor parte de los casos esto implica cierto riesgo para el enfermo de manera que el tratamiento seleccionado debe ser el que ofrezca máxima eficacia o mejores oportunidades y mayor seguridad para el control o solución de la enfermedad con el menor riesgo posible para el paciente. En consecuencia, la prescripción inteligente y razonada de los medicamentos depende de conocer sus propiedades, efectos secundarios, contraindicaciones e interacciones.

La prescripción es el punto de partida de la terapéutica farmacológica, por ello es absolutamente necesario que se realice correctamente. Los malos hábitos de prescripción son el origen de tratamientos inefectivos e inseguros, de exacerbación o prolongación de la enfermedad, de tensión y daño al paciente y de costos más altos. También contribuyen a que el prescriptor sea vulnerable a influencias que pueden causar una prescripción irracional, como la presión del paciente, los malos ejemplos de los colegas y la información de los representantes de los laboratorios farmacéuticos.

El objetivo de esta revisión es elaborar una guía sobre las buenas prácticas en la redacción de la prescripción médica con el fin de facilitar y mejorar su redacción e interpretación.

En el trabajo se desarrollan tipos de prescripción, sus partes, un apartado sobre la metrología, los problemas con la legibilidad de la escritura y las abreviaturas, y los errores de medicación relacionados con la prescripción.

PRINCIPIOS BASICOS PARA LA PRESCRIPCION RACIONAL

Como cualquier otro proceso en medicina, la escritura de una prescripción se debe basar en una serie de pasos racionales, los mismos que se describen a continuación.

1. Establecer un diagnóstico específico: generalmente un paciente se presenta con una queja o un problema. Es obvio que para iniciar un tratamiento adecuado es crucial establecer un diagnóstico correcto. Un diagnóstico correcto se basa en la integración de los siguientes datos: los síntomas descritos por el paciente, una historia clínica detallada, el examen físico, las pruebas de laboratorio, los exámenes de gabinete y otras investigaciones. Las prescripciones que se basan sólo en el deseo de satisfacer la necesidad psicológica del paciente

* **Profesor Emérito de Farmacología de la Facultad de Medicina - U.M.S.A.**
Miembro de la Comisión Farmacológica Nacional.

respecto de algún tipo de tratamiento, con frecuencia son insatisfactorias y pueden originar efectos adversos. Se requiere un diagnóstico específico, aunque sea «presuntivo», para continuar con el siguiente paso.

2. Considerar la fisiopatología del diagnóstico seleccionado: si el trastorno se comprende bien, el prescriptor se halla en una posición mucho mejor para seleccionar una terapéutica eficaz. Por ejemplo el conocimiento creciente sobre los mediadores de la inflamación hace posible usar de modo más eficaz los AINEs y otros fármacos empleados en la artritis reumatoidea.

   Además, debe proporcionarse al enfermo el nivel y la cantidad de información apropiados con respecto a la fisiopatología.

3. Seleccionar un objetivo terapéutico específico: ha de elegirse un objetivo terapéutico para cada uno de los procesos fisiopatológicos definidos en el paso anterior. En el paciente con artritis reumatoidea, el alivio del dolor por reducción del proceso inflamatorio constituirá uno de los objetivos terapéuticos más importantes que define a los grupos de fármacos que se considerarán. Detener el curso del proceso patológico en la artritis reumatoidea es un objetivo terapéutico distinto que puede originar que se considere otro grupo de fármacos y otras prescripciones.

4. Seleccionar un fármaco de elección: cada uno de los objetivos terapéuticos especificados en el paso precedente sugerirá uno o más grupos de fármacos. La selección de un fármaco preferido dentro de estos grupos se efectuará después de considerar las características del enfermo y la presentación clínica. En el caso de ciertos fármacos, algunas características del paciente como edad, raza, otras enfermedades y otros fármacos que se están administrando, tienen gran importancia para determinar el medicamento más apropiado para el tratamiento de la molestia presente.

   En el caso del paciente con probable artritis reumatoidea, sería importante conocer si presenta antecedentes de intolerancia a la Aspirina o enfermedad ulcerosa, si el costo del medicamento constituye un factor de importancia especial, si hay necesidad de una dosis administrada una vez al día. Sobre la base de esta información, probablemente se seleccionaría un fármaco del grupo de los AINEs.

5. Determinar el régimen apropiado de dosificación: el régimen de dosificación se determina de modo principal sobre la base de la farmacocinética del fármaco en ese paciente. Si se conoce que el paciente presenta alguna enfermedad de los principales órganos requeridos para la eliminación del fármaco seleccionado, se necesitará ajustar el régimen promedio.

6. Diseñar un plan para vigilar la acción del fármaco y determinar un punto terminal del tratamiento: quien prescribe debe tener la capacidad de describir al paciente los tipos de efectos del fármaco que se vigilarán y la manera que se efectuará esto, incluyendo pruebas de laboratorio-si son necesarios- y signos y síntomas que el paciente debe informar.

   En los padecimientos que requieren un curso terapéutico limitado, como por ejemplo en la mayor parte de las infecciones, la duración del tratamiento debe expresarse de modo claro para que el paciente no deje de tomar el fármaco en fecha prematura y comprenda la razón por la cual es probable que la prescripción necesite renovarse.

   En el caso de los pacientes con artritis reumatoidea, debe explicarse la necesidad de terapéutica prolongada, quizá indefinida.

   El médico que prescribe también debe especificar cualquier alteración en el estado del enfermo que requieran cambios en la terapéutica. Las reacciones adversas de orden mayor deben explicarse con claridad al enfermo.

7. Planear un programa de educación del paciente: el médico que prescribe y los otros integrantes del equipo de salud deben estar preparados para repetir, ampliar y reforzar la información transmitida al paciente, con tanta frecuencia como sea necesario. Mientras más tóxico sea el fármaco prescrito, mayor será la importancia de este programa de educación del paciente.

DIRECTRICES PARA LA SELECCION DE LOS MEDICAMENTOS PERSONALES

Los pasos a seguir para la selección de los medicamentos personales son los siguientes:

1. Primer paso: Definir el diagnóstico: cuando se selecciona un medicamento P es importante recordar que se esta eligiendo un fármaco de primera elección para una patología común. No se está eligiendo un fármaco para un paciente determinado, ya que cuando se trate a este paciente se deberá comprobar que su medicamento es adecuado para este caso en particular.

   Para seleccionar el mejor fármaco para una situación determinada o particular se debe estudiar la fisiopatología de la enfermedad. Cuanto más se sepa sobre ella, más fácil resultará elegir su medicamento P. No obstante, a veces se desconoce la fisiopatología de la enfermedad, aunque el tratamiento es posible y necesario. Se dice entonces que se hace un tratamiento sintomático cuando se tratan los síntomas sin aliviar o eliminar la enfermedad o causa que los origina.

2. Segundo paso: Especificar el objetivo terapéutico: antes de elegir un tratamiento, es muy importante definir exactamente lo que se quiere conseguir con un fármaco. Así por ejemplo, puede tenerse que disminuir la presión arterial diastólica en un hipertenso, curar una enfermedad infecciosa o suprimir las sensaciones de ansiedad. Recordar siempre que la fisiopatología es la que determina el posible lugar de acción de su fármaco y el efecto terapéutico máximo que puede conseguirse. Cuanto mejor se defina el objetivo terapéutico más fácil será seleccionar el medicamento.

3. Tercer paso: Hacer un inventario de los grupos de fármacos efectivos: en este paso debe asociarse el objetivo terapéutico con los diversos fármacos disponibles. No vale la pena entretenerse en examinar los fármacos que no son eficaces, porque la eficacia es el criterio central aplicado en la selección.

   Se debe comenzar examinando los grupos de fármacos, más que cada fármaco en particular. Todos los fármacos con el mismo mecanismo de acción (farmacodinamia) y estructura molecular parecida pertenecen al mismo grupo. Por lo tanto, los fármacos pertenecientes al mismo grupo tienen el mismo mecanismo de acción, sus efectos, reacciones adversas, contraindicaciones e interacciones que son también parecidos.

   Existen dos maneras de identificar grupos de fármacos eficaces. La primera es examinar el Formulario Terapéutico Nacional y recomendaciones terapéuticas que existen en su hospital o el sistema de salud del país, o consultar directrices internacionales, como las recomendaciones terapéuticas de la OMS para algunas enfermedades frecuentes o la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS, y últimamente el Formulario Terapéuticos de la OMS. Otra manera consiste en revisar el índice de un buen manual de farmacología y determinar los grupos farmacológicos incluidos que pueden ser útiles para el tratamiento de la enfermedad diagnosticada o para alcanzar su objetivo terapéutico.

3. Cuarto paso: Elegir un grupo efectivo de fármacos según criterios preestablecidos: para comparar grupos de fármacos eficaces se necesitará información sobre perfil farmacológico, eficacia, seguridad, conveniencia y costo. Aunque la selección de medicamentos se puede realizar en contextos muy diferentes, los criterios de selección son más o menos universales, como los utilizados para el Formulario Terapéutico Nacional de nuestro país, estos son:

   a) Perfil farmacológico: este perfil debe buscarse mediante la identificación de los fármacos que producen efectos potencialmente útiles para un paciente, y para lo cual, es importante conocer las características farmacodinámicas y farmacocinéticas de los mismos.

      Por otro lado, el fármaco para ejercer su efecto debe alcanzar una concentración plasmática mínima, y su perfil farmacocinético debe permitir que esto se consiga con una pauta de administración sencilla. Puede que no se disponga de datos de farmacocinética para todos los miembros de un mismo grupo, ya que estas características dependen en parte de la forma farmacéutica, pero en la mayoría

de los casos se pueden considerar características generales. La farmacocinética de cada fármaco debe ser comparada con la de otros en relación a la absorción, la distribución, la metabolización y la excreción (factores ADME).

b) Eficacia: la eficacia de un fármaco es su capacidad intrínseca para modificar favorablemente el pronóstico o el curso de una enfermedad o un síntoma. Para la mayoría de los fármacos más modernos ha sido demostrada en ensayos clínicos comparativos con placebo.

   Cuando se examine un ensayo clínico se debe prestar particular atención a las características de los pacientes participantes -criterios de inclusión y exclusión-, con el objeto de examinar si su paciente tiene las mismas características, en los términos de edad, sexo, factores pronósticos, patología asociada, otros tratamientos, etc.

   La eficacia no equivale necesariamente al efecto farmacológico, vale decir, el hecho de que un fármaco tenga unos efectos determinados no implica que sea clínicamente eficaz.

   Debe diferenciarse el efecto farmacológico de la eficacia clínica: un fármaco que disminuye la presión arterial no necesariamente mejora el pronóstico vital de los pacientes con hipertensión arterial, del mismo modo que un antiarrítmico que suprime las extrasístoles ventriculares no disminuye necesariamente la mortalidad tras padecer un infarto de miocardio.

c) Seguridad: la seguridad de un fármaco se determina a través del conocimiento de sus posibles efectos indeseados y toxicidad. Si es posible se debe incluir en una lista la incidencia de los efectos indeseados frecuentes y los márgenes de seguridad. La mayoría de los efectos indeseados dependen del mecanismo de acción del fármaco, y por lo tanto guardan relación con la dosis. son excepciones las reacciones alérgicas y otras menos frecuentes, denominadas idiosincrasia.

d) Conveniencia: generalmente la conveniencia tiene relación con las características de cada paciente, y por lo tanto, no se la toma en consideración cuando se prepara una lista de medicamentos personales. Sin embargo, se deben tener en cuenta algunos aspectos prácticos como los siguientes:

   Las contraindicaciones tienen que ver con la patología de cada paciente, como la presencia de otras enfermedades asociadas que imposibilitan el empleo de un medicamento personal que en otro caso sería efectivo y seguro.

   Una modificación de la fisiología del paciente puede influir sobre la farmacodinamia o la farmacocinética; puede que no se alcancen los niveles plasmáticos necesarios, o que se produzcan efectos adversos tóxicos a concentraciones plasmáticas normales. En caso de embarazo o de lactancia, se debe considerar el bienestar del feto o del niño.

   Las interacciones con alimentos o con otros fármacos también pueden potenciar o disminuir el efecto de un fármaco.

   Igualmente, una forma farmacéutica o una pauta de administración cómodas pueden tener un fuerte impacto sobre la adhesión del paciente al plan de tratamiento.

   En virtud de todo lo anterior, cuando se seleccione un medicamento personal se deben tener en cuenta todos estos aspectos.

e) Costo del tratamiento: el costo del tratamiento constituye otro criterio importante, tanto en los países desarrollados como en los subdesarrollados como el nuestro, o si es cubierto por el estado, por una compañía aseguradora o directamente por el paciente.

5. Quinto paso: Elegir un medicamento: el proceso de elección de un medicamento incluye varios pasos como los que se describirá a continuación. A veces se puede saltar alguno. No debe dudarse en buscarlos, pero tampoco debe olvidarse de reunir y considerar toda la información esencial, incluidas las recomendaciones terapéuticas existentes.

a) Elegir un fármaco y una forma farmacéutica: elegir un fármaco es como elegir un grupo farmacológico, y toda la información se puede ordenar de manera parecida. En la práctica es casi imposible seleccionar un fármaco sin considerar también su forma farmacéutica, de modo que hay que considerar ambos aspectos a la vez. En primer lugar el fármaco y su forma de administración deben ejercer su efecto. esta es principalmente una cuestión de farmacocinética.

No obstante que los diversos componentes de un grupo farmacológico comparten el mismo mecanismo de acción, puede haber diferencias entre ellos referente a la seguridad y a la conveniencia, debido a las diferencias farmacocinéticas.

Por todo lo anterior, las formas farmacéuticas diferentes implican generalmente diferentes pautas de administración, por lo que se debe tener en cuenta este aspecto cuando se elija un medicamento.

Por último, se debe considerar siempre el costo del tratamiento. Tomar en cuenta que los medicamentos que se venden bajo su nombre genérico suelen ser más baratos que los medicamentos de marca.

b) Elegir una pauta de administración estándar: en la pauta de administración se establece la dosis y la frecuencia con que se debe administrar para conseguir, con la rapidez necesaria y durante el tiempo adecuado, una óptima concentración del fármaco en su lugar de acción.

La pauta de administración recomendada debe basarse en investigaciones clínicas en un grupo de pacientes. sin embargo, este promedio estadístico no es necesariamente la pauta de dosificación óptima para un paciente concreto. Si la edad, la absorción, la metabolización y la excreción del paciente se encuentran en el término medio, y si no hay enfermedades asociadas ni el paciente recibe otros fármacos, la dosis promedio será probablemente adecuada. Cuanto más varíe el paciente respecto a este valor promedio, mayor será la necesidad de individualizar la pauta de administración.

Las pautas de administración de dosificación recomendadas para todos los medicamentos se pueden encontrar en el Formulario Terapéutico Nacional, el Formulario Terapéutico de la OMS, en los Manuales de consulta o libros de Farmacología.

c) Elegir una duración estándar del tratamiento: cuando se prescribe el medicamento al paciente se debe decidir la duración de ese tratamiento. Generalmente el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad y su pronóstico darán una idea adecuada del tiempo que aquel debe curar. Algunas enfermedades, como por ejemplo, la diabetes mellitus, la insuficiencia cardiaca congestiva o la hipertensión arterialesencial, deben ser tratadas durante toda la vida.

La cantidad total de fármaco que debe prescribirse depende de la pauta de administración y de la duración del tratamiento.

Si no se conoce la duración del tratamiento, es importante definir dentro de cuánto tiempo debe volver a ver al paciente.

En resumen, el proceso de selección de un medicamento P comprende los siguientes pasos:

- Definir el diagnóstico
- Especificar el objetivo terapéutico.
- Hacer un inventario de los grupos farmacológicos.
- Elegir un grupo farmacológico efectivo según criterios prestablecidos (perfil farmacológico, eficacia, seguridad, conveniencia, costo).
- Selección del o los grupos farmacológicos el medicamento, tomando en cuenta los mismos criterios del paso anterior (eficacia, seguridad, conveniencia y costo).

ELEMENTOS DE LA PRESCRIPCION

Los elementos de los diferentes tipos de prescripción poseen ciertas características propias que se describen a continuación.

1. Prescripción para pacientes externos:

Aunque una prescripción se puede escribir en cualquier hoja de papel, siempre que estén

presentes todos los elementos legales que se indican a continuación.

La prescripción para pacientes externos debe incluir los siguientes elementos:

a) Identidad de quien prescribe: nombre y apellidos, número de matrícula profesional y, en su caso, la especialidad oficialmente acreditada que ejerza, dirección y número de teléfono del consultorio.

   Toda esta información debe estar impresa en la receta. La referencia a los establecimientos, instituciones y organismos públicos de salud, solamente podrá figurar en las recetas oficiales de los mismos.

b) Fecha en que se escribió la prescripción: debe estar cerca del extremo superior derecho de la receta.

   Puesto que la orden tiene significado legal y suele haber cierta relación temporal con la fecha de la entrevista entre el paciente y el médico, el farmacéutico rehusará dispensar una prescripción luego de verificar por teléfono si ha transcurrido mucho tiempo desde que se escribió.

c) Nombre y potencia del medicamento: para empezar se puede escribir el símbolo R/ , derivado del latín Récipe (que significa «tome») o D/ (despáchese), si se hace en castellano.

   Después de los símbolos R/ o D/ se debe escribir el Nombre del medicamento y su Potencia o presentación.

   Se recomienda usar el nombre genérico. Esto facilita la educación y la información. significa que el prescriptor no expresa preferencia por alguna marca en particular, que puede ser innecesariamente cara para el paciente. También permite al farmacéutico mantener unas existencias más limitadas de medicamentos, o dispensar el medicamento más barato. No obstante, si existe alguna razón especial para prescribir una marca en particular, se puede añadir el nombre comercial.

   La potencia (dosis) indica los miligramos de fármaco que debe contener cada comprimido, supositorio o mililitro de líquido. Se deben usar las abreviaturas internacionalmente aceptadas: g para gramo y ml para mililitro.

   Se recomienda evitar los decimales y, si es necesario, escribir la totalidad de cada palabra para evitar malentendidos. Así por ejemplo, escribir 50 microgramos de Levotiroxina, y no 0,050 miligramos o 50 ug.

   En las prescripciones de fármacos sometidos a controles especiales, como los estupefacientes o psicotrópicos, es más seguro escribir la potencia y la cantidad total en palabras, con el fin de evitar las falcificaciones.

d) Forma farmacéutica y cantidad total: la cantidad de fármaco en sus diferentes formas farmacéuticas a prescribirse, debe reflejar la duración prevista de tratamiento, costo, necesidad para continuar el contacto con el médico u odontólogo, potencial de abuso e intoxicación o sobredosis.

   También se establecerán condiciones acerca de los tamaños normales en que el producto esta disponible (en cada envase), y si ésta es la prescripción inicial del fármaco, es repetida o se utiliza para surtirse nuevamente.

e) Instrucciones y advertencias de uso del medicamento: las instrucciones deben ser específicas para el fármaco y para el paciente. Estas deben contener datos con respecto a la cantidad de medicamento por tomar, la hora de administración de la dosis y la frecuencia de las mismas y otros factores como dilución, vía de administración y efectos adversos.

10 Si se utiliza un dispositivo para administrar el medicamento, se debe explicar como se utiliza, o revisar las instrucciones con el paciente.

   Para evitar posibles errores, la primera palabra de las instrucciones al paciente, debe servir como recordatorio de la vía de administración correcta. De ese modo, las instrucciones para un preparado para uso interno han de empezar por la palabra tomar; para un unguento o loción, se utili-

zará la palabra aplicar; en caso de supositorios, la palabra insertar, y para gotas que se colocan en el saco conjuntival, el conducto auditivo externo o los orificios nasales, se empleará la palabra colocar.

Mientras más sencillas sean las indicaciones, es mejor; lo mismo sucede si es menor el número de dosis y de fármacos por día.

Para ayudar a los pacientes a recordar que necesitan tomar sus medicamentos, se puede indicar que tomen los mismos antes de los alimentos o en un momento próximo a ellos, y a la hora de acostarse. sin embargo, es importante preguntar al paciente acerca de sus hábitos alimenticios y otros patrones de vida, ya que muchos de ellos no toman tres alimentos regularmente espaciados al día, especialmente por su misma enfermedad o están en dieta.

Las instrucciones y advertencias de uso deben ser claras y se debe mencionar la dosis máxima permitida, porqué se debe tomar la tanda completa o número de días de tratamiento y cuando no se debe tomar el medicamento.

Use tinta indeleble. Las prescripciones escritas con mala letra puede dar lugar a errores, y es obligación legal del médico y el odontólogo escribir de manera legible.

En resumen, la información, instrucciones y advertencias al paciente debe estar referido a lo siguiente:

- Efectos farmacológicos: síntomas que desaparecerán y cuando; lo importante que es tomar el medicamento, lo que ocurrirá si no se toma.

- Efectos indeseados: qué efectos indeseados pueden ocurrir, como reconocerlos, cuánto durarán, qué gravedad tienen, qué hacer si aparecen.

- Instrucciones: cuándo tomarlo, cuánto debe durar el tratamiento, qué hacer en caso de problemas.

- Advertencias: que no hacer (conducción de vehículos, manejo de maquinaria), necesidad de proseguir el tratamiento aún después de la desaparición de síntomas.

- Próxima cita: cuando volver o no a consulta, en que caso volver antes, que hacer con el medicamento sobrante, que información debe traer.

- ¿ Esta todo claro? : para finalizar preguntarle al paciente si ha entendido todo, pedirle que repita la información y, solicitarle alguna pregunta acerca todo lo anterior.

Todo lo anteriormente señalado puede escribirse con mayor detalle en una hoja de instrucciones separada, que conservará el paciente.

f) Nombre, dirección y edad del paciente: esta información constituye el núcleo de cualquier prescripción. Estos datos se escribirán con claridad y de modo completo.

g) Firma y rúbrica del prescriptor.

Las siguientes son formas típicas de prescripción impresa para pacientes externos:

Nombre y Apellidos del médico:
Matrícula Profesional:
Dirección:
Teléfono:

R/ **Fecha:** _____

Paracetamol 500 mg
Envase de 12 comprimidos
Tomar 1 comp cada 6 horas

Firma y rúbrica

Nombre del paciente:
Dirección:
Edad:
Secretaría Departamental de Salud La Paz

Instituto Nacional de Tórax
Departamento de Cardiología
Calle Claudio Sanjinez Nº
Teléfono 2226462

R/ **Fecha:** _____

Digoxina 0,25 mg
Envase de 20 comprimidos
tomar 1 com. cada 24 horas

Firma y rúbrica

Nombre del paciente:
Dirección:
Edad:

2. Prescripciones para pacientes hospitalizados :

En situaciones hospitalarias, los fármacos se prescribirán en una hoja particular del expediente hospitalario del paciente llamada hoja de órdenes o indicaciones médicas.

a) En esta hoja de órdenes, se escribe a mano o con máquina el nombre y apellidos del paciente, sexo, servicio médico del hospital y número de cama. A continuación, debe consignarse la fecha y hora de la prescripción, nombre y potencia del fármaco, dosis, vía y frecuencia de administración, alguna otra indicación pertinente y la firma y rúbrica de quien prescribe

Una prescripción típica podría ser la siguiente:

Secretaría Departamental de Salud La Paz
Instituto Nacional de Tórax
HOJA DE ORDENES MÉDICAS

Servicio: _____ **N° Historia Clínica:** _____
Nombre y Apellidos del paciente: _____
Edad: _____ **Sexo:** _____ **Peso:** _____

Fecha:
Hora:

Ampicilina 500 mg I.V. cada 6 horas
Paracetamol 500 mg por vía rectal, cada 6 horas si la temperatura es igual o mayor a 38,5 ° C.

_____
Firma y rúbrica del médico

En general, salvo criterio del médico o en casos especiales no se especifica la duración del tratamiento o el número de dosis; por tanto, los fármacos se continuarán administrando hasta que el médico los suspenda o hasta que se hayan terminado como parte de un plan sistemático; por ejemplo, un plan que ordena la suspensión del fármaco en un plazo determinado.

13 Dentro de esta prescripción es recomendable incluir la edad y peso cuando se considere apropiado, ya que los errores más comunes de dosificación se producen en pacientes pediátricos y geriátricos donde el peso es importante para el cálculo de la dosis.

También se debe incluir información sobre alergias y enfermedades crónicas o agudas y problemas hepáticos o renales. Esto tiene importancia cuando se prescriben ciertos medicamentos (nefrotóxicos, hepatotóxicos) y para poblaciones específicas de pacientes (geriátricos y pediátricos) para simplificar la comprobación de contraindicaciones, y para el cálculo de dosis y ajuste posológico.

Si se trata de una mujer embarazada o un lactante es importante que sean consignados en la prescripción. Así como, en general, se puede dar información sobre hábitos de vida, como por ejemplo, tabaquismo, alcohol, dieta, deportes, etc.

b) Nombre del medicamento: en lo que respecta al nombre del medicamento, se recomienda utilizar el nombre genérico en lugar del nombre registrado. Los argumentos a favor del nombre genérico se basan principalmente en un beneficio económico para el paciente o para la institución, y la eliminación de la duplicación de productos. en cambio, en contra se alude a la preocupación actual acerca de la calidad y bioequivalencia de algunos fármacos.

Se debe evitar el uso de nombres químicos o de investigación, símbolos químicos, abreviaturas o siglas.

c) Forma farmacéutica y vía de administración:

se debe incluir la forma farmacéutica y vía de administración. Si éstas no están claramente indicadas no se debe suponer que se trata de la forma o la vía más usual sin consultar al médico prescriptor.

d) Concentración, dosis e intervalo posológico (velocidad cuando se trata de mezclas intravenosas): se debe expresar la concentración en unidades de peso y volumen del Sistema Internacional.

No se deben utilizar las unidades de dosificación por envases, como podría ser el número de comprimidos o de ampollas.

Es importante suspender por escrito la medicación cuando proceda.

3. Otros tipos de prescripción : entre otros tipos de prescripción tenemos los siguientes:

a) Prescripción de urgencia (Stat order): STAT es la abreviatura del latin cuyo significado es «de inmediato». Es una prescripción de carácter urgente que significa que el tratamiento debe iniciarse inmediatamente.

El medicamento será administrado una sola vez, a no ser que se especifique lo contrario.

b) Prescripción PRN: PRN es la abreviatura del latín pro re nata que significa «si es necesario». Con esta prescripción el tratamiento se administra sólo en caso de necesidad, supeditado al estado del paciente (si presenta dolor, vómitos, etc.), y respetando un tiempo mínimo entre dos administraciones.

c) Prescripción protocolizada: el protocolo es un tratamiento establecido por el médico para un determinado síntoma o estado del paciente. Se utiliza en: 1) Situaciones de emergencia, y 2) Tratamientos o situaciones rutinarias.

d) Prescripción estándar : es la prescripción más usual. Se instaura un tratamiento que debe continuar hasta que el médico escriba una prescripción para interrumpirlo, o quede invalidada por una prescripción de interrupción automática de tratamiento, como ya fue descrita anteriormente en la prescripción para pacientes hospitalizados.

e) Prescripción estándar con fecha de suspensión: en esta prescripción se indica que el medicamento debe ser administrado durante un determinado periodo de tiempo, especificando en la propia prescripción, y después debe interrumpirse.

f) Prescripción de dosis única: prescripción que indica que el medicamento debe ser administrado una sola vez.

g) Prescripción oral o verbal: las prescripciones orales (personales o telefónicas) deben ser evitadas en la medida de lo posible, ya que la posibilidad de errores es mayor que con una prescripción escrita. Estan reservadas exclusivamente para situaciones de urgencia.

La enfermera debe escribir el nuevo tratamiento en la hoja de órdenes médicas con su firma, y el médico escribirá la prescripción lo antes posible.

h) Prescripción de Psicotrópicos: en la prescripción de Psicotrópicos o medicamentos utilizados para el tratamiento de trastornos o enfermedades mentales, además de todos los elementos de la prescripción para pacientes externos, excepto las instrucciones, deberá consignar el Carnet de identidad del paciente.

Esta prescripción, llamada también Receta médica archivada, conforme a lo que establece la legislación de nuestro país, deberá quedar retenida en el establecimiento farmacéutico para fines de control y descargo, razón por la cual, las instrucciones para el uso de estos medicamentos deben ser escritas en otro formulario.

i) Prescripción de estupefacientes: la prescripción de un estupefaciente, nombre empleado en la Convención Unica de las Naciones Unidas de 1.961 y en la legislación de nuestro país, y que se aplica a sustancias que pertenecen a diferentes categorías farmacológicas con alto potencial de dependencia y

abuso, entre ellos, analgésicos opioides, alucinógenos, estimulantes del sistema nervioso central, etc., es una orden escrita emitida por el médico en la denominada Receta médica valorada .

Esta receta que es de uso exclusivo para este tipo de sustancias, es proporcionada en talonarios por el Servicio Nacional de Impuestos Internos, previa autorización de venta otorgada al profesional prescriptor por la Unidad de Medicamentos del Ministerio de Salud y Previsión social, o por la Jefatura Regional de Farmacias y laboratorios del Servicio Departamental de Salud correspondiente.

La receta valorada debe consignar la identificación y dirección tanto del profesional médico como del paciente. En el caso del profesional médico, el nombre y apellidos, especialidad, matrícula profesional, domicilio y teléfono.

El paciente debe identificarse con su nombre y apellidos, carnet de identidad, además, es importante consignar la dirección de su domicilio y teléfono.

Todos los números deben escribirse con letras entre paréntesis, por ejemplo, Sulfato de Morfina 10 (diez) ampollas; igualmente para la reposición, Ej. 2 (dos).

Toda prescripción de estupefacientes debe quedar retenida en el establecimiento de farmacia que realice la dispensación, para fines de control y descargo, por lo que las instrucciones para el uso del medicamento que se prescribe debe efectuarse en otro formulario.

LEGIBILIDAD DE LA PRESCRIPCION

Es importante que la prescripción esté escrita de forma que resulte perfectamente legible y proporciones toda la información necesaria para la persona que va a dispensar y administrar el medicamento. La letra ilegible en las prescripciones médicas es una de las causas tradicionalmente conocida de error de medicación.

ABREVIATURAS EN LA PRESCRIPCION

Con respecto al uso de abreviaturas en la prescripción médica, corresponde realizar las siguientes observaciones:

- Las abreviaturas deben ser evitadas en la medida de lo posible, ya que pueden no ser conocidas por el personal al que van dirigidas, dando lugar a confusión en el momento de interpretar la prescripción.

- También debe evitarse las abreviaturas no estandarizadas o particulares que no son conocidas fuera del grupo de trabajo que las utiliza, ya que cuando el personal cambia de lugar de trabajo puede mal interpretarse.

- Por otro lado, cuando los nombres de fármacos son abreviados pueden dar lugar a lo siguiente: ser mal interpretados, por ejemplo, MTX (metotrexato) y MTZ (mitoxantrona); retrasan el inicio de la terapia cuando hay que hacer las comprobaciones o aclaraciones; hay que dar instrucciones a los profesionales que manejan estos fármacos para que reconozcan estas abreviaturas; repercute en una pérdida de tiempo de los profesionales y retrasa el inicio del tratamiento, ya que en algunos casos requiere una aclaración o confirmación por parte del médico antes de que se realice su dispensación.

METROLOGIA

Para la prescripción de medicamentos se debe utilizar el Sistema Internacional (SI) de Unidades, excepto para aquellos que precisan unidades estándares como la Insulina y vitaminas.

Nunca se debe prescribir por unidades comprimidos, ampollas, etc.

En el caso de líquidos la prescripción se expresará en ml y no en «cc» ni en «cucharadas». Cuando una solución esté comercializada en diferentes concentraciones se debe incluir la concentración que se debe dispensar o bien prescribir indicando la cantidad de fármaco en mg y no solamente el volumen.

También es importante evitar prescribir en «gotas» cuando se busca una dosis exacta, ya que la gota varía dependiendo del líquido particular (densidad, temperatura y viscosidad), así como del orificio del gotero y del ángulo al cual se sostiene.

Debe evitarse ciertas abreviaturas de unidades que pueden dar lugar a confusión. Cuando se prescribe

insulina u otra sustancia en Unidades internacionales, la palabra Unidad debe escribirse con todas sus letras, no utilizando la abreviatura U, ya que puede confundirse con un 0, multiplicando por 10 la dosificación (Ej. "10U" puede leerse como 100).

Igualmente, se debe evitar la abreviación en microgramo, ya que mg o mcg puede confundirse con miligramo (mg), y multiplicar por 1000 la dosis.

Cantidades entre 1 y 999 deben expresarse como número entero, y no como decimal. Así por ejemplo, debe escribirse 400 mg y no 0,4 g , ya que los puntos decimales muchas veces puede perderse, especialmente en las copias de papeles autocalcables. Cuando una cifra es menor de la unidad, el cero debe preceder siempre a la coma decimal, por ejemplo 0,25 mg y no, 25 ó .25 . Nunca añadir un cero decimal después de un número entero, por ejemplo 2.0 mg en vez de 2 mg, ya que puede ser mal interpretado como 20 mg cuando el punto decimal no es visible.

Al escribir la prescripción es importante no omitir el espacio entre el nombre del medicamento y la dosis. Por ejemplo, escribir así: Atenolol50mg, puede ser leído como Atenolol 150 mg , una dosis elevada.

ERRORES DE LA MEDICACION RELACIONADOS CON LA PRESCRIPCION

Es responsabilidad de cada profesional de Salud que prescribe. Existen varios tipos de errores de prescripción que son particularmente frecuentes, entre los que se incluyen los siguientes:

a) Omisión de información: es necesario que se comunique de manera correcta y con directrices completas para la medicación adecuada del paciente. Estos errores de omisión son frecuentes en las órdenes médicas de hospital, como por ejemplo, «continuar con la misma hidratación parenteral» o «continuar líquidos I.V. presentes», lo cual no indica con exactitud cuáles líquidos están administrándose, en que volumen y durante cuanto tiempo.

   Entre otros errores en las órdenes en el expediente clínico, están aquellos en que no se indica suspender un fármaco previo cuando se inicia la administración de uno nuevo; en no mencionar cuando se usa determinados fármacos, si los mismos deben ser de un tipo regular o de acción prolongada; en especificar la dosis en miligramos o ml de las diferentes formas farmacéuticas sólidas o líquidas respectivamente, o al ordenarse «si es necesario» (PRN) sin que se menciones qué condiciones o trastornos patológicos justificarán dicha necesidad.

b) Escritura deficiente en la prescripción: como ya fue señalado anteriormente, la condición más importante es que la prescripción sea clara, y en consecuencia debe ser legible y debe indicar con precisión lo que hay que suministrar.

   Es también importante recalcar, que existen otros tipos de escritura deficiente que son frecuentes y, a menudo, más peligrosos. Uno de ellos es la colocación errónea o ambigua del punto decimal cuando se escribe la potencia del medicamento.

   La prescripción de medicame0ntos que sólo especifican el número de unidades de dosis, por ejemplo, comprimidos, ampollas, cápsulas, etc., y no la dosis total requerida de cada una de ellas (en mg o en microgramos), debe evitarse cuando existe más de un tamaño de dosis en mg para cada una de estas formas farmacéuticas. Así por ejemplo, no prescribir «un comprimido de Propanolol» ya que el Propanolol esta disponible en comprimidos de 10, 40 y 80 mg del principio activo.

   Finalmente, cuando la prescripción manuscrita no es clara puede ser contraproducente o mortal cuando se trata de fármacos con nombres similares pero con efectos muy distintos, por ejemplo, Metimazol y Metamizol, el primero un antitiroideo y el segundo en analgésico antipirético. En este caso, para evitar el error debe anotarse la indicación del medicamento, por ejemplo, «Metimazol para el hipertiroidismo».

c) Prescripción de fármacos inapropiados: la prescripción de un medicamento inadecuado para un paciente en particular, puede ser el resultado de los siguientes factores: falta de conocimiento de las contraindicaciones im-

puestas por otros estados patológicos o enfermedades que pueda presentar el paciente, como por ejemplo, insuficiencia renal y/o hepática, falta de información al médico acerca de otros fármacos que el paciente esté recibiendo, incluidos los que no requieren prescripción médica, o falta de reconocimiento de posibles incompatibilidades fisicoquímicas entre medicamentos o interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas que modifican la respuesta al tratamiento.

Las incompatibilidades fisicoquímicas pueden presentarse especialmente cuando se utilizan soluciones para la nutrición parenteral, un ejemplo, es aquel cuando las concentraciones muy altas de iones de calcio y fosfato pueden originar precipitación. Un ejemplo de interacción farmacocinética es aquella producida por la administración simultánea por vía oral de antiácidos o productos con contenido alto de metales con muchos fármacos, entre ellos Tetraciclinas, alterando su absorción en el intestino.

REFERENCIAS

1. Rivero SO, Tanimoto WM. Uso de Medicamentos en la Clínica. 1a. edición. México.Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. 1999. 19
2. Lofholm PW, Katsung BG. Prescripción racional y por escrito. En: Bertram B. Katsung. Farmacología básica y clínica. 7a. edición. México. Editorial El Manual Moderno 1999; 1197-206.
3. Organización Mundial de la Salud. Guía de la buena prescripción. Programa de Acción sobre Medicamentos Esenciales. Ginebra-Suiza; 1994.
4. Ronda BJ, Oliver-Gamo MJ. Manual para la correcta redacción de la pres-cripción médica. Pharm Care Esp 1999; 1: 202-6.
5. Lesar TS, Briceland L, Stein SD. Factores related to errors in medication prescribing JAMA 1997 : 312-17.
6 .Kuehm SL, Doyle MJ. Medication errors: 1.997 to 1.988. Experience in medical malpractice claims. N Engl J Med 1990; 87: 27.
7. Strom BL. Generic drug substitutiom reviseted. N Engl J Med 1.987; 316: 1456.
8. WHO. Drug Action Committee: Model Guide to Good Prescribing. WHO 1994.
9. Guía Profesional de Medicamentos. Manual de consulta para médicos, odontólogos y farmacéuticos. 4a. edición. México.Editorial El Manual Moderno 1.993.
10. Benet LZ. Principios de la redacción de recetas e instrucciones para el apego a la prescripción por parte del paciente. En: Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9a. edición. México.Editorial Mc Graw-Hill Interamericana 1996; 1809-18.
11. Drug Information for the Helth Care Professional (USP-DI), 21th ed. The United States Pharmacopeial convention,Inc, Rockville, Md., 2.001.
12. Ley del Medicamento N° 1737, Bolivia 17 de diciembre de 1.996 y Decreto Reglamentario N° 25235 de 30 de noviembre de 1.998.
13. Armijo JA. Farmacología clínica: objetivos y metodología. En: Jesús Florez. Farmacología humana. 3a. edición. Editorial Masson. Barcelona 1997; 177-200.
14, Armijo JA. Pautas de administración de los fármacos. En: Jesús Flórez. Farmacología humana. 3a. edición. Editorial Masson. Barcelona 1997; 87-105.
15. Arias TD. Glosario de Medicamentos: Desarrollo, Evaluación y Uso. Organización Panamericana de la Salud. Washington DC 1999.
16. Formulario Terapéutico Nacional. Ministerio de Salud y Previsión Social. 4a. edición Ediciones Gráficas «EG». La Paz-Bolivia 1999.

ARTICULO DE REVISION

MEDICINA BASADA EN EVIDENCIA

EVIDENCE-BASED MEDICINE

Dra. María del Pilar Navia*, Dra. Pamela Serón Silva**

La Medicina Basada en Evidencia (MBE), tuvo su origen ya en el siglo 19 en París, donde los que ejercían la salud pública, los planificadores en salud, aplicaban algunos conocimientos sobre esta materia. Actualmente se enseña en pregrado y postgrado tanto en las escuelas de medicina de los países europeos y norteamericanos, como en Latinoamérica, constituyéndose incluso en un enfoque de implementación de distintos programas de formación de profesionales de la salud.

Es importante conocer de qué se trata o cómo se define lo que se denomina en Inglés "Evidence-Based Medicine" o medicina basada en pruebas.

DEFINICION

Es la utilización concienzuda, juiciosa y explícita de las mejores pruebas disponibles, en la toma de decisiones sobre el cuidado de los pacientes[1]. En otras palabras es la forma de encarar los problemas clínicos, utilizando para solucionar éstos, los resultados originados en la *Investigación científica.*

Este concepto no es nuevo, además que se encuentra íntimamente ligado a la Estadística que es una herramienta indispensable para el desarrollo de cualquier investigación científica, de igual manera esta unida al Método Epidemiológico y la evaluación Crítica de la Literatura Médica. Cada una de las cuales son disciplinas que permiten el conocimiento para el desarrollo de la Investigación científica, la cual otorga la evidencia o prueba para la toma de decisiones sobre el cuidado de los pacientes.

* **MSC. Epidemiología Clínica.**
Unidad de Epidemiología Clínica-IINSAD Facultad de Medicina-UMSA
** **MSC. Epidemiología Clínica.**
Dpto. Cirugía y Traumatología. Facultad de Medicina.
Universidad de La Frontera, Chile.

Existen 4 pasos consecutivos que permiten, de manera precisa, cumplir con el objetivo de la toma de decisiones [2] basada en evidencias; estos cuatro pasos son:

1: Planteamiento de la pregunta de manera precisa a partir del problema clínico del paciente.

Esto se refiere a las necesidades de información que surge durante la atención clínica y se debe convertir en una pregunta simple y claramente definida, que facilite tanto la búsqueda de información como la implementación de sus respuestas.

2: Localizar las pruebas disponibles en la literatura.

Es la búsqueda de la información, la cual puede ser manual y de acuerdo a fuentes disponibles, pero hoy en día la informatización de la información nos permite realizar una búsqueda sistemática de literatura relacionada a la pregunta; para esto se puede utilizar las Bases de Datos Electrónicas, como es Medline (National Library of Medicine), EMBASE (Elsevier Science) o Lilacs (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud). También existen otras que se pueden utilizar de acuerdo al conocimiento, experiencia y criterio de los investigadores, como las Base de datos de la Colaboración Cochrane que mantiene actualizado registros de Revisiones Sistemáticas o metaanálisis, The *meta* Register of Controlled Trials y la correspondiente al Proyecto Scielo. Pueden sumarse las páginas web institucionales (universidades, sociedades científicas, organismos gubernamentales y organismos internacionales)

La obtención de artículos referentes a tratamiento, pronóstico, etiología o causa y

diagnóstico resulta relativamente rápida y sencilla si se realiza un método explícito y reproducible de búsqueda. [3]

3: Evaluación crítica de las pruebas.

Este tercer paso se refiere a la evaluación de los documentos encontrados en el paso 2, determinando la validez de la información y la utilidad, con el fin de poder aplicar esos resultados en nuestros pacientes para mejorar la salud. [4]

Estos conocimientos no son parte habitual de la formación del médico; éstos se pueden adquirir a través de cursos, seminarios o estudio independiente, sin necesidad de un gran respaldo en Epidemiología o Estadística.

A través de una serie de publicaciones en la Revista JAMA, se han difundido Guías para usuarios de la literatura médica, con claros criterios que le permiten al lector evaluar un artículo de investigación en términos de la validez de los resultados del estudio, magnitud de los resultados y la aplicación de éstos en la asistencia de pacientes propios[5-8], ayudando en la discriminación de la información válida, relevante y reproducible de la inútil.

4: Aplicar las conclusiones de esta evaluación en la atención del paciente.

El aplicar el conocimiento adquirido al seguimiento de un paciente individual o a la modificación de la actitud con relación a un nuevo tipo de prueba diagnóstica, o a una variación de pronóstico, o un nuevo tratamiento debe ir acompañada de la experiencia clínica necesaria para poder equilibrar los riesgos y los beneficios del paciente. [9]

En resumen, la Medicina Basada en la Evidencia es una estrategia útil para el clínico, que le permite utilizar eficientemente la información proveniente de investigación de calidad en el cuidado de sus propios pacientes, integrando así, esta información con la habilidad clínica personal; traduciéndose en un medio para promover cambios de conducta clínica, incluso más efectivo que los métodos tradicionales de Educación Médica Continua o el exclusivo uso del conocimiento previo y la experiencia.

En definitiva, la práctica basada en evidencias impacta en una atención a los pacientes con los medios disponibles más efectivos y actualizados para el mejoramiento de su salud.

REFERENCIAS

1. Toledo RB, Campo CA. Medicina basada en pruebas. JANO (EMC) 1997; LIII (1218): 71-2 Madrid
2. Sackett DL, Rosenberg W, Gray M, Haynes RB, Scott R W. Evidence-Based Medicine, What it is and what it isn´t. BMJ 1996; 312: 71-2.
3. Araujo M. La Información Científica en Salud. Conceptos básicos. Internet y uso de bases de datos biomédicas. http://www.minsal.cl/ici/biblioteca/publicaciones/guia 2002a.pdf
4. Oxman A, Sackett DL, Guyatt G. Guías de usuarios de la literatura médica, I. Cómo empezar. JAMA 1993; 270:2093-5.
5. Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL. Guías de usuarios de la literatura médica. III. Cómo utilizar un artículo sobre un examen diagnóstico. A. ¿Son válidos los resultados del estudio?. JAMA 1994; 271: 389-91.
6. Laupacis A, Wells G, Richardson S, Tugwell P. Guías de usuarios de la literatura médica. V. Cómo utilizar un artículo sobre pronóstico. JAMA 1994; 272:234-7.
7. Guyatt G, Sackett DL, Cook D. Guías de usuarios de la literatura médica. II. Cómo utilizar un artículo sobre tratamiento o prevención. A. ¿Son válidos los resultados del estudio? JAMA 1993; 270:2598- 601.
8. Levine M, Walter S, Lee H, Haines T. Guías de usuarios de la literatura médica. IV. Cómo utilizar un artículo sobre efectos nocivos. JAMA 1994; 271:1615-19.
9. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH. Clinical Epidemiology. A Basic science for clinical medicine. 2nd ed. Boston: Little, Brown & Company;1991.

INDICE DE AUTORES

A

Arce M. 87
Alvares F. 59
Aguilar X. 115
Artieda P. 155
Arrieta G. 115
Asturizaga D. 169

B

Barragan D. 125
Bastrenta B. 29, 37
Buitrago R. 29
Breniere F. 29

C

Castellón B. 59, 65
Castillo H. 21
Calani F. 7
Cuéllar G. 151
Chavarría N. 129
Chuquimia W. 7
Crespo I. 151

D

De la Galvez A. 75
Díaz M. 135

F

Farfán J. 151
Fernández J. 151 - 169
Flores M. 37
France M. 29

G

W. Gisberth 151

H

Hinojosa W. 87

I

C. Ibáñez 165

J

V. Jiménez 155 - 165

M

Mazzi E. 145 - 151
Mejía H. 13 - 21 - 129
Mercado J. 87
Miguez H. 21
Mita N. 37
Murillo F. 129

N

Navia M. Del P. 21- 115 - 135 - 155 - 193
Navia P. 13
Niño de Guzmán J. F. 151

P

Paz R. 21
Pastor L. del P. 145
Peñaloza R. 21
Peredo G. 169
Pérez R. 21
Pozzo B. 145

R

Rada A. 115
Ríos E. 49
Riveros L. 155
Rojas D. 145

S

Serón P. 193

T

Taboada G. 115
Tellería J. 29
Tórrez M. 27
Tórrez G. 21

U

Urioste R. de 125

V

Vargas F. 37
Vera O. de 181
Veliz M. 21

Y

Yaksic N. 21

INDICE TEMATICO

AUMENTO DE VOLUMEN DE LA GLÁNDULA TIROIDES EN MUJERES EMBARAZADAS DE LA CIUDAD DE LA PAZ: SIGNO DE DEFICIENCIA MODERADA DE YODO 125

ANTROPOMETRIA EN MENORES DE 5 AÑOS EN LA LOCALIDAD DE COROICO. LA PAZ 151

CARACTERISTICAS DISCURSIVAS, ORGANIZATIVAS Y METODOLOGICAS DE LAS TESIS DE GRADO DEL PPEGEES 7

CANCER DEL CUELLO UTERINO 75

DAÑO HEMATOLOGICO PROVOCADO POR LA RADIACION EN EL PERSONAL PROFESIONAL QUE TRABAJA EN EL SERVICIO DE DIAGNOSTICO POR IMAGENES DEL HOSPITAL N° 1 DE LA CAJA NACIONAL DE SALUD 155

DETECCION E IDENTIFICACION DE COMPLEJOS DE LEISHMANIA A TRAVES DE LA REACCION EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR) E HIBRIDACION, CON SONDAS ESPECIFICAS DE COMPLEJO 29

DIAGNOSTICO, TRATAMIENTO, COMPLICACIONES EN PACIENTES DIABETICOS TIPO 2, ATENDIDOS EN LA UNIDAD DE BOLIVEN DEL HOSPITAL DE CLINICAS AÑO 2001 59

EL USO DE CORTICOIDES ANTENATALES PARA DISMINUIR LA MORBI-MORTALIDAD EN RECIEN NACIDOS PRETERMINO CON MEMBRANA HIALINA 135

ESTUDIO RANDOMIZADO SIMPLE CIEGO MEDIANTE PLACEBO EFECTO DEL CITIDIN MONOFOSFATO - NUCLEO CMP (r) EN LA PARALISIS FACIAL A FRIGORE HOSPITAL DE CLINICAS SERVICIO DE FISIOTERAPIA - AÑO 2001 65

FACTOR DE RIESGO POBLACIONAL EN CANCER DE VESICULA BILIAR: EVALUACION BASADA EN EL ANALISIS DE HAPLOTIPO B DE DNA mt 115

FRECUENCIA Y CARACTERISTICAS DE LAS ENFERMEDADES MAS COMUNES DIAGNOSTICADAS POR ENDOSCOPIA ALTA HOSPITAL DE CLINICAS 1994-2001 49

HEMOCROMATOSIS (PRESENTACIÓN DE DOS CASOS CLÍNICOS) 165

INFECCIONES MIXTAS LEISHMANIASIS Y TRIPANOSOMIASIS IDENTIFICADAS POR PCR-HIBRIDACION EN PACIENTES PRIMER INFORME EN BOLIVIA 37

LEUCOCITOS, NEUTROFILOS E INDICE I: T EN RECIEN NACIDOS SANOS DE LA ALTURA 13

MEDICINA BASADA EN EVIDENCIA 193

MENINGITIS TUBERCULOSA EN MENORES DE 14 AÑOS VACUNADOS CON BCG. HOSPITAL DEL NIÑO "OVIDIO ALIAGA URIA". LA PAZ 145

NORMAS PARA LAS BUENAS PRACTICAS DE PRESCRIPCION 181

OXIDO NITRICO DE ILUSTRE DESCONOCIDO A MOTOR FISIOLOGICO 87

TRATAMIENTO CON LAGRIMAS ARTIFICIALES HIPOTONICAS EN PACIENTES CON OJO SECO. CLINICA DEL OJO, LA PAZ-BOLIVIA 129

VALORES HEMATOLOGICOS EN RECIEN NACIDOS SANOS HABITANTES DE ALTURA (3.600 m.s.n.m.) 21

VIRUS PAPILOMA HUMANO Y CANCER DE CERVIX: AVANCES EN LA PATOGENIA, DIAGNOSTICO Y PREVENCION 169

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

Los artículos que "Cuadernos" del Hospital de Clínicas acepte para su publicación, deberán cumplir con las requisitos uniformes para preparar manuscritos del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, conocidas como las normas de Vancouver, con las adaptaciones propias realizadas para nuestro medio. Si bien a continuación se detallan los aspectos más importantes, se recomienda que los autores se interiorizen del detalle del documento, el cual puede ser obtenido vía electrónica en:

- Normas de Vancouver

  http://www.fisterra.com/recursos_web/mbe/vancouver.htm

Los manuscritos deberán cumplir con las siguientes normas técnicas:

- Estar elaborados en computadora, doble espacio, papel bond tamaño carta, escrita en arial, tamaño 12.
- Cada sección deberá empezar en una página nueva. Revise la secuencia (detallada más adelante).
- Los gráficos y las tablas deberán estar incluidas en el texto, en el sitio donde están citadas.
- Las fotografías y otras ilustraciones estarán en forma de impresiones fotográficas sin montar. Fotografías a color tiene un costo que deberá ser abonado por el o los autores.
- Incluya la autorización para reproducir material publicado con anterioridad o para aquellas ilustraciones en que se puedan identificar a seres humanos.
- Adjunte transferencia de derechos de autor y otros formularios (de ser necesario).
- Presente tres ejemplares del manuscrito más un disquete o CD, identificando el documento, y el software utilizado. (Se recomienda utilizar Microsoft Word, versión 2000 o superior).
- Guarde copias de todo el material que envíe.
- El original y disquete NO serán devueltos a los autores, cualquiera que sea el resultado de la revisión por pares académicos.
- Acompañe del formulario firmado de acuerdo de todos los autores. (Proporcionado por la revista)

La estructura del artículo deberá contar con las siguientes partes:

Página del título

La página del título contendrá:

1. El título del artículo, que debe ser conciso pero informativo.
2. El nombre de cada uno de los autores, acompañados de su grado académico más alto y su afiliación institucional.
3. El nombre del departamento o departamentos e institución o instituciones a los que se debe atribuir el trabajo.
4. En su caso, una declaración de descargo de responsabilidad.
5. El nombre y la dirección del autor responsable de la correspondencia y separatas.
6. Origen del apoyo recibido en forma de subvenciones, equipo y medicamentos.
7. Título abreviado de no más de 40 caracteres (incluidos letras y espacios) situado al pie de la primera página.

Autoría

Todas las personas que figuren como autores habrán de cumplir con ciertos requisitos para recibir tal denominación. Cada autor deberá haber participado en grado suficiente para asumir la responsabilidad pública del contenido del trabajo. Uno o varios autores deberán responsabilizarse o encargarse de la totalidad del trabajo, desde el inicio del trabajo hasta que el artículo haya sido publicado.

Para concederle a alguien el crédito de autor, hay que basarse únicamente en su contribución esencial en lo que se refiere a: 1) la concepción y el diseño del estudio, o recogida de los datos, o el análisis y la interpretación de los mismos; 2) la redacción del artículo o la revisión crítica de una parte sustancial de su contenido intelectual; y 3) la aprobación final de la versión que será publicada. Los requisitos 1, 2 y 3 tendrán que cumplirse simultáneamente. La participación exclusivamente en la obtención de fondos o en la recogida de datos o la supervisión general del grupo de investigación no justifica la autoría.

Los directores de las revistas podrán solicitar a los autores que describan la participación de cada uno de ellos y esta información puede ser publicada. El resto de personas que contribuyan al trabajo y que no sean los autores deben citarse en la sección de agradecimientos.

Cada vez con mayor frecuencia, se realizan ensayos multicéntricos que se atribuyen a un autor corporativo. En estos casos, todos los miembros del grupo que figuren como autores deben satisfacer totalmente los criterios de autoría anteriormente citados. Los miembros del grupo que no satisfagan estos criterios deben ser mencionados, con su autorización, en la sección de agradecimientos o en apéndice (véase agradecimientos).

El orden de los autores dependerá de la decisión que de forma conjunta adopten los coautores. En todo caso, los autores deben ser capaces de explicar el mismo.

Resumen y Palabras Clave

La segunda página incluirá un resumen estructurado (que no excederá de las 250 palabras). El resumen estructurado deberá contener los siguientes subtítulos:

- Pregunta de investigación
- Objetivos
- Diseño de investigación
- Lugar de realización el estudio
- Pacientes o participantes
- Métodos utilizados
- Resultados
- Conclusiones

Tras el resumen los autores deberán presentar e identificar como tales, de 3 a 10 palabras clave que faciliten a los documentalistas el análisis documental del artículo y que se publicarán junto con el resumen. Utilícense para este fin los términos del tesauro* Medical Subject Headings (MeSH) del Index Medicus; en el caso de que se trate de términos de reciente aparición que aún no figuren en el MeSH pueden usarse los nuevos términos.

- **Nota**: puede consultar una edición en español del MeSH elaborado por BIREME: «Descriptores de Ciencias de la Salud» [DeSC].

A continuación, se deberá presentar la traducción al inglés del resumen estructurado y de las palabras claves. En caso necesario, se deberá solicitar a la revista la traducción.

Introducción

Se indicará el propósito del artículo y se realizará de forma resumida una justificación del estudio. En esta sección del artículo, únicamente, se incluirán las referencias bibliográficas estrictamente necesarias y no se incluirán datos o conclusiones del trabajo.

Métodos

Describa con claridad la forma como fueron seleccionados los sujetos sometidos a observación o participantes en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, también los controles). Indique la edad, sexo y otras características destacadas de los sujetos. Dado que en las investigaciones la relevancia del empleo de datos con la edad, sexo o raza puede resultar ambigua, cuando se incluyan en un estudio debería justificarse su utilización. Se indicará con claridad cómo y porqué se realizó el estudio de una manera determinada. Por ejemplo, los artículos deben justificar porqué en el artículo se incluyen únicamente sujetos de determinadas edades o se excluyen a las mujeres del mismo. Se evitarán términos como «raza» que carece de significado biológico preciso debiendo utilizar en su lugar las expresiones alternativas «etnia» o «grupo étnico». En el apartado de métodos se ha de especificar cuidadosamente el significado de los términos utilizados y detallar de forma exacta cómo se recogieron los datos (por ejemplo, qué expresiones se incluyen en la encuesta, si se trata de un cuestionario auto - administrado o la recogida se realizó por otras personas etc.)

Describa los métodos, aparataje (facilite el nombre del fabricante y su dirección entre paréntesis) y procedimientos empleados con el suficiente grado de detalle para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Se ofrecerán referencias de los métodos acreditados entre ellos los estadísticos (véase más adelante); se darán referencias y breves descripciones de los métodos que aunque se hallen publicados no sean ampliamente conocidos; se describirán los métodos nuevos o sometidos a modificaciones sustanciales, razonando su utilización y evaluando sus limitaciones. Identifique con precisión todos los fármacos y sustancias químicas utilizadas, incluya los nombres genéricos, dosis y vías de administración.

En los ensayos clínicos aleatorios se aportará información sobre los principales elementos del estudio, entre ellos el protocolo (población a estudio, intervenciones o exposiciones, resultados y

razonamiento del análisis estadístico), la asignación de las intervenciones (métodos de distribución aleatoria, de ocultamiento en la asignación a los grupos de tratamiento) y el método de enmascaramiento.

Cuando se trate de artículos de revisión, se ha de incluir una sección en la que se describirán los métodos utilizados para localizar, seleccionar, recoger y sintetizar los datos. Estos métodos se describirán también en el resumen del artículo.

Ética

Cuando se trate de estudios experimentales en seres humanos, indique si se siguieron las normas éticas del comité (institucional o regional) encargado de supervisar los ensayos en humanos y la declaración de Helsinki de 1975 modificada en 1983. No emplee, sobre todo en las ilustraciones, el nombre, ni las iniciales ni el número de historia clínica de los pacientes. Cuando se realicen experimentos con animales, se indicará si se han seguido las directrices de la institución o de un consejo de investigación nacional, o se ha tenido en cuenta alguna ley nacional sobre cuidados y usos de animales de laboratorio.

Estadística

Describa los métodos estadísticos con el suficiente detalle para permitir, que un lector versado en el tema con acceso a los datos originales, pueda verificar los resultados publicados. En la medida de lo posible, cuantifique los hallazgos y presente los mismos con los indicadores apropiados de error o de incertidumbre de la medición (como los intervalos de confianza). Se evitará la dependencia exclusiva de las pruebas estadísticas de verificación de hipótesis, tal como el uso de los valores P, que no aportan ninguna información cuantitativa importante. Analice los criterios de inclusión de los sujetos experimentales. Proporcione detalles sobre el proceso que se ha seguido en la distribución aleatoria. Describa los métodos de enmascaramiento utilizados. Haga constar las complicaciones del tratamiento. Especifique el número de observaciones realizadas. Indique las pérdidas de sujetos de observación (como los abandonos en un ensayo clínico). Siempre que sea posible, las referencias sobre el diseño del estudio y métodos estadísticos serán de trabajos vigentes (indicando el número de las páginas) en lugar de los artículos originales donde se describieron por vez primera. Especifique cualquier programa de ordenador, de uso común, que se haya empleado.

En la sección de métodos incluya una descripción general de los métodos empleados. Cuando en la sección de resultados resuma los datos, especifique los métodos estadísticos que se emplearon para analizarlos. Se restringirá el número de tablas y figuras al mínimo necesario para explicar el tema objeto del trabajo y evaluar los datos en los que se apoya. Use gráficos como alternativa a las tablas extensas. Evite el uso no técnico y por ello erróneo de términos técnicos estadísticos, tales como «azar» (alude al empleo de un método de distribución aleatoria), «normal», «significativo», «correlaciones» y «muestra». Defina los términos, abreviaturas y la mayoría de los símbolos estadísticos.

Resultados

Presente los resultados en el texto, tablas y gráficos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de las tablas o ilustraciones; destaque o resuma tan sólo las observaciones más importantes.

Discusión

Haga hincapié en aquellos aspectos nuevos e importantes del estudio y en las conclusiones que se deriven de ellos. No debe repetir, de forma detallada, los datos u otras informaciones ya incluidas en los apartados de introducción y resultados. Explique en el apartado de discusión el significado de los resultados, las limitaciones del estudio, así como, sus implicaciones en futuras investigaciones. Se compararán las observaciones realizadas con las de otros estudios pertinentes.

Relaciones las conclusiones con los objetivos del estudio, evite afirmaciones poco fundamentadas y conclusiones insuficientemente avaladas por los datos. En particular, los autores deben abstenerse de realizar afirmaciones sobre costes o beneficios económicos, salvo que en su artículo se incluyan datos y análisis económicos. No se citarán trabajos que no estén terminados. Proponga nuevas hipótesis cuando esté justificado, pero identificándolas claramente como tales. Podrán incluirse recomendaciones cuando sea oportuno.

Agradecimientos

Incluya la relación de todas aquellas personas que han colaborado pero que no cumplan los criterios de autoría, tales como, ayuda técnica recibida, ayuda en la escritura del manuscrito o apoyo general prestado por el jefe del departamento. También se incluirá en los agradecimientos el apoyo financiero y los medios materiales recibidos.

Las personas que hayan colaborado en la preparación del original, pero cuyas contribuciones no justifiquen su acreditación como autores podrán ser citadas bajo la denominación de «investigadores clínicos» o «investigadores participantes» y su función o tipo de contribución debería especificarse, por ejemplo, «asesor científico», «revisión crítica de la propuesta de estudio», «recogida de datos» o «participación en el ensayo clínico».

Dado que los lectores pueden deducir que las personas citadas en los agradecimientos de alguna manera avalan los datos y las conclusiones del estudio, se obtendrá la autorización por escrito de las personas citadas en dicha sección.

Referencias

Numere las referencias consecutivamente según el orden en que se mencionen por primera vez en el texto. En éste, en las tablas y leyendas, las referencias se identificarán mediante números arábigos entre paréntesis. Las referencias citadas únicamente en las tablas o ilustraciones se numerarán siguiendo la secuencia establecida por la primera mención que se haga en el texto de la tabla o figura en concreto.

Se utilizará el estilo de los ejemplos que a continuación se ofrecen, que se basan en el estilo que utiliza la NLM en el *Index Medicus*. Abrevie los títulos de las revistas según el estilo que utiliza el Index Medicus. Consulte la List of Journals Indexed in Index Medicus (relación de revistas indizadas en el Index Medicus), que la NLM publica anualmente como parte del número de enero del Index Medicus, y como separata. Esta relación también puede obtenerse en la dirección web de la NLM.

(Nota: para consultar las abreviatura de revistas españolas, puede consultar el catálogo del Instituto Carlos III. También puede consultar Biomedical Journal Title Search)

Evite citar resúmenes. Las referencias que se realicen de originales aceptados pero aún no publicados se indicará con expresiones del tipo «en prensa» o «próxima publicación»; los autores deberán obtener autorización escrita y tener constancia que su publicación está aceptada. La información sobre manuscritos presentados a una revista pero no aceptados cítela en el texto como «observaciones no publicadas», previa autorización por escrito de la fuente.

Tampoco cite una «comunicación personal», salvo cuando en la misma se facilite información esencial que no se halla disponible en fuentes públicamente accesibles, en estos casos se incluirán, entre paréntesis en el texto, el nombre de la persona y la fecha de la comunicación. En los artículos científicos, los autores que citen una comunicación personal deberán obtener la autorización por escrito.

Los autores verificarán las referencias cotejándolas con los documentos originales.

El estilo de los Requisitos Uniformes (estilo Vancouver) en gran parte se basa en el estilo normalizado ANSI adoptado por la NLM pasa sus bases de datos. Se ha añadido unas notas en aquellos casos en los que el estilo Vancouver difiere del estilo utilizado por la NLM.

Ejemplos:

Nota: Los Requisitos Uniformes, en su edición original, contienen 35 ejemplos de diferentes documentos que pueden utilizarse como referencias bibliográficas. Para facilitar su comprensión a los lectores de habla española, hemos puesto la estructura que debe tener la referencia acompañada de un ejemplo, en muchos casos, diferente al documento original. Deseamos aclarar que realizamos una adaptación con los documentos de tipo legal (nº 27 de la publicación original) y añadimos al final un ejemplo de citación de página web.

Artículos de Revistas

(1) ***Artículo estándar***

Autor/es. Título del artículo. Abreviatura* internacional de la revista año; volumen (número)**: página inicial-final del artículo.

Díez Jarilla JL, Cienfuegos Vázquez M, Suárez Salvador E. Ruídos adventicios respiratorios: factores de confusión. Med Clin (Barc) 1997; 109 (16): 632-634.

* Las abreviaturas internacionales pueden consultarse en « List of Journals Indexed in Index Medicus», las españolas en el catálogo de revistas del Instituto Carlos III.

** El número es optativo si la revista dispone de nº de volumen.

Se mencionan seis primeros autores seguidos de la abreviatura et al. (Nota: *National Library of Medicine* (NLM), incluye hasta 25 autores; cuando su número es mayor cita los primeros 24, luego el último autor y después et al.).

Más de seis autores

Martín Cantera C, Córdoba García R, Jane Julio C, Nebot Adell M, Galán Herrera S, Aliaga M et. al. Med Clin (Barc) 1997; 109 (19): 744-748.

(2) ***Autor Corporativo***

Grupo de Trabajo de la SEPAR. Normativa sobre el manejo de la hepmotisis

amenazante. Arch Bronconeumol 1997; 33: 31-40.

(3) ***No se indica nombre del autor***
Cancer in South Africa [editorial]. S Afr Med J. 1994; 84: 15

(4) ***Artículo en otro idioma distinto del inglés****
Collin JF, Lanwens F. La veine carotide externe. Rappel historique des travaux de Paul Launay. Ann Chir Esthet 1997; 42: 291-295.
* Los artículos deben escribirse en su idioma original si la grafía es latina.

(5) ***Suplemento de un volumen***
Bonfill X. La medicina basada en la evidencia. La Colaboración Cochrane. Arch Bronconeumol 1997; 33 Supl 1: 117.

(6) ***Suplemento de un número***
Leyha SS. The role of Interferon Alfa in the treatment of metastatic melanoma. Semin Oncol 1997; 24 (1 Supl 4): 524-531.

(7) ***Parte de un volumen***
Ozben T Nacitarhan S, Tuncer N. Plasmaand urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. Ann Clin Biochen 1995; 32(Pt3): 303-6.

8) ***Parte de un número***
Peter JB, Greening AP, Crompton GK. Glucocorticoid Resistance in Asthma. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152 (6 pt 2): S12-S142.

(9) ***Número sin volumen***
Pastor Durán. X. Informática médica y su implantación hospitalaria. Todo Hosp 1997; (131): 7-14.

(10) ***Sin número ni volumen***
Browell DA, Lennard TW. Inmunologic status of the cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. Curr Opin Gen Surg 1993; 325-33.

(11) ***Paginación en número romanos***
Fisher GA, Sikic BL. Drug resistance in clinical oncology and hematology. Introduction. Hematol Oncol Clin North Am 1995 Abr; 9(2): XI-XII.

(12) ***Indicación del tipo de artículo según corresponda***
Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [carta]. Lancet 1996; 347: 1337.
Clement J, De Bock R. Hematological complications of hantavirus nephropathy (HVN) [resumen]. Kidney Int 1992; 42: 1285.

(13) ***Artículo que contiene una retractación***
Garey Ce, Schwarzman AL, Rise ML, Seyfried TN. Ceruloplasmin gene defect associated with epilepsy in the mice [retractación de Garey CE, Schwarzman AL, Rise ML, Seyfried TN. En: Nat Genet 1994: 6: 426-31] . Nat Genet 1995; 11: 104.

(14) ***Artículo retirado por retractación***
Liou GI, Wang M, Matragoon S. Precocius IRBP gene expression during mouse development [retractado en Invest Ophthalmol Vis Sci 1994; 35: 3127] . Invest Ophthalmol Vis Sci 1994; 35: 1083-8.

(15) ***Artículo sobre el que se ha publicado una fe de erratas***
Hamlin JA, Kahn AM. Herniography in sinptpmatic patients following inguinal hernia repair [fe de erratas en West J Med 1995; 162: 278] . West J Med 1995; 162: 28-31.

Libros y Otras Monografías

Nota: la anterior edición del estilo Vancouver añadía, de manera errónea, una coma en lugar de punto y coma entre el editor y la fecha.

(16) ***Autores individuales***
Autor/es.Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año.

Nota: La primera edición no es necesario consignarla. La edición siempre se pone en números arábigos y abreviatura: 2ª ed..- 2nd ed. Si la obra estuviera compuesta por más de un volumen, debemos citarlo a continuación del título del libro Vol. 3

Jimenez C, Riaño D, Moreno E, Jabbour N. Avances en trasplante de órganos abdominales. Madrid: Cuadecon; 1997.

(17) ***Editor(es) Compilador(es)***
Gallo Vallejo FJ, León López FJ, Martínez-Cañavate López-Montes J, Tonío Duñantez J. Editores. Manual del Residente de Medicina Familiar y Comunitaria. 2ªed.. Madrid: SEMFYC; 1997.

(18) ***Organización como autor y editor***
Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan de Salud 1995. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1995.

(19) ***Capítulo de libro***
Autor/es del capítulo. Título del capítulo. En: Director/Recopilador del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año. p. página inicial-final del capítulo.

Nota: el anterior estilo Vancouver tenía un punto y coma en lugar de una «p» para la paginación.

Buti Ferret M. Hepatitis vírica aguda. En: Rodés Teixidor J, Guardia Massó J dir. Medicina Interna. Barcelona: Masson; 1997. p. 1520-1535.

(20) ***Actas de conferencias***
Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophisiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophisiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japón. Amsterdam: Elsevier; 1996.

(21) ***Ponencia presentada a una conferencia***
Autor/es de la Comunicación/Ponencia.Título de la Comunicación/Ponencia. En: Título oficial del Congreso. Lugar de Publicación: Editorial; año. página inicial-final de la comunicación/ ponencia.

Nota: Es frecuente que la fecha y ciudad de celebración forman parte del título del Congreso. Esta misma estructura se aplica a Jornadas, Simposiuns, Reuniones Cientificas, etc.

Peiró S. Evaluación comparativa de la eficiencia sanitaria y calidad hospitalaria mediante perfiles de práctica médica. En: Menen R, Ortun V editores. Politica y gestión sanitaria: la agenda explícita. Seminario Elementos para una agenda en politica y gestión sanitaria; Valencia 25-26 de abril de 1996. Barcelona: SG editores; 1996. p. 63-78

(22) ***Informe científico o técnico***
Autor/es. Título del informe. Lugar de publicación: Organismos/Agencia editora; año. Número o serie identificativa del informe.

Organización Mundial de la Salud. Factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares: nuevas esferas de investigación. Informe de un Grupo Científico de la OMS. Ginebra: OMS; 1994. Serie de Informes Técnicos: 841.

(23) ***Tesis Doctoral***
Autor. Título de la tesis. [Tesis Doctoral] . Lugar de edición: Editorial; año.

Muñiz Garcia J. Estudio transversal de los factores de riesgo cardiovascular en población infantil del medio rural gallego. [Tesis doctoral]. Santiago: Servicio de Publicacións e Intercambio Científico, Universidade de Santiago; 1996.

(24) ***Patente***

Qlarsen CE, Trip R, Johnson CR, inventors; Novoste Corporation, asignee. Méthods for procedures related to the electrophisiology of the heart. US patente 5,529,067. 1995 Jun 25.

Otros trabajos publicados

(25) ***Artículo de periódico***
Autor del artículo*. Título del artículo. Nombre del periódico** año mes día; Sección***: página (columna).

* Autor del artículo (si figurase).
** Los nombres de periódicos no se facilitan abreviados.
*** Si existiera identificada como tal.

(26) ***Material audiovisual***
Autor/es.Título del video [video] . Lugar de edición: Editorial; año.
Aplicable a todos los soportes audiovisuales.

Borrel F. La entrevista clínica. Escuchar y preguntar. [video] Barcelona: Doyma; 1997.

(27) ***Documentos legales***
Leyes:
Título de la ley. (Nombre del Boletín Oficial, fecha, año de publicación).
Ley aprobada
Ley 31/1995 de 8 de Noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales. (Boletín Oficial del Estado, número 269, de 10-11-95).

(28) ***Mapa***
Nombre del mapa [tipo de mapa] . Lugar de publicación: Editorial; año.

Sada 21-IV (1 a 8) [mapa topográfico]. Madrid: Ministerio de Obras Públicas y Urbanismo, Dirección General del Instituto Geográfico Nacional; 1991.

(29) ***Biblia***
Título. Versión. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año. Libro: versículo.

Sagrada Biblia. Traducido de la Vulgata Latina por José Miguel Petisco. 9ª ed.. Madrid: Editorial Apostolado de la Prensa; 1964. Sabiduría 18: 5-25.

(30) ***Diccionarios y obras de consulta***
Dorland Diccionario Enciclopédico Ilustrado de Medicina. 28ª ed. Madrid: McGraw-Hill, Interamericana; 1997. Difteria; p. 537.

(31) ***Escritos clásicos***
Título de la obra: Acto, escena, párrafo. Título del libro. Lugar de publicación: Editorial; año.

El mercader de Venecia: Acto 3, escena primera, párrafo 21-23. Obras Completas de William Shakespeare. Madrid: Aguilar; 1981.

Material no publicado

(32) ***En prensa***
(Nota: NLM prefiere «de próxima aparición» porque no todos los temas serán impresos). Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Engl J Med. En prensa 1997.

(33) ***Artículo de revista en formato electrónico***
Autor. Título. Nombre de la revista abreviado [tipo de soporte] año [fecha de acceso]; volumen (número): páginas o indicador de extensión. Disponible en:

Transmission of Hepatitis C Virus infection associated infusion therapy for hemophilia. MMWR [en línea] 1997 July 4 [fecha de acceso 11 de enero de 2001]; 46 (26). URL disponible en: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00048303.htm

(34) ***Monografía en formato electrónico***
Título. [Tipo de soporte] . Editores o productores. Edición. Versión. Lugar de publicación: Editorial; año.

Duane's Ophthalmology en CD-ROM User Guide. [monografia en CD-ROM]. Tasman W, Jaeger E editor. version 2.0. Hagenstown: Lippincolt-Raven; 1997.

(35) ***Archivo informático***
Autor.Título. [Tipo de soporte]. Versión. Lugar: Editorial; año.

Hemodynámics III: the ups and downs of hemodynámics [programa de ordenador] . Versión 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

Cuadro

Mecanografíe o imprima cada cuadro a doble espacio y en hoja aparte. No presente las cuadros en forma de fotografías. Numere las tablas consecutivamente en el orden de su primera citación en el texto y asígneles un breve título a cada una de ellas. En cada columna figurará un breve encabezamiento. Las explicaciones precisas se pondrán en notas a pie de página, no en la cabecera. En estas notas se especificarán las abreviaturas no usuales empleadas en cada cuadro. Como llamadas para las notas al pie, utilícense los símbolos siguientes en la secuencia que a continuación se indica: *, †, ‡, ¶, ¨ ††, ‡‡, etc. Identifique las medidas estadísticas de variación, tales como la desviación estándar el error estándar de la media. Asegúrese de que cada cuadro se halle citada en el texto.

Si en el cuadro se incluyen datos, publicados o no, procedentes de otra fuente se deberá de contar con la autorización necesaria para reproducirlos y debe mencionar este hecho en la tabla. Si es original deberá tener al pié de la tabla la leyenda: Fuente: "Producción original". La inclusión de un número excesivo de cuadros en relación con la extensión del texto puede dificultar la composición de las páginas. Examine varios números recientes de la revista a la que vaya a remitir el artículo y calcule cuántos cuadros se incluyen por cada mil palabras de texto.

Al aceptar un artículo, el director de la revista podrá recomendar que aquellos cuadros complementarios que contienen datos de apoyo interesantes, pero que son demasiado extensas para su aplicación, queden depositadas en un servicio de archivo, como el *National Auxiliary Publications Service* (NASP) en los Estados Unidos, o que sean proporcionadas por los autores a quién lo solicite. En este caso, se incluirá una nota informativa al respecto en el texto. No obstante, dichos cuadros se presentarán a la revista junto con el artículo para valorar su aceptación.

Ilustraciones (Figuras)

Envíe el número de juegos completos de figuras solicitado por la revista. Las figuras estarán dibujadas y fotografiadas de forma profesional; no se aceptará la rotulación a mano o mecanografiada. En vez de dibujos, radiografías y otros materiales gráficos originales, envíe positivos fotográficos en blanco y negro, bien contrastados, en papel satinado y de un tamaño aproximado de 127¥ 17 mm (5¥ 7 pulgadas), sin que en ningún caso supere 203¥ 254 mm (8¥ 10 pulgadas). Las letras, números y símbolos serán claros y uniformes en todas las ilustraciones; tendrán, además, un tamaño suficiente para que sigan siendo legibles tras la reducción necesaria para su publicación. Los títulos y las explicaciones detalladas se incluirán en las leyendas de las ilustraciones y no en las mismas ilustraciones. En el reverso de cada figura se pegará una etiqueta que indique el número de la figura, nombre del autor y cuál es la parte superior de la misma. No escriba directamente sobre la parte posterior de las figuras ni las sujete con clips, pues quedan marcas y se puede llegar a estropear la figura. Las figuras no se doblarán ni se montarán sobre cartulina.

Las microfotografías deberán incluir en sí mismas un indicador de la escala. Los símbolos, flechas y letras usadas en éstas tendrán el contraste adecuado para distinguirse del fondo. Si se emplean fotografías de personas, éstas no debieran ser identificables; de lo contrario, se deberá anexar el permiso por escrito para poder utilizarlas (véase el apartado de protección del derecho a la intimidad de los

pacientes). Las figuras se numerarán consecutivamente según su primera mención el texto. Si la figura ya fue anteriormente publicada, cite la fuente original y presente el permiso escrito del titular de los derechos de autor para la reproducción del material. Dicha autorización es necesaria, independientemente de quién sea el autor o editorial; la única excepción se da en los documentos de dominio público. Para las ilustraciones en color, compruebe si la revista necesita los negativos en color, diapositivas o impresiones fotográficas. La inclusión de un diagrama en el que se indique la parte de la fotografía que debe reproducirse puede ser útil al director. Algunas revistas, únicamente, publican ilustraciones en color si el autor paga el coste adicional.

Leyendas de las ilustraciones

Los pies o leyendas de las ilustraciones se mecanografiarán o imprimirán a doble espacio, comenzando en hoja aparte, con los números arábigos correspondientes a las ilustraciones. Cuando se utilicen símbolos, flechas, números o letras para referirse a ciertas partes de las ilustraciones, se deberá identificar y aclarar el significado de cada una en la leyenda. En las fotografías microscópicas explique la escala y especifique el método de tinción empleado.

Unidades de medida

Las medidas de longitud, talla, peso y volumen se deben expresar en unidades métricas (metro, kilogramo, litro) o sus múltiplos decimales. Las temperaturas se facilitarán en grados Celsius y las presiones arteriales en milímetros de mercurio. Todos los valores de parámetros hematológicos y bioquímicos se presentarán en unidades del sistema métrico decimal, de acuerdo con el Sistema Internacional de Unidades (SI). No obstante, los directores de las revistas podrán solicitar que, antes de publicar el artículo, los autores añadan unidades alternativas o distintas de las del SI.

Abreviaturas y símbolos

Utilice únicamente abreviaturas normatizadas. Evite las abreviaturas en el título y en el resumen. Cuando en el texto se emplee por primera vez una abreviatura, ésta irá precedida del término completo, salvo si se trata de una unidad de medida común.

Los informes de casos

No requieren de resumen estructurado. Deben contar con un resumen simple. Su presentación será detallada y con la mayor objetividad. Se debe presentar un resumen de la entidad discutida en el caso y luego el caso en sí.

Los trabajos de actualización

Se publicarán previa invitación a profesionales con experiencia y autoridad en los temas elegidos. Se preferirán a los trabajos de actualización que utilicen el sistema: Revisión sistemática de la Literatura. Los trabajos de Metaanálisis, sin embargo, serán considerados como trabajos originales.

Cartas al Editor

Se publicarán con la mayor brevedad comentarios o objeciones relativos a artículos publicados por la revista y observaciones clínicas o experiencias que por sus características puedan ser resumidas en un breve texto, que no podrá ser mayor de una página a doble espacio y se admitirán una figura y una tabla más diez citas de referencia como máximo.

Misceláneas

Se podrán escribir notas breves de interés general en el campo de la Salud o Académico

Publicaciones redundantes

Siendo Cuadernos una publicación académica que busca la mayor difusión posible de los trabajos de investigación, considerará favorablemente la cesión del Copyright de los trabajos que hayan sido publicados en sus páginas, con el objeto de que sean publicados en revistas extranjeras. El autor deberá presentar la solicitud expresa y clara en este sentido, acompañando la aceptación de su artículo en otra revista extranjera. Correspondientemente, "Cuadernos" considerará favorablemente la publicación de una investigación realizada por autores nacionales y que haya sido publicada previamente en una revista extranjera. Para esto, el o los autores deberán presentar una solicitud expresa y la conformidad de la revista con la publicación original.

Todo el material debe enviarse al Editor de "Cuadernos". Ac. Dr. Eduardo Mazzi Gonzales de Prada

Hospitald el Niño "OAU" Calle Mayor Zubieta s/n Miraflores - La Paz, Telfs.: 2245060 / 715-31110

E-mail: doctormazzi@yahoo.com