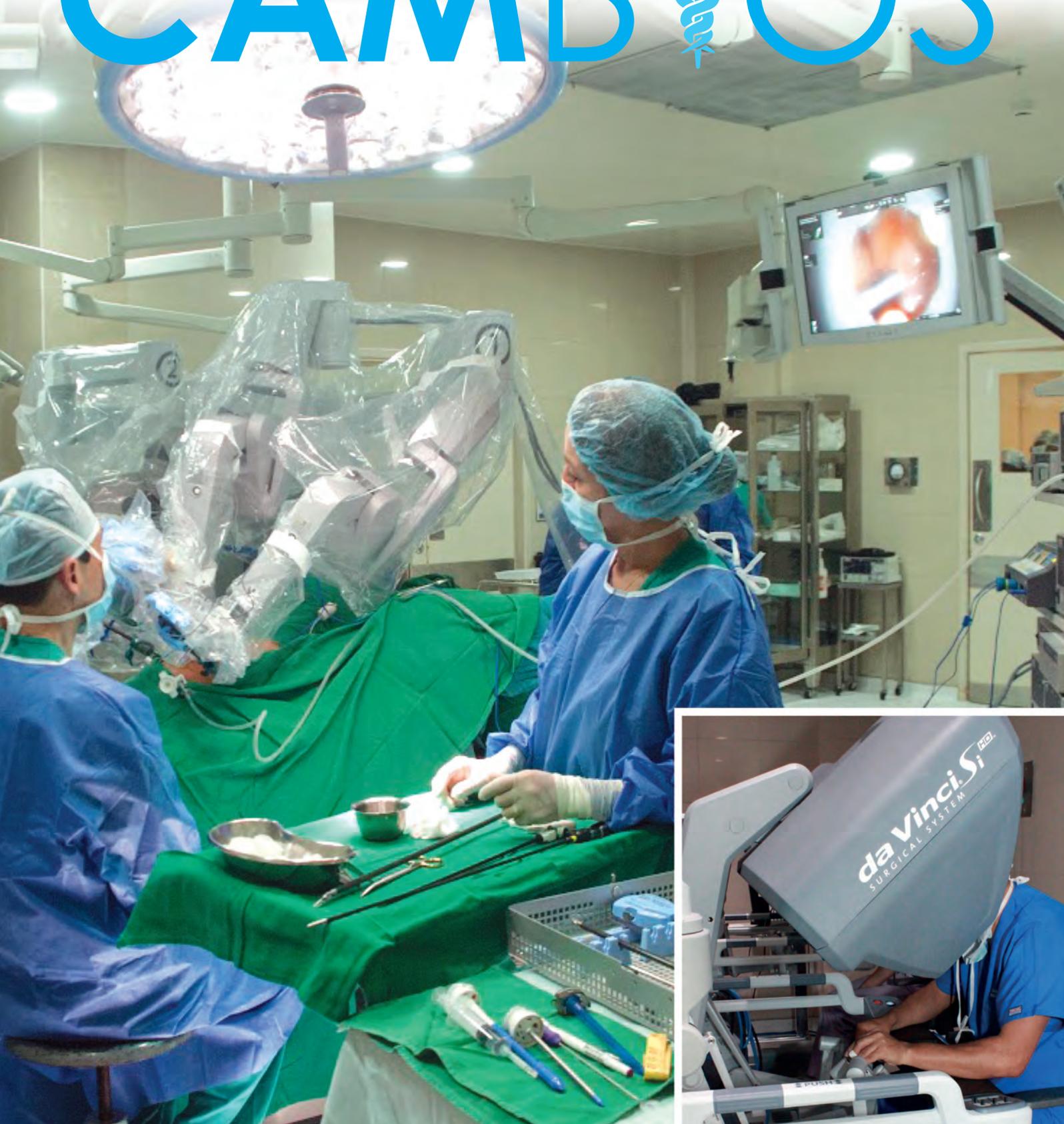


Revista Médica-Científica

CAMBOS



La ética en la investigación médica

SEMESTRAL | Volumen XVI | NÚMERO 2 | JULIO 2017

Autoridades del Hospital Carlos Andrade Marín

Dr. Mauricio Heredia Fuenmayor
Gerente General

Dr. Miguel Ángel Moreira García
Director Médico

Ing. Jorge Daniel Mancero Espinoza
Director Administrativo

Editor

Dr. Hugo Romo Castillo
Coordinador de Investigación

Consejo Editorial

Dr. Andrés Calle Miñaca
Obstetricia HCAM

Dra. Ana Martínez
Endocrinología HCAM

Dr. Mauricio Espinel Lalama
Epidemiología HCAM

Dr. Víctor Hugo Espín Villacres
Genética HCAM

Dr. José Páez Espín
Hematología HCAM

Dr. José Calvopiña del Castillo
Imagenología HCAM

Dr. Fausto Guerrero Toapanta
Cuidados Intensivos HCAM

Dra. Anabella Cifuentes Segarra
Cuidados Intensivos HCAM

Dr. Rómulo Villacís Tamayo
Reumatología HCAM

Edición, Diseño Editorial e Impresión

Publiasesores Cía. Ltda.

Editorial	3
Normas de publicación Revista Cambios	5

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

La ética de la investigación en la actualidad: ¿qué problemas se presentan a los investigadores y a los comités de ética?	8
Frecuencia de Chlamydia trachomatis en mujeres de edad fértil al usar PCR en tiempo real en el Servicio de Laboratorio del Hospital Carlos Andrade Marín	17
Validación del score SOFA en pacientes con Sepsis en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Teodoro Maldonado Carbo 2016 – 2017	21
Impacto en las características morfológicas del músculo esquelético de los peces criados en granja	25
Gastrectomía vertical en manga laparoscópica y complicaciones tempranas. ¿Debe reforzarse la línea de sutura?	30
Melanomas nasosinusales	35
Manejo del astigmatismo con lentes tóricas en cirugías de catarata	41
Hipertensión arterial y factores de riesgo en los médicos del Hospital Carlos Andrade Marín, Quito-Ecuador	45
Mortalidad relacionada con niveles séricos de troponina y péptido natriurético cerebral (BNP) en pacientes con insuficiencia renal crónica	51
Auditoría de los tiempos quirúrgicos en el HCAM, 2015-2017	56

CASOS CLÍNICOS

Óbito polimalformado ocasionado por padre portador de aberración cromosómica equilibrada	63
Sarcoma de Kaposi en el recto	68
Granulomatosis con Poliangeitis	72
Carcinoma de células pequeñas de vejiga	76
Adenoma de tiroides de células bizarras	81

Cada año se realizan alrededor de 120 000 trasplantes de órganos en el mundo. Se estima que más de 250.000 personas se encuentran actualmente en espera de un trasplante. La mayor sobrevivencia del injerto, del paciente y la disponibilidad de nuevos medicamentos inmunosupresores aumenta el número de trasplantes.

Los donantes cadavéricos de órganos por millón de habitantes (PMH) constituyen el indicador más utilizado para comparar la actividad trasplantológica entre países. España es el líder mundial en trasplantes con una tasa de 38,5 donantes PMH, lo que representa la meta y el reto a seguir para el resto del mundo.

Estados Unidos tiene una media de 26 donantes PMH, Canadá, Alemania y Australia, países con sistemas sanitarios desarrollados, tienen una tasa de donación similar a la de Argentina que supera los 15 donantes PMH. El Ecuador en el año 2017, según datos de la INDOT, posee una tasa de 4,9 PMH.

En nuestro país se han implementado los programas de trasplante renal, hepático, córnea y progenitores hematopoyéticos, cada uno con un desarrollo diferente y todos en hospitales de Nivel III, de alta complejidad dentro de la Red Integral de Salud Pública y Complementaria.

Actualmente, el Hospital Carlos Andrade Marín se ha posicionado en el país como líder absoluto tanto en los programas de trasplante renal como hepático.

Este posicionamiento no es mera casualidad, es el resultado de un desarrollo técnico científico y profesional de sus médicos. La actividad trasplantológica se inicia en el año 2004 con el Programa de Trasplante Renal con donante vivo, para continuar con el desarrollo del Trasplante Renal de donante cadavérico. Luego, a partir del año 2014 se implementó un programa de procuración de órganos con médicos operativos las 24 horas del día, los 365 días al año.

En el año 2016 inició el programa de trasplante hepático de donante cadavérico; un total de 20 procedimientos realizados en ese año y 25 más en el año 2017 definen el éxito del programa.

Durante el año 2017 ocurrieron dos hitos históricos, el primer doble trasplante hepato-renal, en una paciente con enfermedad degenerativa crónica, y el inicio del trasplante hepático pediátrico de donante vivo. Una deuda que teníamos con nuestros pacientes era la implementación del programa de trasplantes de córnea, el mismo que a partir del año 2017 se vuelve realidad.

El Programa de Trasplante Pulmonar iniciado en el año 2016 y aún en desarrollo, por su complejidad, es el desafío para el año 2018.

Para ese mismo año, además de mantener el desarrollo de los programas implementados, el objetivo del HCAM es conseguir la acreditación del Programa de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos Autólogo.

Sin duda el camino marcado en la actividad trasplantológica de la institución define el compromiso de sus profesionales y autoridades para mantener, desarrollar y repotenciar todos los programas que el país requiere. El HCAM, como hospital de alta complejidad asumirá ese reto.

Dr. Mauricio Heredia
Gerente General del HCAM

Normas de publicación **Revista CAMBIOS**

**Órgano de difusión científica del HCAM
QUITO- ECUADOR
ISSN: 1390-5511
LATINDEX: 20666
Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal. Indexada en la base de datos LILACS, No. SECS (Bireme) 19784.**

La revista CAMBIOS es el órgano oficial de difusión científica del Hospital Carlos Andrade Marín que pertenece al Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS), institución que financia su publicación. El principal objetivo de la revista es promocionar la investigación. Está dirigida a los profesionales de la salud y a la comunidad en general.

Requisitos

Remisión del manuscrito: Los artículos enviados para su publicación deben cumplir las “Recomendaciones para la preparación, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas”, desarrolladas por el Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas en Vancouver, Columbia Británica, a partir de 1978 y actualizadas continuamente. El Grupo Vancouver incluyó formatos para las referencias bibliográficas desarrollados por la National Library of Medicine (NLM) de EEUU, este grupo hoy se ha convertido en el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (CIDRM o ICMJE). <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>.

Recomendamos a los autores revisar las guías para informar y publicar estudios de investigación disponibles en la red EQUATOR (<http://www.equator-network.org/>). Para publicar ensayos clínicos controlados aleatorizados hay que observar la lista de verificación de la declaración CONSORT; para revisiones sistemáticas y metanálisis, las guías PRISMA; para metanálisis de estudios observacionales: MOOSE; para estudios observacionales: STROBE; para estudios de precisión diagnóstica: STARD; para evaluaciones económicas, CHEERS; reporte de casos clínicos: CARE, quirúrgicos SCARE. Los autores de documentos de consenso y guías clínicas deben emplear herramientas de soporte como AGREE II.

Los autores, revisores y editores tienen la obligación de cumplir las disposiciones constantes en el marco regulatorio y normativo vigente para investigaciones en salud que contemplen intervención en seres humanos, promulgado por la autoridad sanitaria, el Ministerio de Salud Pública del Ecuador (<http://www.salud.gob.ec/direccion-de-inteligencia-de-la-salud/>).

Ética de la investigación: Es obligatorio cumplir las

disposiciones de la Comisión Nacional de Bioética en Salud (CNBS), particularmente el reglamento de ensayos clínicos, el reglamento de consentimiento informado, el reglamento de uso de material genético y las regulaciones internacionales: la Declaración de Helsinki, las Pautas Éticas Internacionales de la CIOMS, la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos, etc. Los participantes de los estudios tienen derecho a la privacidad, por lo que los autores no deben publicar la identificación de los sujetos de estudio ni sus fotografías, a menos que sean indispensables para la investigación y los autores dispongan del consentimiento informado, suscrito por el paciente o su representante legal. El irrespeto a los principios éticos motivará el rechazo del manuscrito.

Confidencialidad: Editores y revisores considerarán a todos los manuscritos recibidos como confidenciales, excepto en los casos de sospecha de mala conducta.

Revisión por pares: Los manuscritos remitidos a la revista CAMBIOS estarán sujetos al proceso de revisión por pares. Será realizado por expertos, mediante un sistema doble ciego que asegure el anonimato de autores y revisores, con el objeto de mantener la objetividad de las evaluaciones. El Editor de la revista tendrá la potestad de dirimir ante criterios divergentes de los revisores y su decisión será inapelable. Los trabajos no aceptados serán devueltos a sus autores.

Autoría y derechos de autor: Todos los artículos publicados estarán protegidos por derechos de autor que cubren el derecho a reproducirlos y distribuirlos. Quienes consten como autores de un manuscrito deberán haber contribuido intelectualmente en la elaboración del mismo. El editor registrará las fechas de los envíos, recepción y respuesta.

Conflicto de intereses: Los autores, revisores y editores tienen la obligación de revelar la existencia de relaciones financieras, personales, institucionales o familiares, competencia académica, etc., que podrían afectar el juicio científico, sesgar sus conclusiones e influir en el desarrollo del manuscrito o en su revisión. Todos los manuscritos presentados incluirán la sección “conflicto de intereses” en donde, los autores describirán, si existieran, intereses financieros o no financieros en competencia. En caso de no existir conflictos, los autores lo estipularán con la frase: “El autor declara que no tiene conflicto de intereses”. Los autores que trabajen o reciban patrocinio por parte de compañías farmacéuticas u otras organizaciones comerciales, deben declararlos en esta sección.

Permisos y plagio: Para la reproducción de material impreso en otras publicaciones, que tengan derechos de

autor, es necesario adjuntar el permiso por escrito del autor original antes de remitirlo a la revista CAMBIOS. Los textos deben contener material original, a menos que se trate de revisiones bibliográficas o editoriales, por lo que el editor se reserva el derecho a investigar si el material enviado tiene o no elementos de plagio. De comprobarse este hecho el manuscrito será rechazado y la decisión inapelable.

Cambios de autoría: En consonancia con las directrices, se requiere la confirmación por escrito de todos los autores que están de acuerdo con los cambios propuestos en la autoría de los manuscritos presentados o artículos publicados. Esta confirmación debe ser hecha a través de correo electrónico y suscrita por todos los autores, confirmando que están de acuerdo con el cambio propuesto. No es responsabilidad del editor resolver disputas de autoría. Un cambio en la autoría de un artículo publicado sólo puede ser modificado a través de la publicación de un artículo de corrección.

Duplicación de la publicación: La revista no aceptará artículos ya publicados en otros medios, salvo por razones académicas. Cualquier manuscrito enviado a nuestra revista debe ser original y no puede ser objeto de revisión por ninguna otra revista. En cualquier caso, si existiera la posibilidad de duplicación y el editor detectara evidencias de ello, puede suspender la publicación del artículo o retractarlo.

Corte Editorial: La revista CAMBIOS tiene la responsabilidad legal de asegurar que su contenido no infrinja los derechos de autor o incluya contenido injurioso o difamatorio. Si el manuscrito contiene este tipo de material, el editor podrá solicitar a los autores la reformulación del manuscrito.

Mala conducta: La revista CAMBIOS toma en serio todas las denuncias de mala conducta potencial. En caso de sospecha puede ser necesario que los editores entren en contacto con los involucrados y compartan el manuscrito con terceros, con otras instituciones y con el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos. En los casos de mala conducta de investigación comprobados, los artículos ya publicados serán retractados. Esta medida puede incluir a otros artículos publicados por el mismo autor o autores.

Corrección: Ocasionalmente puede ser necesario que la revista CAMBIOS publique correcciones de los artículos ya publicados en números anteriores.

Retracciones: Si la evidencia científica contradice los hallazgos de un artículo publicado, se descubren errores, plagio o malas prácticas de investigación puede ser necesario realizar una retractación parcial o total. Los artículos retractados se indexarán y vincularán al artículo original indicando sus causas.

Política de comentarios: Los lectores pueden enviar comentarios sobre los artículos publicados en la revista, pero el editor se reserva el derecho de publicarlos o no, para lo que tomará en cuenta la relevancia y pertinencia de las opiniones vertidas.

Apelaciones: Los autores tienen el derecho de apelar el rechazo del manuscrito. Las apelaciones serán revisadas por el Comité Editorial y en sus resoluciones tomará en cuenta el contenido científico, metodológico y ético del estudio. Las resoluciones del Comité Editorial serán definitivas.

Características y uniformidad de los textos

Los manuscritos deben estar escritos en una sola columna.

Tipo de fuente: Times New Roman, tamaño de la fuente 12 puntos, interlineado 1.5, párrafos justificados. Título del artículo centrado y con negrilla. Los nombres de los autores debajo del título, en orden de participación en el estudio. Nombre de la Institución donde trabajan los autores y cargo que desempeñan.

Adjuntar información de contacto: dirección electrónica del autor o autores, dirección domiciliaria, código postal, teléfonos. Título académico del autor o autores, universidad donde lo obtuvieron y una breve declaración de que el artículo enviado es original y no ha sido publicado en otra revista ni está siendo considerada en otro lugar su publicación.

Figuras: Restringir su número al máximo e incluir solo las necesarias para destacar lo descrito en el texto. No es aceptable la repetición de los datos que aparecen en las figuras nuevamente en el texto. Procurar que tengan una excelente resolución técnica, no menor a 300 dpi y en formato *.jpg o *.gif. No se aceptan figuras tridimensionales. Enumerarlas en forma consecutiva por el orden de aparición en el texto. El título debe constar al pie del gráfico. Las figuras se enviarán tanto incluidas en el texto como en archivos separados en formato Word.

Tablas: incluidas en el texto y centradas. Enumerarlas en forma consecutiva, por el orden de aparición, título en la parte superior de la tabla. Los datos de las tablas no deben reescribirse en el texto. Las tablas se enviarán incluidas en el texto, en formato Word, y una copia de la tabla en archivo separado en formato Excel.

Referencias: estilo Vancouver, citas bibliográficas enumeradas según el orden de aparición en el texto, con números arábigos como superíndices, sin paréntesis. Este número debe corresponder a la numeración asignada en la sección Referencias Bibliográficas. El texto de las referencias escrito en Times New Roman, 11 puntos, con párrafo justificado.

Agradecimientos: Se ubicarán al final del artículo, destinado a las personas que ayudaron en el proceso de investigación. Ejemplo: labores de traducción, secretaría, ayuda lingüística, corrección del texto, manejo de paquetes informáticos, revisión del artículo, etc. Todos los contribuyentes que no cumplan con los criterios de autoría deben figurar en esta sección.

Abreviaturas: de acuerdo al al Índice Medicus. en caso de referirlas en el texto.

Requerimientos y estructura según el diseño de los estudios

Trabajos originales: Investigación original o inédita redactado en forma concisa y que no haya sido publicada previamente, puede corresponder a investigaciones cuantitativas o cualitativas. Deben ser enviados por correo electrónico y verificar que contengan el título, nombres completos de los autores e institución a la que pertenecen; texto limitado a 3000 palabras y estructurado en secciones: Introducción, Material y Métodos, Resultados y Discusión (IMRYD). Resumen con un límite 250 palabras y su traducción al inglés (abstract), descriptores de ciencias de la salud o palabras clave del listado LILACS. Secciones:

Introducción: establecer en forma clara y precisa los antecedentes objetivo y el perfil que fundamenta el trabajo o estudio y el propósito del mismo.

Material y Métodos: incluir la población de estudio, tamaño de la muestra, institución donde se realizó el estudio, diseño de la investigación, criterios de inclusión y exclusión, técnicas utilizadas, equipos, análisis estadístico.

Resultados: describir los hallazgos y observaciones relevantes encontrados, evitar repetir la información contenida en gráficos o tablas nuevamente en el texto.

Discusión: Análisis de los resultados encontrados, comparándolos con publicaciones previas sobre el tema de la investigación, propias o de otros autores, con las respectivas citas bibliográficas. En este apartado no se debe repetir la información de resultados.

Conclusiones: Si fuera necesario o como un acápite de la discusión, debe contener frases cortas que resalten los resultados más relevantes.
Referencias bibliográficas, agradecimientos, abreviaturas.

Artículos de revisión: Revisión exhaustiva y síntesis de la literatura empleando fuentes bibliográficas actualizadas, que permitan profundizar el conocimiento del tema investigado. Título en negrilla y centrado, limitado a 4000 palabras. Resumen con un límite de 250 palabras y su traducción al inglés (abstract), descriptores de ciencias de la salud o palabras clave del listado LILACS. El texto debe incluir secciones de introducción, desarrollo del tema, referencias bibliográficas, agradecimientos, abreviaturas.

Casos clínicos: casos excepcionales que constituyan un aporte científico. Título en negrilla, centrado, resumen con un límite de 250 palabras y su traducción al inglés (abstract), descriptores de ciencias de la salud o palabras clave del listado LILACS.
Es recomendable revisar las guías CARE para reporte de casos clínicos y SCARE para casos quirúrgicos.

Secciones a incluir:

Introducción: una breve definición de la enfermedad y el objetivo del estudio del Caso Clínico, en donde consten las características principales del paciente.

Caso: detalle de los resultados de las acciones terapéuticas y desenlace, fallecimiento, curación, secuelas, etc.

Discusión: estructurada sobre los principales hallazgos. Señalar las limitaciones diagnósticas o terapéuticas encontradas y plantear alternativas.
Referencias, agradecimientos, abreviaturas.

El envío de manuscritos o consultas relativas a la publicación en la revista CAMbios dirigirlos a:

*Revista CAMbios
Coordinación General de Investigación
Hospital Carlos Andrade Marín
Portoviejo y Ayacucho
Casilla postal: 170402
Quito Ecuador
E-mail: revista.cambios.hcam@gmail.com*

La ética de la investigación en la actualidad: ¿qué problemas se presentan a los investigadores y a los comités de ética?

Colaboración especial de Ruth Macklin*

- Doctora en Filosofía y profesora de Ética en el Departamento de Epidemiología de la Facultad de Medicina Albert Einstein de Nueva York. Miembro del Comité Ético de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Reproducido con permiso de "La ética y la investigación clínica. Ruth Macklin. Cuadernos de la Fundacio. Víctor Grifols i Lucas. 23. ISBN 978-84-693-1325-1 Depósito Legal: B-20.436-2010. Barcelona fundacio.grifols@grifols.com www.fundaciogrifols.org

La respuesta a la pregunta "¿qué importancia tiene la ética en la investigación?" parecería obvia, pero merece la pena extenderse un poco. En primer lugar, los seres humanos que se someten a investigaciones sufren daños. La mayoría de las investigaciones con seres humanos la realizan profesionales médicos por lo que cabe recordar la antigua consigna que exige a los facultativos "abstenerse de hacer daño". Sin embargo, en la investigación no se puede anticipar todos los riesgos, ya que la actividad entraña aspectos novedosos. Y, debido precisamente a esta novedad, el daño que causa un estudio de investigación puede ser mayor que los beneficios que pudiera reportar. La adopción de una serie de protecciones y garantías para reducir al máximo la posibilidad de que los sujetos resulten perjudicados es, pues, imprescindible.

No obstante, el daño no se presenta como la única categoría ética relacionada con la investigación; los sujetos humanos también pueden sufrir injusticias, incluso sin haber sido dañados. El uso de personas como «simples medios» o «instrumentos» para el beneficio de otros supone un trato injusto, puesto que viola un principio ético fundamental.¹ Un ejemplo evidente en el campo de la investigación sería la experimentación con personas sin su conocimiento o consentimiento. Otras situaciones de agravios a personas que probablemente no causen daño serían, por ejemplo, ocultar la verdad, incumplir promesas hechas de buena fe y someterlas a engaño –aunque las víctimas no lo sepan ni lo descubran–.

Abusos cometidos en la investigación con seres humanos

En la larga historia de la investigación con seres humanos encontramos episodios muy honorables y otros decididamente menos. Uno de los capítulos más sombríos en toda la historia de la humanidad lo protagonizó la Alemania Nazi, en donde muchos médicos de prestigio llevaron a cabo experimentos de gran crueldad con poblaciones prisioneras e incluso con niños pequeños.² Los experimentos nazis, sin embargo, no se pueden medir bajo ningún parámetro orientado a determinar la aceptabilidad ética de una investigación. En primer lugar, el resultado que se esperaba de muchos de los experimentos era la muerte de las víctimas. Con la excepción de los experimentos de consecuencias cruelmente dañinas

realizados por Josef Mengele con gemelos y otros niños con deformidades de alguna clase, la mayoría de los estudios con adultos estaban orientados a ampliar conocimientos que contribuirían al esfuerzo bélico alemán.

Hubo sujetos de experimentos que se sumergieron en agua helada para averiguar durante cuánto tiempo podían sobrevivir en estas condiciones y si era posible reanimarlos después de una exposición prolongada. El objetivo era descubrir si el personal militar alemán podía sobrevivir –y, en caso afirmativo, durante cuánto tiempo– en las gélidas aguas del Mar del Norte en caso de caer en ellas durante un combate. Otras víctimas se sometieron a una baja presión atmosférica para simular las condiciones de altas altitudes que experimentarían los pilotos alemanes en caso de que las cabinas presurizadas no funcionaran correctamente.

En estos experimentos y otros igual de horribles, los sujetos o bien morían como consecuencia directa o bien eran asesinados a continuación. Después de la guerra, durante el proceso contra los médicos nazis, el Tribunal de Núremberg declaró culpables de crímenes de guerra y crímenes contra la humanidad a dieciséis médicos alemanes, muchos de los cuales fueron ejecutados.

Una consecuencia positiva del juicio de Núremberg fue la redacción de su Código en 1947, el primer documento internacional sobre la ética de la investigación.³ El primer principio del código dice: «Es absolutamente esencial el consentimiento voluntario del sujeto humano». Sin embargo, por raro que parezca, este código tuvo muy poca –por no decir ninguna– influencia en los médicos que trabajaban en investigación. Incluso aquellos que sabían de su existencia consideraban que el código no tenía nada que ver con los médicos de Europa y América del Norte que realizaban investigaciones con seres humanos. Se veía simple y, llanamente, como algo que concernía a los médicos nazis.

El Gobierno Japonés también realizó experimentos relacionados con su esfuerzo bélico durante la Segunda Guerra Mundial. Sus experimentos, con prisioneros de guerra chinos y rusos en Manchuria, se realizaron en su mayoría sobre agentes químicos y biológicos diseñados para su uso armamentístico. En los experimentos de la guerra bacteriológica de los japoneses murieron miles de personas a consecuencia del ántrax, la peste bubónica, el cólera y otras enfermedades. Después de la guerra, las autoridades de Estados Unidos

y el médico japonés a cargo de los experimentos llegaron a un acuerdo, según el cual recibirían toda la información sobre la guerra bacteriológica a cambio de la inmunidad judicial por crímenes de guerra. Parece que Estados Unidos consideró más importante la posesión de esa información que llevar a juicio a los responsables japoneses por crímenes de guerra.⁴

Estados Unidos también realizó investigaciones con fines bélicos, pero esta vez durante la Guerra Fría y los experimentos se relacionaban de un modo u otro con la radiación humana.⁵ Entre las actividades llevadas a cabo durante la Guerra Fría destacan la extracción de uranio, la fabricación de bombas atómicas, el uso de submarinos nucleares y otras que implicaban el uso de materiales radiactivos. En un experimento que se realizó con humanos, unos enfermos de cáncer, se sometieron a la radiación íntegra del cuerpo. La justificación fue que los tratamientos contra el cáncer no eran eficaces y que los pacientes empeorarían hasta su fallecimiento. La realización de estudios de alto riesgo en pacientes cuya muerte se avecinaba -en cualquier caso- se consideraba éticamente justificable.

En otro experimento se inyectaron dosis pequeñas de plutonio en pacientes hospitalizados para estudiar la biodistribución del material radiactivo en el cuerpo humano. Curiosamente, los pacientes fueron informados de que se trataba de un experimento médico y se les solicitó su consentimiento. Sin embargo, no se les comunicó que lo que se les iba a inyectar era una sustancia radiactiva. Los investigadores afirmaron que las dosis eran demasiado pequeñas como para resultar dañinas. Más adelante, durante una investigación de los hechos por parte de la administración, los investigadores trataron de ocultar los experimentos. Aunque parecería sorprendente, este encubrimiento les traería más problemas que los experimentos en sí. Al mentir a funcionarios públicos cometieron un delito que puede acarrear castigos mayores a los que podrían ser impuestos por la infracción original.

En otro estudio que se realizó en una escuela para niños con discapacidades psíquicas, se invitó a los menores a apuntarse en un «club científico», en donde se les daba a comer cereales con dosis de referencia de isótopos radiactivos. El objetivo consistía en registrar la absorción corporal de calcio y hierro. Ni a los niños ni a los padres se les solicitó su consentimiento informado para la realización de los estudios. Los investigadores afirmaron que tanto en el estudio del plutonio como en el del isótopo radiactivo, las dosis eran demasiado pequeñas para causar daños a los sujetos. Un artículo periodístico de denuncia de éstos y otros experimentos radiactivos provocaron el nombramiento -a mediados de los noventa- por parte del presidente Bill Clinton de una comisión especial consultiva sobre experimentos de radiación con humanos (Advisory Committee on Human Radiation Experiments), a la que se le encargó el investigar estos experimentos realizados hacía ya unas décadas, recomendar las posibles compensaciones que se debieran dar a los sujetos de los estudios o a sus familias y sugerir medidas para evitar que estas cosas sucediesen en el futuro.

En Estados Unidos se dieron tres episodios a mediados del siglo pasado que fueron ejemplos muy conocidos de conducta inmoral en investigación. El de más triste fama fue el estudio sobre la sífilis de

Tuskegee⁶ un estudio de observación en el que no se inyectaron sustancias en los sujetos. No obstante, demuestra que incluso un estudio de observación puede ser muy amoral cuando no procura el tratamiento beneficioso que existe al margen del estudio. Los sujetos fueron hombres negros pobres del sur de Estados Unidos, en su mayoría analfabetos y no se les informó de que eran sujetos de una investigación ni por qué se les sometía a reconocimientos médicos. Todos los hombres habían sido diagnosticados con sífilis y ninguno de ellos recibió tratamiento, incluso después de que se descubriera que la penicilina era una terapia eficaz para esta enfermedad. El objetivo fue estudiar detalladamente el desarrollo natural de la sífilis no tratada. Cuando el estudio comenzó en 1932, no existió un tratamiento eficaz contra la sífilis, pero el estudio se prolongó hasta 1972, muchos años después de la generalización de la penicilina. El estudio lo realizó el servicio de salud pública de Estados Unidos; sin embargo, hubo que esperar hasta 1997 para que el presidente Bill Clinton pidiera perdón en nombre de todo el pueblo estadounidense a los ocho hombres supervivientes y a las familias de aquellos otros que murieron durante y después del estudio sobre la sífilis.

Igualmente desolador fue el estudio sobre la hepatitis de Willowbrook.⁷ Durante este episodio, los investigadores que estudiaron la hepatitis vírica inyectaron deliberadamente una cepa del virus de la hepatitis en niños disminuidos psíquicos que vivían en una institución pública. La enfermedad estaba muy generalizada en la institución que estaba masificada y carecía de niveles mínimos de higiene. Casi todos los menores que vivían en el centro contrajeron hepatitis de otros niños en algún momento. Los investigadores adujeron que los niños a quienes contagiaron a propósito de la enfermedad la contrajerían igualmente. Pero, como sujetos del estudio, se les aisló de los demás niños, se les instaló en un entorno más limpio y recibieron mejor tratamiento, puesto que se les estaba estudiando.

Curiosamente, los padres de estos niños autorizaron que se les inoculara el virus de la hepatitis. La lista de espera para entrar en la institución era muy larga y los padres que accedieron a que sus hijos se sometieran al estudio consiguieron saltar la cola para ser admitidos antes. Los investigadores argumentaron que, puesto que los niños del estudio se instalaron en un entorno mejor que el de los demás niños de la institución, se beneficiaron de haber sido inoculados deliberadamente con el virus de la hepatitis.

Estos investigadores aprendieron mucho del estudio y su investigación jugó un papel decisivo en el desarrollo de una vacuna preventiva eficaz contra la hepatitis vírica. Desde el punto de vista ético, ¿el fin justifica los medios?

Un tercer experimento inmoral se realizó en pacientes ancianos del Hospital Judío de Enfermedades Crónicas (Jewish Chronic Disease Hospital) de Nueva York.⁸ La mayoría de estos pacientes padecían algún grado de demencia, además de otras enfermedades diversas por las cuales estaban hospitalizados. El experimento consistió en la inyección de células cancerosas vivas en el cuerpo de los pacientes. Los investigadores estudiaron el sistema inmune y tenían la certeza de que las inyecciones no provocarían la aparición de un cáncer en los pacientes. Hicieron algún esfuerzo por obtener

el consentimiento de los sujetos, cuyas facultades para otorgar un consentimiento estaban deterioradas. Sin embargo, ocultaron la información de que lo que les estaban inyectando eran células cancerosas. Afirieron que, ya que la gente teme tanto al cáncer, los pacientes se negarían, aun cuando se les explicara que no había ningún peligro de que desarrollaran la enfermedad. Nos encontramos ante la misma lógica de los médicos que inyectaron plutonio en pacientes sin informarles de que la sustancia era radiactiva. Cuando los experimentos del hospital neoyorquino se descubrieron y salieron a la luz, los médicos que los realizaron fueron condenados por «conducta contraria a la ética profesional, así como por fraude y engaño durante la práctica de la medicina».

La investigación biomédica actual dista mucho de estos y otros abusos del pasado. Los experimentos nazis y japoneses, incluso en el momento en que se realizaron, se salen de todo marco ético en la realización de investigaciones con seres humanos. Se podrían comparar fácilmente con la tortura. Los tres experimentos estadounidenses descritos fueron inmorales por motivos distintos a los de los estudios nazis; sin embargo, los tres tienen algo en común, los sujetos implicados eran de algún modo vulnerables: Los sujetos del estudio de la hepatitis eran niños disminuidos psíquicos e institucionalizados; los pacientes del hospital de enfermedades crónicas estaban enfermos y seniles, por lo que no podrían haber dado un consentimiento informado incluso en el caso de que se les hubiera informado de las células cancerosas; y, los hombres negros pobres del estudio sobre la sífilis eran personas sin estudios a las que nadie informó de lo que se les estaba haciendo, además de que se les negó una medicación eficaz para su enfermedad.

En la actualidad, en dondequiera que se realicen investigaciones médicas, éstas deben observar normas éticas reconocidas en todo el mundo. Estas normas universales se encarnan en varios documentos orientativos, entre los que se encuentran la Declaración de Helsinki, de la Asociación Médica Mundial,⁹ las directrices éticas publicadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas,¹⁰ la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO,¹¹ las normas y leyes que existen en todos los países industrializados y en un número cada vez mayor de países en vías de desarrollo, además de muchas directivas relacionadas con la ética en la investigación aprobadas por la Comisión Europea. Con todas estas leyes, normas y directrices cabría pensar que la mayoría de los problemas éticos de la investigación con seres humanos se han resuelto; sin embargo, lamentablemente no es así. Y no es que estas leyes y directrices éticas sean ignoradas por los investigadores o los promotores de la investigación. El problema, por el contrario, radica en la complejidad de la investigación en el mundo actual y en el hecho de los principios éticos existen en una forma muy general que exige su interpretación en el momento de aplicarlos a casos específicos.

Tampoco es que no exista una revisión sistemática de las investigaciones propuestas o una supervisión de las investigaciones durante su transcurso o una vez finalizadas. Uno de los procedimientos exigidos en todas las leyes y las directrices que rigen la

investigación consiste en que las propuestas para realizar investigaciones se sometan a un análisis prospectivo por parte de un comité independiente de revisión ética debidamente constituido. Se trata de una garantía de procedimiento que pretende asegurar que los riesgos de la investigación no sean tan altos que resulten inaceptables, que la investigación sea sólida desde el punto de vista científico y técnico, de modo que tenga el potencial de reportar algún beneficio, al menos en cuanto a ampliación del conocimiento humano en una materia. Los comités también tienen la atribución de garantizar que los documentos de consentimiento informado revelen a los posibles sujetos una información pertinente y, que los formularios de consentimiento estén redactados en un lenguaje que pueda entender el ciudadano. Entonces, ¿cuáles son los problemas a los que se enfrentan los investigadores y los comités de ética de la investigación establecidos para garantizar que la exploración con seres humanos se lleve a cabo de un modo ético?

Este artículo identifica el abanico de desafíos que surgen a la hora de interpretar las directrices éticas universales y de aplicar dichas directrices a la misma realización de la investigación.

Desafíos a los que se enfrentan los investigadores y los comités de revisión ética

Algunos desafíos éticos a los que se enfrentan los investigadores y los comités de ética existen desde hace tiempo, otros son recientes y otros surgen como consecuencia de los nuevos avances científicos y técnicos que plantean cuestiones y problemas éticos por primera vez. Los que tratamos en el resto del presente artículo son: la garantía de un consentimiento debidamente informado de los sujetos de la investigación; la realización de evaluaciones de los riesgos y los beneficios; el reconocimiento y la elusión de la «falsa concepción terapéutica»; la interpretación de lo que exige la justicia en la investigación; la determinación del momento en que un incentivo ofrecido a posibles sujetos constituye un «incentivo indebido» para participar en la investigación, de las situaciones en que los investigadores tienen un conflicto de intereses; y, de los desafíos especiales que plantea la investigación en genética humana, en transferencia genética y en células madre.

El respeto por las personas

En primer lugar, se recuerdan los principios éticos fundamentales que rigen la investigación con seres humanos. El principio denominado respeto por las personas¹² se suele interpretar como respeto a la autonomía individual. En este sentido, el principio ordena que se obtenga un consentimiento informado de cada individuo que vaya a participar en un estudio de investigación. Además del consentimiento informado, el principio exige la protección de la confidencialidad de los datos de la investigación y que - durante la realización de la misma- se requiera la garantía de confidencialidad en la selección de sujetos de investigación y en actividades como: entrevistas o encuestas domésticas.

El consentimiento no debe ser solo informado,

sino también voluntario. El problema surge al cuestionar si los pacientes pueden negarse fácilmente a participar en una investigación cuando su propio médico también es el investigador. Y en situaciones en las que los recursos son escasos (que se dan incluso en países ricos), si los pacientes no disponen de acceso a una asistencia médica avanzada fuera del ensayo clínico, resulta cuestionable si su consentimiento para participar en un estudio de investigación para la prueba de un medicamento que necesitan puede ser plenamente voluntaria.

Otro aspecto de la voluntariedad consiste en la libertad de que deben gozar los participantes para retirarse de un estudio a su voluntad, sean cuales sean sus motivos para hacerlo. Sin embargo, los sujetos pueden ser reacios a retirarse si piensan que van a disgustar a su médico (que a su vez es el investigador). Otro factor que puede condicionar la voluntariedad de los individuos para acceder a someterse a una investigación radica en los incentivos ofrecidos para la participación. Todas las directrices internacionales y normativas nacionales prohíben cualquier medida que pudiera constituir una oferta coercitiva o una «influencia indebida» para participar en una investigación. Sin embargo, estas directrices no pueden ser más específicas a la hora de determinar qué constituye un incentivo indebido y los comités de ética de la investigación tienen dificultades para definir qué incentivos son apropiados y qué puede que ponga en entredicho la voluntariedad de la participación.

La mayor preocupación suele ser la oferta de dinero, una medida relativamente poco común cuando los sujetos de la investigación son pacientes, pero que se da en ciertos estudios en donde no existe posibilidad alguna de beneficio directo para los participantes. Sin embargo, en situaciones en que la reserva de posibles sujetos pertenece a una población con pocos recursos económicos, las dudas se intensifican incluso en investigaciones de bajo riesgo. En la mayoría de las situaciones en que los recursos son escasos, la mayor preocupación se encuentra en la asistencia sanitaria y el tratamiento médico ofrecidos durante el estudio de investigación. ¿Es posible que la provisión de medidas diagnósticas o terapéuticas a las que los pacientes no pueden acceder de no participar en la investigación constituya un incentivo ilícito a dicha participación? Los comités éticos de Europa Occidental no se van a enfrentar a menudo a este tipo de problema, ya que los sistemas sanitarios públicos procuran una asistencia adecuada a todos los ciudadanos. Pero sí puede plantearse en países más pobres de las regiones del mundo en vías de desarrollo, así como en Estados Unidos, en donde no se ofrece una asistencia sanitaria universal a toda la población.

Sin embargo, el principal desafío ético en el área del consentimiento informado no radica en su voluntariedad, sino en la comprensión de los posibles sujetos de la investigación de la información ofrecida en los documentos de consentimiento o durante el procedimiento de obtención del consentimiento. Este problema, ya antiguo en el campo de la ética de la investigación, se agudiza a medida que la investigación adquiere una mayor complejidad. Además de demasiado largos, los documentos de consentimiento son sumamente complicados y suelen redactarse en un lenguaje técnico que el ciudadano común, con un nivel

educativo medio, no es capaz de comprender. Casi frecuentemente, nos encontramos con impresos de consentimiento de diecisiete páginas mecanografiadas a un solo espacio y repletas de terminología médica en medio de frases larguísimas. Esto se debe en parte a que los promotores de la industria preparan formularios de consentimiento destinados a reducir al mínimo su posible responsabilidad y no a facilitar la comprensión de los sujetos de la investigación. También se dan estos casos en que, en su mayor parte, el documento de consentimiento se ha extraído literalmente de una propuesta de subvención redactada para su lectura por parte de los expertos en ciencia médica que la revisan para la organización que procura la financiación. La facilidad con que se cortan y se pegan fragmentos de texto con los medios electrónicos permite a los afanados investigadores aprovechar este atajo en vez de componer un formulario de consentimiento comprensible.

Otro defecto del procedimiento consiste en que los formularios suelen exagerar los beneficios que se esperan de la investigación, a la vez que omiten o restan importancia a algunos de los riesgos que entraña. A pesar de todo, el documento de consentimiento informado es menos importante que el auténtico procedimiento de informar y obtener el consentimiento. Los investigadores andan siempre muy atareados y, por lo general, no quieren dedicar su tiempo a esta actividad. O se saltan este procedimiento o envían a un médico interno o incluso a un estudiante de medicina a obtener el consentimiento del paciente. Esta artimaña resulta inaceptable desde el punto de vista ético, ya que la persona que obtiene el consentimiento para la investigación debe ser capaz de responder a todas y cada una de las preguntas que un posible sujeto pueda plantearle. Sin duda, los estudiantes de medicina no están cualificados para semejante tarea y un médico interno sin relación con la investigación tampoco resulta apropiado.

Beneficencia

El segundo principio ético de la investigación por todos conocido consiste en la beneficencia.¹³ En pocas palabras, este principio exige que la investigación propuesta procure aprovechar al máximo los beneficios previstos y reduzca al mínimo los posibles daños, inclusive aquellos de índole psicológico y social. Se trata de una aplicación del principio ético utilitario más general según el cual se afirma que las acciones correctas son aquellas que presentan un equilibrio favorable entre consecuencias beneficiosas y dañinas. Este principio no presenta gran dificultad para su aplicación retrospectiva, pero, obviamente, resulta más problemático cuando se aplica a acciones o circunstancias futuras. El reto es aún mayor en la investigación, en donde por naturaleza se experimenta con algo nuevo, puede que por primera vez. Una de las funciones de los comités de revisión consiste en garantizar que el diseño de la investigación permita que se deriven beneficios de los resultados, lo cual exige un análisis prospectivo por parte de expertos en metodología científica, además de los miembros del comité de revisión ética. Otra responsabilidad del comité para reducir al mínimo los riesgos consiste en garantizar la protección de los sujetos vulnerables,

para lo cual es necesario determinar qué sujetos son vulnerables en la investigación y cómo se les puede proteger más eficazmente. Obviamente, los menores, los enfermos mentales y otras personas con deficiencias cognitivas son vulnerables, pero, ¿quién más lo sería? Hay quien mantiene que las mujeres son vulnerables, pero esto sólo tendría sentido en países o culturas en que las mujeres viven sometidas y no se les permite tomar decisiones por ellas mismas. También hay quien afirma que las mujeres embarazadas son vulnerables, pero en este caso se confunde la preocupación por la protección de la mujer en sí misma y la que se siente por el feto. Cuando la investigación se propone o se realiza en lugares en donde escasean los recursos, se suele mantener que la mayoría de la población es vulnerable debido a su situación de pobreza.

Aunque no cabe duda de que puede que sea así, no debemos ser excesivamente paternalistas y empeñarnos en proteger de los riesgos de la investigación a adultos en plena posesión de sus facultades mentales que pudieran querer participar en la misma.

El principio de la beneficencia requiere de los investigadores y de los comités que revisen la investigación y que garanticen un equilibrio favorable entre posibles beneficios y riesgos perjudiciales; sin embargo, esta valoración entre riesgos y beneficios resulta muy complicada. En primer lugar, la idea de «encontrar el equilibrio entre riesgos y posibles beneficios» en una investigación no deja de ser más que una metáfora, en el mejor de los casos. En segundo lugar, los sujetos de la investigación son quienes soportan los riesgos; mientras que los posibles beneficios pueden ir a parar a muchos otros, y en un futuro muy lejano. Además, los beneficios pueden desconocerse en gran medida; especialmente, en las primeras fases de los ensayos clínicos. Y por último, la investigación que no procura beneficios directos a los sujetos también es admisible, siempre que haya posibilidades de beneficiar a pacientes futuros o de contribuir a la ampliación del conocimiento científico.

Ninguno de los peores casos de abusos cometidos en la investigación en Estados Unidos en décadas pasadas prometía un beneficio directo a los sujetos. Lo que resulta inmoral del estudio de Tuskegee es la ausencia absoluta de consentimiento y la negación del tratamiento de los hombres con penicilina una vez que estuvo disponible. En el caso del estudio de la hepatitis de Willowbrook, lo que viola los principios éticos es haber infectado deliberadamente a una población vulnerable, incapaz de ofrecer su propio consentimiento y con padres desesperados porque sus hijos entrasen en una institución masificada. Lo que atenta contra la ética en el caso del hospital judío de Nueva York es, nuevamente, el no haber informado a pacientes ancianos con demencia de la naturaleza de la sustancia que, supuestamente, habían accedido a que se les inyectase. El mismo error se dio en el caso de las inyecciones de plutonio en pacientes hospitalizados. Incluso si no se causaron daños directos de un modo intencionado en estas poblaciones de sujetos, se les trató injustamente durante un proceso de selección y realización de estudios que resulta inmoral.

Los principios de justicia

El principio de más difícil aplicación en el contexto

de la investigación es el de justicia,¹⁴ lo cual se debe, en parte, a que existe más de un principio de justicia. La noción que más nos interesa aquí es la de justicia distributiva, que reclama una distribución justa de los beneficios y las cargas. Los sujetos no se deben seleccionar para la investigación por conveniencia ni por su capacidad de manipulación, condiciones que corresponden a ciertas instituciones (como hospitales psiquiátricos o cárceles) en las que residen los posibles sujetos. Otra aplicación de la justicia distributiva se refiere a quién se somete a los riesgos y quién es probable que reciba los posibles beneficios futuros de la investigación. Si la población de un estudio clínico se compone de personas de extracción humilde, ya que son los pacientes de los hospitales públicos en donde se propone la investigación, pero la beneficiaria será la población más rica que puede permitirse adquirir los medicamentos del estudio o cuyo seguro pagará por ellos, parece que nos encontramos ante una vulneración del principio de justicia distributiva. Otro principio de justicia sería la compensatoria, que se refiere a lo que se debe a las personas. Por ejemplo, los sujetos dañados a consecuencia de su participación en una investigación deberían obviamente recibir asistencia, tratamiento, y puede que también una compensación económica. Sin embargo, no suele preverse la disponibilidad automática de compensación económica para sujetos perjudicados y, al menos en Estados Unidos, los formularios de consentimiento prometen únicamente el tratamiento «inmediato y a corto plazo» de los sujetos que pudieran sufrir daños durante la investigación. Si a consecuencia de un perjuicio de la investigación un sujeto sufre una discapacidad crónica, el único recurso que posee consiste en acudir a los tribunales.

A la hora de determinar qué exige la justicia distributiva en la investigación se produce una curiosa inversión del supuesto, que originalmente, cuando se empezaron a aplicar los principios éticos a este concepto, se centró en los riesgos de la investigación. Según el punto de vista entonces dominante, la investigación biomédica es un asunto arriesgado y el objetivo fundamental consiste en la protección de los sujetos de su posible daño. Lo que preocupa es que los grupos vulnerables sean explotados con demasiada frecuencia en la investigación, lo cual implicaría una exposición desproporcionada al riesgo. Aunque proteger a los posibles sujetos de investigación de sufrir daños siga siendo, por supuesto, una preocupación ética de suma importancia, los paradigmas cambiaron con el desencadenamiento de la epidemia del sida/VIH y los primeros ensayos clínicos. El foco de atención se desvió entonces a los posibles beneficios de participar en la investigación. No existía tratamiento alguno para esta enfermedad mortal y los primeros sujetos que cumplían los requisitos para su selección pedían a gritos participar en los ensayos clínicos. A raíz de esto surgió la idea de que existe un «derecho» a ser sujeto de investigación, una opinión que sigue en boga sobre todo en trastornos o enfermedades para los que no existe una cura o tratamiento efectivo. En estos casos, la participación en una investigación podría procurar beneficios terapéuticos no disponibles al margen de los ensayos clínicos. Entre los ejemplos de estas afecciones se encuentran la esclerosis múltiple, la enfermedad de neurona motora, la tetraplejia y la enfermedad de Alzheimer. Obviamente, estos

ensayos clínicos pueden acabar concluyendo que los tratamientos experimentales no procuran beneficio alguno a los sujetos. Sin embargo, las expectativas de unos posibles beneficios son lo que motiva a algunos pacientes con estas y otras enfermedades a querer participar en ensayos clínicos.

La falsa concepción terapéutica

Este cambio en los paradigmas que resultó en un nuevo énfasis en los posibles beneficios de la participación en la investigación ha acentuado un problema que existía de antaño en el momento de seleccionar a los pacientes para su estudio. Se trata de la denominada «falsa concepción terapéutica»; es decir, la creencia de que el objetivo de la investigación consiste en procurar un beneficio terapéutico a los sujetos, en vez de realizar una contribución al conocimiento científico generalizable.¹⁵ Como ya hemos observado, muchos ensayos clínicos no tienen previsto aportar un beneficio directo a los sujetos de la investigación. Esta falsa concepción se encuentra en la creencia de los sujetos, de que los facultativos-investigadores son sus médicos personales y toman decisiones en función de su interés médico particular como pacientes. Sin embargo, no es así, ya que los médicos que realizan la investigación en la que participan incluso sus propios pacientes puede que no alteren la dosis de un medicamento, que no cambien a otro fármaco o que no se desvíen del protocolo fijado. Es posible que el investigador sólo disponga del recurso a retirar a los individuos del estudio en caso de que experimenten unos efectos secundarios indeseables. Para mayor posibilidad de confusión, los formularios de consentimiento suelen referirse al investigador como «su médico del estudio», probablemente con la idea de reforzar la idea de que la persona que realiza la investigación es «su médico». Los estudios empíricos en que se preguntaba a los sujetos de investigaciones en curso o ya finalizadas sobre su participación demostraron que, efectivamente, la falsa concepción terapéutica está muy difundida.

Probablemente sea más difícil disipar la falsa concepción terapéutica cuando la persona que realiza la investigación es también el médico del sujeto. Los médicos pueden contribuir sin darse cuenta al problema; por ejemplo, cuando los investigadores exageran los beneficios de la investigación o dan a entender que ya se conocen cuando, en realidad, el objetivo de la investigación consiste en determinar si esos posibles beneficios lo son realmente. También el lenguaje que se usa en los anuncios o avisos para seleccionar a sujetos de estudio puede resultar engañoso, como en esta aseveración: «Disponemos de tratamientos pioneros en nuestro centro médico». La honestidad en la presentación de lo que se ofrece es el primer paso para evitar una falsa concepción terapéutica. Además, debería repetirse a lo largo de la investigación para dejar en claro durante el procedimiento y el documento de consentimiento informado.

Los conflictos de intereses

Los tres principios fundamentales de la ética tratados en este artículo abarcan varios aspectos de

la investigación con sujetos humanos. Otro problema distinto surge bajo el epígrafe de «los conflictos de intereses». Aunque se suelen considerar una cuestión económica, los conflictos de intereses pueden adoptar formas muy diversas.¹⁶ Quizá el conflicto más fundamental se produce cuando el médico desempeña un papel doble, como persona que cura y como investigador. Esta situación, que a menudo se califica como «conflicto de fidelidades», supone una tensión entre la obligación del médico de actuar conforme al interés del paciente y su deber de obtener unos resultados precisos mediante un sometimiento estricto al protocolo de investigación. En el cuidado de sus pacientes, los médicos pueden modificar la dosis de un medicamento o cambiar a otro. Sin embargo, como hemos apreciado al hablar de la falsa concepción terapéutica, el seguimiento de un protocolo preparado priva al médico que realiza la investigación de estas opciones.

La forma más común de conflicto de intereses, de índole económica, se da cuando los propios investigadores invierten grandes cantidades en las compañías que promueven los ensayos. El remedio habitual para evitar estos conflictos de intereses consiste en la transparencia (en inglés, full disclosure), como si la revelación del conflicto lo hiciera desaparecer. En el campo de la biotecnología se difundió otra variante de esta situación, en la cual los investigadores que hacen descubrimientos importantes crean empresas nuevas en las que se erigen como uno de los principales accionistas. Si la nueva empresa promociona otros estudios en los que participa el investigador, el resultado crea obviamente un conflicto de intereses. Por más que varios investigadores de prestigio crean sinceramente que, en la realización o el análisis de sus investigaciones, no les condicionan los lazos que los unen a determinadas compañías farmacéuticas o biotecnológicas, está demostrado en estudios publicados que los investigadores cuyos estudios cuentan con el apoyo de una compañía farmacéutica suelen obtener resultados más favorables al promotor, en comparación con investigaciones desligadas de la industria sobre el mismo tema.

¿A quién debe revelar el investigador un conflicto de intereses económicos? Por lo general, en una investigación en la que una persona desempeña el papel de investigador principal (director de la investigación) o de colaborador, los conflictos de intereses económicos deben revelarse al comité de ética de la investigación. El comité determinará si el conflicto es lo suficientemente grave como para exigir algún tipo de remedio. Sin embargo, no es frecuente que los documentos de consentimiento que los sujetos de la investigación leen y firman revelen información sobre los posibles conflictos de intereses de los investigadores. Cuando se pregunta a los participantes de un estudio si les gustaría disponer de dicha información sobre los investigadores a cargo del mismo, unos han manifestado que querrían saber de los posibles conflictos de intereses de los investigadores, mientras que otros afirmaron que no les importaba. Los formularios de consentimiento suelen identificar al promotor de la investigación, pero no dicen nada de los acuerdos económicos entre dicho promotor y los investigadores. Un acuerdo común consiste en que la compañía pague directamente al investigador por

cada paciente que participe en el estudio. Estos pagos pueden superar los 5.000 dólares estadounidenses por paciente, lo cual supone claramente un incentivo para que los médicos seleccionen al máximo el número de pacientes para participar en la investigación que realizan. Nos preguntamos, entonces, si no estará tentado el investigador de promover el estudio que exagere los posibles beneficios que podría acarrear a los pacientes. Una conducta que se consideraría claramente poco ética sería que un médico «difuminara» los criterios de inclusión o exclusión para la participación en el estudio, por ejemplo, mediante la selección de pacientes con una tensión arterial que excediese la permitida por el protocolo de la investigación. Sin embargo, cuando se ofrece tanto dinero a un médico por cada paciente que participe –especialmente cuando existe una fecha límite fijada por un promotor de la industria– la tentación podría empujar al investigador a cruzar esa línea ética.

La mayor complejidad técnica de la investigación

El último desafío que se presenta actualmente en la investigación con sujetos humanos se produce con el apareamiento de nuevas áreas científicas, que a menudo acarrearán una mayor complejidad técnica, como es el caso del espectacular incremento de la investigación en diversos aspectos de la genética humana, que plantea una variedad de problemas específicos. Los sujetos pueden entender mal o insuficientemente la ciencia de la genética y el significado de los descubrimientos en este campo. Algunas investigaciones en genética se centran en enfermedades genéticas que ya padecen los pacientes. Esta es una de las cuestiones más fáciles de entender; sin embargo, los nuevos descubrimientos genéticos en una población de pacientes a menudo tienen consecuencias para los familiares de los sujetos. Cuando se les informa de que es probable que sus familiares también padezcan esta enfermedad, los sujetos pueden negarse a ponerse en contacto o informar personalmente a los familiares y negar su autorización para que el investigador se ponga en contacto con ellos. Esto puede poner al médico que realiza el estudio en un dilema, especialmente si los familiares también son sus pacientes. ¿Cuál sería la obligación del investigador en este caso?

Otra situación distinta se produce en la práctica –cada vez– más común de realizar un estudio genético adicional de la investigación principal que se desarrolla. Se extrae una muestra de sangre para almacenarla y estudiar sus posibilidades genéticas. Los sujetos del estudio principal deben dar su consentimiento para la realización en el futuro de nuevas investigaciones con la muestra biológica que fue almacenada; no obstante, la naturaleza de estas investigaciones no se puede conocer en el momento de tomar las muestras. Hay quien alega que el consentimiento informado no es posible en semejante situación, puesto que se desconoce la naturaleza del estudio futuro, ¿cómo puede tratarse de un consentimiento informado? Otros aducen que si los sujetos reciben una información clara de que los estudios que se realizarán en el futuro se desconocen en el momento actual y los sujetos siguen dispuestos a dar sangre u otras muestras para su uso futuro, entonces dan voluntariamente su consentimiento para

la realización de esa investigación.

Dos áreas que causan polémica por razones éticas son: la investigación en transferencia genética, también denominada «terapia génica» y la investigación en células madre embrionarias humanas. En la primera, lo que prometía la investigación en transferencia genética sigue sin cumplirse pese a que han transcurrido cerca de veinte años desde el inicio de los primeros ensayos con humanos. Cuando se introdujo la investigación en transferencia genética, como posible terapia, se le dio mucha difusión en los medios de comunicación. Sin embargo, en estas dos décadas de ensayos con humanos apenas se han logrado resultados y en algunos casos en que parecía haber conseguido beneficios, al final resultaron ser efectos secundarios inadmisibles. Así sucedió con el ensayo realizado en niños que padecían inmunodeficiencia combinada grave, una deficiencia inmune primaria que deja a quien la sufre a merced de morir de infecciones que el sistema inmunológico de una persona normal puede combatir sin dificultad. Este trastorno se conoce también como la «enfermedad del niño burbuja». Esta enfermedad se dio a conocer en todo el mundo durante las décadas de 1970 y 1980, con la publicación del caso de David Vetter, un niño con inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma x, que vivió durante 12 años en una burbuja de plástico estéril. Cuando la investigación en transferencia genética empezó a ser prometedora para esta población de pacientes, los resultados fueron espectaculares. Más adelante, sin embargo, algunos de los niños que habían recibido la terapia génica experimental desarrollaron leucemia y murieron, lo cual motivó el paso de la promesa inicial al cuestionamiento del uso extendido de este modo de tratamiento.¹⁷

Aún hoy día podrían existir otros riesgos desconocidos, como lesiones que no resulten aparentes hasta transcurridos muchos años. También preocupa la inserción no intencionada de genes empleados en la investigación en la línea germinal de los pacientes. Estos genes se transmitirían a hijos y generaciones futuras, con consecuencias desconocidas, algunas de las cuales podrían ser perniciosas. Las agencias reguladoras y los científicos son extremadamente cautelosos, por lo que suelen prohibir cualquier investigación genética que pretenda alterar deliberadamente la línea germinal. Sin embargo, existe la posibilidad de que se inserten genes de manera fortuita en la línea germinal, de modo que la investigación en terapia génica es un área que merece someterse a un examen ético continuo. Finalmente, llegamos a la última de las polémicas de nuestros tiempos: la investigación en células madre embrionarias. Cuando los investigadores obtuvieron las primeras células madre embrionarias en modelos animales a finales de los noventa, la noticia se acogió como un gran avance científico. Como ocurrió con la investigación en transferencia genética, se dio mucha publicidad a su potencial para curar un gran número de enfermedades y trastornos. Aunque los científicos advirtieron que se avanzaría con lentitud, la esperanza de que tuviera éxito y el apoyo económico de la investigación en células madre continuaron.

Desde el principio, y aún hoy, para mucha gente, este campo de la investigación es polémico debido a la opinión de muchos grupos religiosos sobre la condición de los embriones humanos. La

investigación exige la destrucción de los embriones humanos de los que se obtienen las células. La fuente menos polémica de células madre embrionarias son los embriones congelados que quedan en las clínicas de fertilidad tras los tratamientos de fertilización in vitro. Los embriones «sobran» de los tratamientos de fertilización. Las parejas cuyos gametos se utilizaron para crear los embriones no quieren que se usen en tratamientos y tampoco están dispuestas a pagar por su almacenamiento en congeladores. De no usarse en investigación, estos embriones serían simplemente destruidos. Aun así, las personas que están en contra de la destrucción de embriones siguen oponiéndose a su uso en investigaciones científicas que podrían resultar exitosas. La creación de embriones humanos específicamente para su investigación, ya sea en células madre o en otros campos, crea más polémica aún. En algunos países se permite la creación de embriones para su investigación; en otros, se prohíbe, y en muchos más aún no existe legislación al respecto.¹⁸

así como la justificación de los posibles riesgos de la investigación y los beneficios previstos para los sujetos u otras personas. En las investigaciones altamente técnicas –como en el campo de la genética–, en aquellas en que las técnicas son muy novedosas – como en la transferencia de genes– y en las que se tocan cuestiones polémicas en la sociedad, como en la investigación en células madre, surgen otros desafíos especiales.

Conclusiones

La investigación con seres humanos como sujetos tiene una importancia vital para el avance de la ciencia médica; sin embargo, el lamentable historial de abusos cometidos en el pasado demuestra que la ética ocupa su lugar en la actividad investigadora. Los principios éticos desempeñan una labor importante en esta actividad, pero no procuran unas directrices precisas para las situaciones específicas; no nos dicen con exactitud cómo obrar. Estos principios exigen su interpretación y actúan como referentes a la hora de evaluar la ética de acciones pasadas y posibles acciones futuras. Las directrices y normativas no pueden especificar cada detalle y circunstancia que surgiría en el diseño y la realización de las investigaciones. Para que la investigación sea ética, exige el compromiso continuo de unos profesionales de la investigación formados en este sentido.

La confianza en los médicos y demás profesionales de la investigación resulta imprescindible para que tanto pacientes como voluntarios sanos participen en las mismas. La gente podrá confiar en los investigadores médicos, del mismo modo que confían en su médico. Al mismo tiempo, es importante que los pacientes sepan que cuando sus propios médicos los invitan a participar en un ensayo clínico, éstos no se deben ya únicamente a su interés como pacientes, puesto que el mantenimiento de la integridad del proceso de investigación y el seguimiento de los requisitos científicos del protocolo son necesarios para obtener los beneficios a reportar. Además del requisito del consentimiento informado y voluntario de cada individuo (o su representante) para participar en la investigación, otro mecanismo de procedimiento importante consiste en el análisis prospectivo del protocolo de la investigación por parte de un comité ético, debidamente constituido.

El comité garantizará por escrito la precisión de la información que se ofrece a los posibles sujetos, la protección de la intimidad y la confidencialidad de los posibles involucrados en el proceso de selección,

Referencias

1. Kant I. *Critique of Pure Reason*, translated/edited by P. Guyer and A. Wood, Cambridge: Cambridge University Press, 1997
2. George J, Annas y Grodin M. *The Nazi Doctors and the Nuremberg Code: Human Rights in Human Experimentation* (Nueva York: Oxford University Press, 1992), y Arthur L. Caplan (ed.), *When Medicine Went Mad*. Totowa, Nueva Jersey: Humana Press, 1992.
3. Véase Annas and Grodin, *Ibid*
4. Sheldon H. Harris, *Japanese Medical Atrocities in World War II. Una ponencia presentada durante el foro ciudadano internacional sobre crímenes de guerra y reparaciones celebrado en Tokio (Japón) el 11 de diciembre de 1999. Disponible en <http://www.vcn.bc.ca/alpha/speech/Harris.html> Acceso al texto realizado el 2 de noviembre de 2009*
5. *Advisory Committee on Human Radiation Experiments. The Human Radiation Experiments*. Nueva York: Oxford University Press, 1996
6. *Research Ethics: The Tuskegee Syphilis Study. Disponible en <http://www.tuskegee.edu/global/story.asp?s=1207598> . Acceso al texto realizado el 2 de noviembre de 2009*
7. Rothman D J y Rothman SM. *The Willowbrook Hepatitis Studies*, en (ed.) Bonnie Steinbock, John D. Arras & Alex John London, *Ethical Issues in Modern Medicine*, 6a edition. (McGraw Hill, 2003).
8. John D. Arras, «*The Jewish Chronic Disease Hospital Case*», en Steinbock, Arras & London, *supra* n. 7
9. *Asociación Médica Mundial, Declaración de Helsinki de 2008. Disponible en <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/index.html>*
10. *Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas, International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. (Ginebra: CIOMS, 2002); International Ethical Guidelines for Epidemiological Studies (CIOMS, 2009)*
11. http://portal.unesco.org/shs/en/ev.php-URL_ID=1883&URL_DO=DO_TOPIC &URL_SECTION=201.html. Acceso al texto producido el 2 de noviembre de 2009
12. *El informe Belmont: Principios y guías éticos para la protección de los sujetos humanos de investigación (Ministerio de Salud, Educación y Bienestar de Estados Unidos, 18 de abril de 1979)*
13. *Informe Belmont, supra* n. 12
14. Henderson GE, Churchill LR, Davis AM, Easter MM, Grady et al. *Clinical Trials and Medical Care: Defining the Therapeutic Misconception. PLoS Med* 2007; 4(11): e324
15. Henderson GE, Churchill LR, Davis AM, Easter MM, Grady C, Joffe S. et al. (2007) *Clinical Trials and Medical Care: Defining the Therapeutic Misconception. PLoS Med*4 (11): e324. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040324>
17. *Journal of Clinical Investigation*. "Why Gene Therapy Caused Leukemia In Some 'Boy In The Bubble Syndrome' Patients." ScienceDaily. ScienceDaily, 10 August 2008. <www.sciencedaily.com/releases/2008/08/080807175438.htm>
18. *Investigación en células madre embrionarias humanas. <http://www.mbbnet.umn.edu/scmap.html>. Acceso al texto realizado el 2 de noviembre de 2009*

Frecuencia de Chlamydia trachomatis en mujeres de edad fértil al usar PCR en tiempo real en el Servicio de Laboratorio del Hospital Carlos Andrade Marín

- Lic. Stephania Rayo O. Laboratorio de Diagnóstico Molecular, Unidad Técnica de Genética y Molecular, HCAM.
- Ing. Amanda Peralta S. Laboratorio de Diagnóstico Molecular, Unidad Técnica de Genética y Molecular, HCAM.
- Ing. Isabel Baroja O. Laboratorio de Diagnóstico Molecular, Unidad Técnica de Genética y Molecular, HCAM.

Resumen

Introducción: Chlamydia trachomatis es una bacteria patógena comúnmente reportada como causante de infecciones del tracto urogenital.

Materiales y métodos: Mediante este estudio se determinó la frecuencia de infección por C. trachomatis utilizando PCR en tiempo real en mujeres de edad fértil (18 – 45) que acudieron al laboratorio del Hospital Carlos Andrade Marín. Para el estudio se colectaron 200 muestras de orina y se identificó el patógeno utilizando un kit comercial que identificó el plásmido críptico y al gen ompA presentes en la bacteria.

Resultados: Se detectaron 3 muestras positivas que correspondieron al 1.5% de frecuencia. Los casos positivos se encontraron dentro de grupo de edad de 25 a 26 años.

Discusión: Los resultados obtenidos en la presente investigación son comparables con estudios similares realizados en Latinoamérica con grupos de bajo riesgo.

Palabras clave: Chlamydia trachomatis, plásmido críptico, OmpA. PCR.

Abstract

Introduction: Chlamydia trachomatis is a pathogenic bacterium commonly reported as cause of infections of the urogenital tract.

Methods: This study determined the frequency of C. trachomatis infection using real-time PCR. Two hundred urine samples from women in reproductive age were analyzed (range: 18 – 45 years old), which have attended at Carlos Andrade Marín Hospital. In order to test the samples, a commercial kit that identifies the cryptic plasmid and the ompA gene from C. trachomatis was used.

Results: From the 200 samples, three were positive that corresponded to a frequency of 1.5%. All positive cases were found within the group of 25 and 26 years old.

Discussion: The results obtained in this research are comparable with similar studies obtained in several Latin American countries in low risk population.

Keywords: Chlamydia trachomatis, cryptic plasmid, OmpA, PCR.

Introducción

La infección por Chlamydia trachomatis es la infección bacteriana de transmisión sexual más frecuente en el mundo. Aproximadamente 105.7 millones de casos son reportados cada año a nivel mundial, de los cuales 26.4 millones pertenecen a la región de las Américas.¹

Esta enfermedad afecta tanto a hombres como a mujeres, es asintomática entre el 70% a 90% de mujeres y entre el 30% a 40% de hombres. Las mujeres desarrollan muchas afecciones como: cervicitis, anexitis, abscesos pélvicos, enfermedad pélvica inflamatoria (EPI), embarazo ectópico e infertilidad. Esta infección es la responsable, aproximadamente, del 75% de los casos de infertilidad por factor tubárico, cuando no es detectada a tiempo².

En mujeres embarazadas infectadas con Chlamydia trachomatis podrían padecer problemas de aborto, restricción del crecimiento intrauterino, ruptura prematura de membranas, parto pretérmino, endometritis puerperal, conjuntivitis y neumonía en el recién nacido.³⁻⁶

La Clamidia es una enfermedad silente. Existen varios métodos para detectar la infección como: cultivos, detección de antígenos, de anticuerpos séricos, análisis de sonda genética amplificada, reacción en cadena de la polimerasa y reacción en cadena de la ligasa. Las muestras biológicas que se utilizan para estos análisis son uretrales, cervicales y orina.⁷⁻¹¹

En Ecuador son escasos los estudios acerca de esta infección. Trabajos como el de Narváez y

colaboradores (1989) determinaron prevalencia de *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* en tres grupos de mujeres, según su comportamiento sexual. Por otra parte, Medina y colaboradores (2009) identificaron infección por *Chlamydia trachomatis* en mujeres gestantes con riesgo de embarazo pretérmino. Mientras que Ortiz y Bazante (2010) determinaron la prevalencia de *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Streptococcus agalactiae* en pacientes gestantes del área urbana de la ciudad de Ibarra. Estos datos revelan la necesidad de realizar investigaciones sobre la enfermedad en vista de su constante crecimiento en la última década y el inicio temprano de una vida sexualmente activa.¹²⁻¹⁴

En el país, pese a la importancia de la enfermedad, los estudios realizados se enfocaron específicamente en mujeres embarazadas o trabajadoras sexuales, lo que determinó que exista un sesgo en las investigaciones. Por ello, esta investigación buscó ampliar los datos existentes con la toma de muestras biológicas de mujeres, sin restricción de su comportamiento sexual, situación económica o embarazo.

Materiales y Métodos

Población de Estudio

Las mujeres entre 18 y 45 años que participaron en el estudio son sexualmente activas, no se aceptaron muestras de mujeres que se encuentren con su periodo menstrual o que estén embarazadas. Se informó a las pacientes interesadas en participar, voluntariamente en el estudio, sobre la manera adecuada de recolectar en la mañana la primera muestra de orina sin previo aseo vaginal. Usar un frasco estéril de boca ancha con su código de identificación y se entregar al laboratorio.

Las muestras se receptaron en tres puntos: el Servicio de Ginecología de medicina de personal, consulta externa del Servicio de Laboratorio Clínico y el Laboratorio de Biología Molecular.

Detección de *Chlamydia trachomatis*

Todas las muestras de orina se mantuvieron a 4°C por un período máximo de siete días antes de realizar la extracción de material genético. El kit comercial empleado fue Amplicor® CT/NG Specimen Preparation. Finalmente, la amplificación del plásmido críptico y el gen *OmpA* se realizó con el kit Cobas® TaqMan CT Test, V2.0. En el equipo Cobas TaqMan 48. En particular la sensibilidad y especificidad del kit Cobas® TaqMan CT Test, V2.0 son del 95,7% y 99,8%, respectivamente.

Análisis Estadístico

Los resultados obtenidos se analizaron con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 22.0 (SPSS Statistics, 2013) y se realizó el cálculo de frecuencias, medias y porcentajes.

Resultados

La mayoría de la población que fue analizada estuvo en el rango entre los 25 y los 44 años de edad (176/200, 88%), con una media de 33 años. Del total de las pacientes de la muestra se observó que la mayoría inició su vida sexual entre los 18 y 20 años (94/200, 47%) y que tuvieron entre uno y tres compañeros sexuales (166/200, 83%). Es importante recalcar que 178 de las 200 pacientes (89%) manifestaron no haber presentado ninguna enfermedad de transmisión sexual.

Con respecto al uso de métodos anticonceptivos se observó que (97/200) mujeres osea el 48.5% de las encuestadas no usaron ningún método, las 103 pacientes restantes utilizaron algún método y solo 22 osea (21.4%) eligieron como forma de control los preservativos. En cuanto a los criterios gineco-obstétricos analizados se observó que 140 pacientes tuvieron al menos una gesta, 62 sufrieron abortos espontáneos o inducidos y 30 declararon haber sido diagnosticadas de infertilidad **Tabla 1**.

Tabla 1. Factores sociodemográficos de las mujeres que participaron en el estudio.

Variables	N	%
Edad		
< 25	16	8
25 y 44	176	88
> 44	8	4
Edad de inicio de la vida sexual		
< 18	45	22,5
18 a 20	94	47
> 20	61	30,5
Número de parejas sexuales		
1 a 3	166	83
> 3	34	17
Enfermedades de transmisión sexual		
Si	22	11
No	178	89
Gestas		
0	60	30
1 o más	140	70
Partos		
0	121	60,5
1 o más	79	39,5
Abortos		
0	138	69
1 a más	62	31
Método anticonceptivo utilizado		
Preservativo	22	11

Variables	N	%
Otros	81	40,5
Ninguno	97	48,5
Conocimiento de la enfermedad		
Si	71	35,5
No	129	64,5
Infertilidad		
Si	30	15
No	170	85

De la muestra investigada, únicamente 3 (1.5%) presentaron infección por *C. trachomatis*. Estas pacientes tuvieron 2 y 3 compañeros sexuales hasta el momento de realizar el estudio y ninguna de ellas fue previamente diagnosticada con una infección de transmisión sexual (ITS) diferente a la Clamidia.

Dos de ellas nunca se embarazaron ni tuvieron abortos. Una de las pacientes infectadas mencionó conocer acerca de esta patología, pero ninguna utilizó métodos anticonceptivos de barrera.

Discusión

Los resultados obtenidos en la presente investigación son comparables con los de estudios similares realizados en Latinoamérica, con grupos de bajo riesgo. De acuerdo con la investigación que realizó en el 2002 por Bartolomeo et al., en Argentina se encontró una prevalencia de clamidiasis correspondiente a 1.76%¹⁵. Otro estudio de Molano et al., en el 2003, mostró una prevalencia del 5%¹⁶. Adicionalmente, 2006 Melida et al. encontró una prevalencia de *C. trachomatis* correspondiente al 2.86% y 7.78% en muestras de orina de mujeres jóvenes con y sin leucorrea respectivamente¹⁷. En Cuba en el 2006, el grupo de Frontela descubrió una frecuencia de 1.9% en mujeres sexualmente activas de edades correspondientes entre 15 a 49 años que asistieron a la consulta de ginecología¹⁸. En Chile en el 2008 Martínez et al. analizó un grupo de 403 mujeres sexualmente activas y encontraron una prevalencia de 4.7%¹⁹.

En Ecuador no existen datos en grupos de bajo riesgo; sin embargo, existe información en otros grupos, como lo reportado por Narváez et al en 1989, que analizó tres grupos de mujeres: trabajadoras sexuales, mujeres con numerosas parejas sexuales y embarazadas y halló una prevalencia de 53.4%, 34.5% y 1.6 respectivamente¹². Por otra parte, Ortiz y Bazante analizaron la prevalencia de *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Streptococcus agalactiae*, en pacientes gestantes del área urbana de la ciudad de Ibarra, en 2008, encontrando una prevalencia de 23.02%¹³. Mientras que Medina et al., trabajó con un grupo de mujeres gestantes con riesgo de embarazo pretérmino de Guayaquil y Quito en el 2009 y la prevalencia en este grupo fue de 8.2% (2009)¹⁴. Estos datos no son comparables con la presente investigación debido a los grupos que se analizan.

En la literatura se señala una fuerte correlación entre el número de parejas sexuales y el inicio temprano

de una vida sexual activa, con el riesgo de adquirir la infección producida por *C. trachomatis*²⁰⁻²².

No obstante, en este estudio, las pacientes positivas, no tuvieron la relación antes mencionada, esto se debe a que el número de casos positivos fue bajo.

Se pudo notar que de las tres pacientes positivas, dos de ellas no utilizaron ningún método anticonceptivo y la otra paciente utilizó un método que no era de barrera, lo que pone de manifiesto que las tres mujeres infectadas no utilizaron métodos de anticoncepción que las protegiera de enfermedades de transmisión sexual, a pesar que una de ellas afirmó conocer acerca de la enfermedad.

Los métodos de diagnóstico no moleculares de *C. trachomatis* existentes en el mercado, tales como cultivos, detección de antígenos y detección de anticuerpos séricos poseen una sensibilidad entre 70-85%, mientras que las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos por utilizar como blanco de amplificación secuencias específicas de la bacteria permite su identificación en tiempo relativamente corto con una sensibilidad correspondiente al 90-95%²³.

Con relación al diagnóstico en el laboratorio de las infecciones de transmisión sexual, el informe emitido por la OMS en el año 2014 señala a las técnicas moleculares para detección de *C. trachomatis* como las que tienen mejor sensibilidad y una alta especificidad que, además, disminuyen la necesidad de condiciones de transporte y conservación estricta, suprimen el análisis subjetivo y sus ensayos son recomendados por el CDC tanto para diagnóstico como para cribado de infecciones por *C. trachomatis*²⁵.

Conclusiones

La frecuencia de infección por *Chlamydia trachomatis* en mujeres en edad fértil (18-45 años), que asistieron a los Servicio de Consulta Externa del Laboratorio Clínico y Ginecología de medicina de personal del Hospital Carlos Andrade Marín, utilizando PCR en tiempo real, fue del 1.5%.

Se detectó cualitativamente ADN de *C. trachomatis* en muestras de orina y se utilizó el plásmido críptico y la secuencia OmpA como dianas de la amplificación.

Dentro de las pruebas de laboratorio para la detección de *C. trachomatis*, la PCR en tiempo real ofrece ventajas comparativas que favorecen el tiempo de respuesta y la sensibilidad/especificidad diagnóstica. Por tanto en caso de una sospecha clínica de la enfermedad, este tipo de técnicas es una buena opción.

Es importante el desarrollo de nuevos estudios relacionados a la infección por *Chlamydia trachomatis* en grupos de bajo riesgo, lo que permitirá mejorar el registro estadístico de esta infección.

Referencias

1. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections-2008.WHO2012. http://apps.who.int/iris/bitstream_eng.pdf
2. (Ramon, 2013) et al. Frecuencia de la infección por *Chlamydia trachomatis* en un grupo de mujeres de la Región de la Araucanía, Chile – 2013
3. Marrazzo JM, Stamm E. New approaches to the diagnosis, treatment and prevention of chlamydial infection. *Curr Clin Top Infect Dis* 1998; 8:37-59
4. The John Hopkins Study of Cervicitis and Adverse Pregnancy Outcome. Association of *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma hominis* with intrauterine growth retardation and preterm delivery. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 1247-57
5. Ismail MA, Pridjian G, Hibbard JU, Harth C, Moawad AA. Significance of positive cervical cultures for *Chlamydia trachomatis* in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Perinatol* 1992; 9:368-70
6. Nyari T, Deak J, Nagy E, Vereb I, Kovacs L, Meszaros G, et al. Epidemiological study of *Chlamydia trachomatis* infection in pregnant women in Hungary. *Sex Transm Infect* 1998; 74:213-5
7. Black CM. Current methods of laboratory diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infection. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10:160-84
8. Crotchfelt KA, Pare B, Gaydos C, Quinn TC. Detection of *Chlamydia trachomatis* by the Gen-Probe AMPLIFIED *Chlamydia Trachomatis* Assay (AMP CT) in urine specimens from men and women and endocervical specimens from women. *J Clin Microbiol* 1998; 36:391-4
9. Van Doornum GJ, Buimer M, Prints M, Henquet CJM, Coutinho RA, Plier PK, et al. Detection of *Chlamydia trachomatis* infections in urine samples from men and women by ligase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1995; 33:2042-7
10. Cribb P, Scapini JP, Serra E. One tube nested polymerase chain reaction for detection of *Chlamydia trachomatis*. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002; 97:897-900
11. Domeika M, Bassri M, Mardh PA. Diagnosis of genital *Chlamydial trachomatis* infections in asymptomatic males by testing urine by PCR. *J Clin Microbiol* 1994; 32:2350.
12. Prevalence of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in 3 groups of Ecuadorian women with different sexual behaviors-1989. *Bol Oficina Sanit Panam* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2532897>
13. Molecular identification of endocervical *Chlamydia trachomatis* infection among gestations at risk for preterm birth in Ecuador- 2009. *Arch Gynecol Obstet*
14. Prevalencia de *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Streptococcus agalactiae*, en pacientes gestantes del área urbana de la ciudad de Ibarra, año 2008. Ortiz & Bazante
15. Prevalencia de microorganismos asociados a secreción genital femenina, Argentina 2002. *Rev Saude Pública*.
16. Prevalence and determinants of *Chlamydia trachomatis* infections in women from Bogota, Colombia 2003. *Sex Transm Infect* 2003; 79:474-478
17. Prevalencia de *Chlamydia Trachomatis* detectada por reacción en cadena de la polimerasa en un grupo de mujeres jóvenes sintomáticas y asintomáticas en Bogotá, Colombia 2006. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* Vol. 57 No. 3 - 2006 - (171-181)
18. Infección por *Chlamydia trachomatis* en mujeres cubanas en edad reproductiva 2006. *Rev Cubana Endocrinol* 2006; 17(2)
19. Prevalencia de infección cervical por *Chlamydia trachomatis* en mujeres de la Región Metropolitana 2008. *Rev Méd Chile* 2008; 136: 1294-1300
20. Incidence of *Chlamydia trachomatis* and other potential pathogens in neonatal conjunctivitis. *Int J Infect Dis*. 2001; 5: 139-43.13
21. Infecciones asintomáticas por *Chlamydia trachomatis*: un problema controlable en la población adolescente. *Rev Panam Infectol*. 2008; 10:8-12
22. Factores de riesgo asociados a la infección vaginal por *Chlamydia trachomatis*. *Medisan*. 2012; 16:686-93.
23. Comparación del cultivo celular de HeLa y HEp-2: Perspectivas de estudios con *Chlamydia trachomatis*; Laura Camila Carrera Páez et al; *NOVA*. 2015; 12 (21):17-29
24. Manual para Diagnóstico In Vitro (Roche, 2001)
25. Diagnóstico de laboratorio de las infecciones de transmisión sexual, incluida la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana; Organización Mundial de la Salud, 2014; 57-76

Validación del score SOFA en pacientes con sepsis en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Teodoro Maldonado Carbo 2016 – 2017

-
- Dr. Jorge E. Banegas Miranda, Servicio - UCI IIES Ceibos
 - Dr. Xavier A. Obando Pazmiño, Servicio de Coloproctología – IESS HCAM
 - Dra. Gabriela F. Cabezas Herrera, Dermatóloga, Hospital General Santo Domingo
 - Dr. Felipe Alarcón J. Servicio de Coloproctología - IESS HCAM
 - Dra. Arlene L. Chancay Andrade, Residente Medicina Interna, Clínica San Francisco, Guayaquil-Ecuador
-

Resumen

Introducción: La sepsis es un problema de salud pública. A nivel mundial se estima que anualmente se presentan 31,5 millones de casos nuevos, lo que significa un incremento de costos de los sistemas de salud y una alta mortalidad de estos pacientes en las Unidades de Cuidados Intensivos-UCI. Existen algunas escalas y métodos para describir la gravedad de la enfermedad y predecir el resultado de la atención en pacientes en estado crítico como SOFA. El objetivo del presente estudio es evaluar el rendimiento de la puntuación del score de SOFA, en tres tiempos: al inicio del ingreso a UCI, a las 48 horas y 96 horas para la predicción de la mortalidad en pacientes críticos con sepsis en un hospital docente.

Materiales y Métodos: Se realizó una serie de casos en pacientes de UCI de un hospital de tercer nivel de la ciudad de Guayaquil. Se evaluó la escala SOFA y se obtuvo curva ROC.

Resultados: El estudio incluyó 100 pacientes, la media de edad de la serie fue de 65,25 años, la mortalidad fue del 56 % y la estancia media fue 21,16 días. La curva COR SOFA y mortalidad con área bajo la curva SOFA ingreso: 0,62; SOFA a las 48 horas: 0,74 y SOFA a las 96 horas: 0,79. El valor predictivo positivo fue de 81.8% [IC 95%: 68.0 - 90.5].

Discusión: La escala SOFA es una herramienta pronóstica de mortalidad en sepsis que fue validada en varios estudios; sin embargo, en nuestra serie de casos se determinó que la sensibilidad y especificidad no fue concluyente. Encontramos que el SOFA a las 96 horas tiene una mejor.

Palabras Clave: Sepsis, Cuidados Críticos, Pronóstico, Choque Séptico.

Abstract

Introduction: Sepsis is a public health issue. Worldwide, it is estimated that 31.5 million new cases occur annually, which means an increase in the cost of health systems and a high mortality of these patients in the Intensive Care Units-ICU. There are some scales and methods to describe the severity of the disease that can predict the result of medical care for patients in critical condition like the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score. Several studies indicate and support its use as a predictor of death within 30 days. The objective of this study to assess the performance of the SOFA score in a teaching hospital, in three instances: at admission to the ICU, and after 48 and 96 hours, in order to predict mortality in critical care patients with the diagnosis of septicemia in a teaching hospital.

Methods: Cases series with ICU patients at a tertiary hospital from Guayaquil city. SOFA score was assessed and ROC curves obtained.

Results: The study included 100 patients, the median age of the group was 65.3 years; the death rate was 56% and the median hospital stay was 21.2 days. In the COR-SOFA curve, the death rate corresponds to the area below the SOFA curve. On admission, the SOFA score was: 0.62, then after 48 and 96 hours, the SOFA score was 0.74 and 0.79, respectively. The positive predictive value was 81.8% [IC 95 %: 68.0 - 90.5].

Discussion: The SOFA score is a predictive tool for mortality in sepsis that has been validated in several studies, however, in our case series we determined that sensitivity and specificity was not conclusive. We find that SOFA score at 96 hours has a better sensitivity and specificity than earlier measurements.

Keywords: Sepsis, Critical Care, Prognosis, Shock septic.

Introducción

La sepsis es un problema de salud pública, sobre todo en países en vías de desarrollo.¹ A nivel mundial se estima que anualmente hay 31,5 millones de nuevos casos lo que representa un aumento en los costos de los sistemas de salud de \$23.7 billones de dólares anuales en promedio. Además se incrementa directamente la morbimortalidad, misma que depende de los daños en los órganos, pudiendo ser del 17 % para la sepsis y 26 % para la sepsis severa.^{2,3}

En el 2016, la Sociedad Europea de Medicina Intensiva (ESICM) y la Sociedad de la Medicina de Cuidados Críticos (SCCM) publicó nuevas definiciones de consenso (Sepsis-3) y definieron a la sepsis como “disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una disregulación en la respuesta del huésped a la infección” y elimina los criterios SIRS de la definición; Sepsis-3 Task Force combinó la nueva definición como infección incorporada con el aumento en 2 o más puntos en la Evaluación Secuencial de la Falla de Órganos (SOFA), el shock séptico se define como la hipotensión inducida por sepsis que requiere el uso de vasopresores y un aumento del nivel de lactato en ausencia de hipovolemia.⁴

Existen algunas escalas y métodos para describir la gravedad de la enfermedad y predecir el resultado de la atención en pacientes en estado crítico como: APACHE II, SAP y SOFA. Su uso y manejo pueden tener un impacto significativo en la gestión de recursos financieros y profesionales, así como controlar la respuesta clínica a las intervenciones terapéuticas, evaluando así la calidad en la asistencia sanitaria, haciendo un punto de referencia interinstitucional.⁹ Existen varios estudios que indican y respaldan el uso del SOFA como predictor de muerte a los 30 días.^{5,6}

Las recomendaciones de expertos apoyan el uso del SOFA, en algunos estudios se indica que tiene una sensibilidad del 75 % y especificidad del 63.23%.⁶

El objetivo del presente estudio fue evaluar el rendimiento de la puntuación del score SOFA para predecir mortalidad en pacientes críticos con sepsis en un hospital docente.

Materiales y Métodos

El presente estudio contiene una serie de casos de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Dr. Teodoro Maldonado de la ciudad de Guayaquil-Ecuador, en el periodo comprendido entre febrero 2016 y febrero 2017.

Criterios de inclusión: pacientes mayores de 16 años de edad diagnosticados de sepsis y una estancia superior a 96 horas. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 22. Las variables cualitativas se expresaron como proporciones y las cuantitativas con medidas de tendencia central y de dispersión. Un valor de $p < 0.05$ fue aceptado como significativo.

Resultados

Se estudió 100 pacientes con diagnóstico de sepsis que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo. La mortalidad fue del 56 % y la estancia media fue de 21,2 días. Las variables demográficas se presentan en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Características de la población estudiada

Variables	N	
Población	100	
Edad, media (DS)	65,3 (18,1)	
Hombres	49	
Mujeres	51	
Mortalidad		
Fallecidos	56	
No fallecidos	44	
Edad		
20 a 39 años	9	
40 a 59 años	8	
60 a 79 años	33	
80 a 99 años	50	
Comorbilidades		
	1	24
	≥ 2	62
	No	14
Foco de la sepsis		
Digestivo	34	34
Urinario	19	19
Respiratorio	32	32
Partes blandas	15	15

Fuente: Base de datos
Elaboración: autores.

Respecto a la puntuación SOFA, el valor promedio inicial del mismo fue de 7,1 ($\pm 3,6$); a las 48 horas fue de 7,6 ($\pm 4,23$); y, a las 96 horas 7,1 ($\pm 4,53$).

Se calculó la sensibilidad y especificidad del SOFA como predictor de mortalidad medido en pacientes con sepsis al ingreso a la unidad de cuidados críticos, a las 48 horas y a las 96 horas posteriores al ingreso.

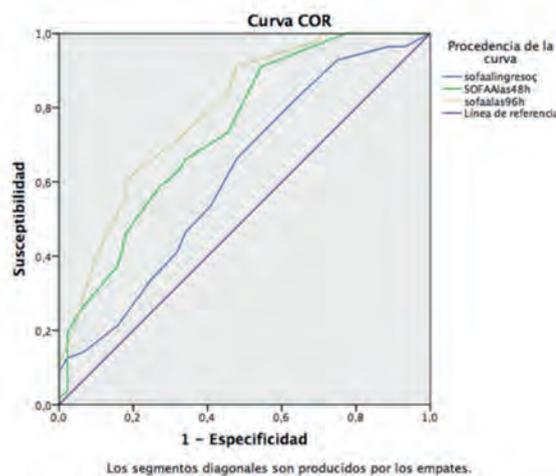
Tabla 2.

Tabla 2. Resultados de las mediciones SOFA.

SOFA (IC 95%)	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Precisión	RV
Al ingreso	47.6% (35,8-59,7)	62.2% (46,1-75,9)	68.2% (53,4-80)	41.1% (29,2-54,1)	53% (43,3-62,5)	1,3 (1,0-1,6)
48 horas	58,2% (45,0,-70,3)	73,3% (58,9-84,0)	72,7% (58,2-83,7)	58,9% (45,9-70,8)	65,0% (55,3-73,6)	2,2 (1,8-2,7)
96 horas	59,0% (46,5,-70,5)	79,5% (64,5-89,2)	81,8% (68,0-90,5)	55,4% (42,4-67,6)	67% (57,3-75,4)	2,9 (2,2-3,8)

Fuente: Base de datos
Elaboración: autores

El score SOFA medido a las 96 horas aparece como el de mejor valor predictivo de mortalidad comparado con las mediciones al ingreso y luego de 48 horas posteriores a la admisión a la UCI. El SOFA a las 96 horas aumentó en 2.9 veces la probabilidad de predecir la muerte de los pacientes. **Figura 1, Tabla 3.**

Figura 1. Curva COR del SOFA como predictor de mortalidad.**Tabla 3.** SOFA, área bajo la curva

SOFA:	Área	DE	p	IC 95%	
				Límite Inferior	Límite Superior
Ingreso	0,61	0,05	0,04	[0,5	0,72]
48 horas	0,73	0,05	0	[0,64	0,83]
96 horas	0,79	0,04	0	[0,7	0,87]

Fuente: Base de datos
Elaboración: autores

Discusión

La variable (o variables) de resultado de contraste: SOFA al ingreso, SOFA a las 48h, SOFA a las 96h tuvo al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Los datos estadísticos pueden estar sesgados. Es evidente que la medición del SOFA a las 96 horas mejoró su capacidad predictiva, probablemente debido a que con el transcurso del tiempo se incrementa la disfunción multiorgánica y la probabilidad de muerte.

El SOFA permite monitorear la disfunción orgánica como un proceso continuo y temporal con lo que se podría comprender de mejor manera la enfermedad de base y medir la disfunción de órganos individuales, lo que justificaría el uso de la evaluación diaria.^{7,8}

Es un instrumento que identifica los pacientes con pronóstico desfavorable, permitiendo revalorar secuencialmente las complicaciones y la necesidad de cambios en el tratamiento.⁹ Aunque Anami et al. se refiere a que la escala SOFA se correlaciona con la mortalidad, esta puntuación no debe aplicarse para predecir el pronóstico individual del paciente, sino para describir la gravedad de la enfermedad en grupos de pacientes.¹⁰ Hewett et al. indica que la puntuación SOFA tiene un uso limitado como indicador del resultado negativo del paciente, pero es más fuerte como indicador de los resultados positivos del paciente, a pesar de que el fracaso orgánico está bien correlacionado con la mortalidad.

Los resultados del presente estudio demostraron que las puntuaciones SOFA tuvieron una regular predicción de mortalidad al mes en los pacientes ingresados en la UCI con diagnóstico de sepsis; sin embargo, el mejor momento de la medición fue el de las 96 horas, por su mayor sensibilidad (59.0 %) y especificidad (79.5%), datos que contrastan con el estudio de Kristaq et al., quienes calificaron al SOFA como un indicador fiable para discriminar a los supervivientes de los no sobrevivientes. Además, el estudio de Jones et al. señala que la precisión de la puntuación de SOFA en pacientes con sepsis para predecir mortalidad hospitalaria fue de 0,75 al ingreso y de 0,84 después de las siguientes 72 h.

Esto confirma la importancia del uso de la puntuación SOFA en cada paciente hospitalizado en la UCI con el fin de identificar la disfunción precoz del órgano, siendo el punto crítico en el que los pacientes presentan el mayor grado de disfunción orgánica y la

respuesta del paciente a estrategias terapéuticas. La tendencia de puntaje base para determinar correlación con mortalidad fue un puntaje de 7 que se asemeja a los resultados expuestos por Acharya et al.

En relación al área bajo el ROC, el análisis demostró una relación concordante entre la puntuación SOFA, el tiempo de su evaluación y la mortalidad.

Mahjobipoor et al., propuso utilizar el sistema SOFA en la UCI para la predicción de mortalidad y demostró una correlación significativa entre la puntuación de SOFA en varios momentos y la tasa de mortalidad. Concluyó que SOFA es una herramienta adecuada para predecir la duración de la estancia y la mortalidad de los pacientes de la UCI. Estos investigadores indicaron que la puntuación SOFA podría ser una herramienta eficaz para clasificar la gravedad de las morbilidades y predecir la mortalidad a 30 días en pacientes con trasplante de corazón¹⁸. Anami et al. demostró que cuando la puntuación SOFA es más alta, la mortalidad aumenta. El área

bajo la curva se reportó en 0,82 en este estudio. Los investigadores encontraron que el uso de la puntuación SOFA en pacientes críticos predecía la gravedad de la insuficiencia orgánica.¹⁹

Aunque el score SOFA se correlaciona estrechamente con la mortalidad se necesitan más estudios para poder definir si constituye un instrumento predictor del pronóstico individual o de la severidad de la patología de cada paciente.

Contribución de los autores

Dr. Jorge Banegas y Dra. Arlene Chancay realizaron la toma de la muestra y elaboración de base de datos. Dr. Xavier Obando y Dra. Gabriela Cabezas procesamiento de datos y análisis de los resultados. Dr. Xavier Obando, Dr. Felipe Alarcón y Dra. Gabriela Cabezas realizaron la elaboración del artículo científico.

Referencias

1. Cerro L, Valencia J, Calle P, León A, Jaimes F. Validación de las escalas de APACHE II y SOFA en 2 cohortes de pacientes con sospecha de infección y sepsis, no ingresados en unidades de cuidados críticos. *Rev Esp Anestesiología y Reanimación* [Internet]. 2014;61(3):125–32. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-anestesiologia-reanimacion-344-articulo-validacion-las-escalas-apache-ii-S0034935613003344>
2. Kristaq M, Ylber E, Gjergji A. Epidemiology and outcome analysis of sepsis and organ dysfunction / failure after burns. *Burns* [Internet]. 2017;1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2017.02.017>
3. Gibbons MD. Historical Review and Current Controversies in Sepsis Diagnosis and Management. *Hosp Med Clin* [Internet]. 2017;6(3):307–15. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211594317300084>
4. Rhee C, Klompas M. New Sepsis and Septic Shock Definitions Clinical Implications and Controversies. *Infect Dis Clin NA* [Internet]. 2017;1–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2017.05.001>
5. Hu H, Du X, He Y, Yu C. Application of SOFA score as a predict tool for mortality of delayed admission to ICU on patients with acute respiratory failure. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2017;5–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2017.02.034>
6. Safari S, Shojaee M, Rahmati F, Barartloo A, Hahshemi B, Forouzanfar MM et al. Accuracy of SOFA score in prediction of 30-day outcome of critically ill patients. *Turkish J Emerg Med* [Internet]. 2016 [cited 2017 Jun 17];146–50. Available from: http://ac.els-cdn.com/S2452247316301182/1-s2.0-S2452247316301182-main.pdf?_tid=e8c53f82-53b2-11e7-a995-00000aab0f27&acdnat=1497741533_96bbeb1a6ed71234cf95711e8b8293c
7. Amaral K, Andrade A, Moreira F, Artigas R, Cantraine A, Vincent F et al. Use of the Sequential Organ Failure Assessment score as a severity score. *Intensive Care Med* [Internet]. 2005;31(2):243–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15668764>
8. Rocco J, Soares M, Cariello P, Dantas J, Gadelha D, Fontes F et al. EDITORIAL 151 Por Que Necessitamos de Outros Indicadores de Resposta Inflamatória na UTI? *Rev Bras Ter Intensiva* [Internet]. 2005;17:165–70. Available from: http://www.rbti.org.br/content/imagebank/pdf/antigos/rbti_vol17_03.pdf
9. Raith EP, Udy AA, Bailey M, Mcgloughlin S, Fracp B, Macisaac C, et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. 2017;317(3):290–300.
10. Anami EHT, Grion CMC, Cardoso LTQ, Kauss IAM, Thomazini MC, Zampa HB, et al. Serial evaluation of SOFA score in a Brazilian teaching hospital. *Intensive Crit Care Nurs* [Internet]. 2010;26(2):75–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iccn.2009.10.005>

Impacto en las características morfológicas del músculo esquelético de los peces criados en granja

Colaboración: Shilo Elena.

Universidad Estatal de Agricultura, llamada antes: V Gorin, Región de Belgorod, Russia.
E-mail: shi-e@yandex.ru

Resumen

Introducción: El pescado es una fuente completa de proteínas de fácil digestión. Su aceite, vitaminas y minerales proporcionan un funcionamiento normal a todos los sistemas básicos del organismo. Estudiar las características del crecimiento postnatal del músculo esquelético del pez permite formular propuestas basadas en evidencias para la producción de carne de pescado de buena calidad.

Material y Métodos: Estudio prospectivo de más de 300 especies de peces bajo principios análogos: edad joven de 20 a 500 días, de 860 días y con 2 a 3 años bajo crianza con tecnología de granja. El complejo metodológico incluyó morfometría, disección anatómica, métodos de preparación histológica, microscopio electrónico (Quanta 200 3D) y procesador estadístico.

Resultados: Las condiciones tecnológicas y la conducta alimentaria garantizan el crecimiento del pez tipo pequeño (fingerlings). Según los registros del estudio, el incremento del peso del cuerpo de los peces carpa entre 15 y 135 días, fitoplankton para carpas plateadas sobre 190 y 301 veces, fitovororous para carpa herbívora, 128 a 302 veces.

Discusión: El crecimiento vigoroso hiperplásico en el período inicial de la ontogénesis influye en el crecimiento posterior de los animales adultos. La dinámica estacional de las características morfométricas de las fibras musculares está influida por la intensidad de los procesos metabólicos del organismo.

Palabras clave: Acuicultura, Carpa, Anatomía animal, Peces de agua dulce, Alimentación humana.

Abstract

Introduction: Fish as a food product is a source of complete, easily digested proteins, fish oil, vitamins, minerals which provide normal operation of all basic systems in the organism. Studying the general and specific characteristics of postnatal growth of fish skeletal muscles allow us to formulate evidence-based approach to the production of good quality fish.

Methods: Prospective study of more than 300 species under analogue principles: : juveniles aged from 20 till 500 days, species aged 860 days at two- and three years farming technology. Complex methodological approach including morphometrics, anatomic dissection, histological set up methods with electronic scanning microscopy (Quanta 200 3D) was used. Statistical data processing was performed.

Results: Technological conditions and feeding behaviour guarantee the intensity of fingerlings growth. According to our records carp increases body weight up to from 50 (at 3 year technology) to 411 times (at 2 year technology) between 15 and 135 days; phytoplankton silver carp up to 190-301 times, phytovororous grass carp up to 128-302 times respectively.

Discussion: Vigorous hyperplastic growth of carps at early stages of postnatal ontogenesis influences on further growth of mature animals. Seasonal dynamics of morphometric characteristics of muscular fibers is determined by intensity of metabolic processes proceeding in organism.

Key words: Aquaculture, Carpa Fish, Animal anatomy, Freshwater fish, Human nutrition.

Introducción

El pescado como producto alimenticio es una fuente completa de proteínas de fácil digestión. Su aceite, vitaminas y minerales proporcionan un funcionamiento normal a todos los sistemas básicos del organismo. Estudios bioquímicos y morfo-fisiológicos sobre el músculo esquelético del pescado demuestran que este contiene más minerales totales que la carne de los animales homeotérmicos. Con referencia al trabajo experimental y al desarrollo de la acuicultura se descubrió que el pescado tiene una fenomenal flexibilidad de crecimiento comparado con los animales homeotérmicos vertebrados.

El aspecto ambiental que influencia sobre su estructura externa, la tasa de crecimiento, el balance entre las partes particulares de su cuerpo, pueden cambiar (Davison, Goldspink, 1977; Gill Weatherley, 1988). Se observa una definida estacionalidad, restricción y depresión del crecimiento del pez durante la carencia de suministro de alimento cuando el potencial de crecimiento no es completado. (Dgebadze, 1979; Ozerjuk, 1989; Smirnov, 1989; Panov, 1987; Rilina, 1995). El desarrollo del esqueleto del pez depende muy fuertemente de las condiciones ambientales en las que se desarrolla, lo que determina la velocidad de la miogénesis, la composición subcelular de los organelos, la cantidad y la tasa de distribución de las fibras musculares (Verigin 1970; Zhukinskiy, 1986; Novikov, 2000; Detlaff, 2001; Pavlov, 2007). El crecimiento del tejido muscular en el pescado se caracteriza por hiperplasia e hipertrofia de las fibras musculares (Zimmerman A.M., Lovery M.S., 1999). La hiperplasia es un incremento en la cantidad de fibras musculares (formación de nuevas fibras musculares) y el crecimiento de las fibras musculares existentes es la hipertrofia.

El esqueleto del pez está constituido por la cantidad de fibras musculares de la talla específica del pez hasta la pubertad y edad adulta. (Weatherley, Gill, Lobo, 1988; Kiessling, 1991; Zimmerman and Lowery, 1999; Johnston, 2000). Esto es lo que distingue a estos animales de los mamíferos cuya cantidad de fibras musculares está establecida a su nacimiento. (Goldspink, 1969; Stickland, 1983). El impacto de la prolongada deficiencia de comida y las bajas temperaturas durante el invierno sobre el crecimiento del músculo esquelético del pez debe ser, al menos, explorado.

Luego de analizar la bibliografía accesible se encontró que el impacto de los factores tecnológicos sobre la formación del tejido muscular fue estudiado pero no de manera suficiente, lo que motivó, precisamente, la presente investigación.

El estudio de las características generales y específicas del crecimiento postnatal del músculo esquelético del pez, permitirá formular propuestas basadas en evidencias para la producción de carne de pescado de buena calidad.

Materiales y Métodos

El estudio del crecimiento del músculo-esquelético en peces Cyprinids se realizó desde el 2013 hasta el 2015. Los sujetos de investigación fueron 3 clases de peces: carpa (*Cyprinus carpio* L; 1758) carpa herbívora (*Ctenopharingodon idella* Val., 1844), carpa plateada (*Hypophthalmichthys molitrix* Val., 1844). Todos ellos pertenecientes al género: Osteichthyes (peces con hueso), el grupo de Cypriniformes (cyprinids), la familia Cyprinidae (carps).

Para la investigación se seleccionaron las especies de peces bajo principios análogos: edad joven de 20 a 500 días, de 860 días y con 2 a 3 años bajo crianza con tecnología de granja. Se estudiaron más de 300 especies.

El complejo metodológico incluyó morfometría, disección anatómica, métodos de preparación histológica, microscopio electrónico (Quanta 200 3D) y procesador estadístico.

Resultados

En el estanque de cultivo los peces de 2 a 3 años fueron criados en clima moderado (Bagrov, 2014). Con idéntica conducta hidrológica, de modo que cualquiera puede encontrar cómodamente peces de 1000 a 1200g a la edad de 500 días (con 2 años de tecnología) u 860 días (con 3 años de tecnología). La intensidad de la tasa del crecimiento del pez es regulada por diferentes métodos (la masa original de la larva, el período medio de vida del pez, la densidad de peces (la cantidad de peces de cada especie por unidad de agua).

En estanques sincrónicos la media de peso del pez fue de 500 a 600 mg, el principal factor determinante de la tasa de crecimiento (30 a 40 días) fue la densidad original media del pez. Con el uso de 3 años de tecnología, el promedio fue de 150 mil especies y con 2 años de tecnología fue de 40 mil por hectárea de superficie de agua. La alta densidad del pez resulta de una rápida eliminación de la reserva natural de comida (zooplankton para peces carpa) y la tasa de inhibición de su crecimiento como consecuencia.

Las condiciones tecnológicas y la conducta alimentaria proporcionan la intensidad de crecimiento del tipo pequeño de pez (fingerlings). En particular de acuerdo a los récords alcanzados en el estudio como el incremento del peso del cuerpo de los peces carpa sobre los 50 g (con 3 años de tecnología) y sobre las 411 veces (con 2 años de tecnología), entre 15 y 135 días, fitoplankton para carpas plateadas sobre 190 y 301 veces, fitovoroso para carpa herbívora, 128 a 302 veces. Estos hallazgos hablan acerca del alto potencial de ajuste que tiene el organismo del pez en sus primeros años de vida y coincide con los datos de crecimiento compensatorio.

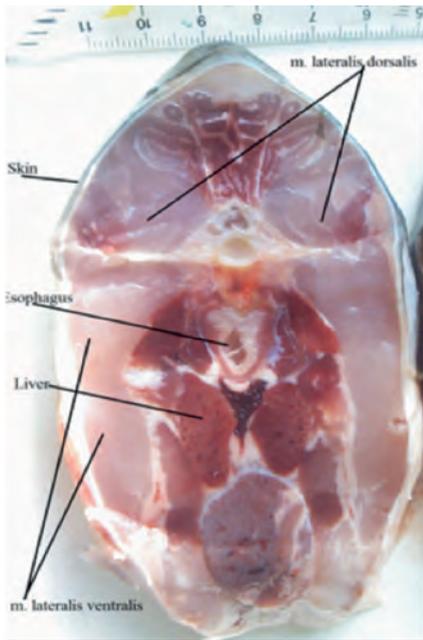


Figura 1. Corte coronal del tronco del pez: *Carpa Cyprinus* ($m=1200g$). (Foto: E. Shilo).

La tasa de crecimiento del músculo esquelético y el peso se definen asincrónicamente. El corte del cuerpo de los peces fue hecho a la distancia de 1-2mm del borde del cubrimiento de la branquia.

El peso de la carpa incrementa en 4,8 veces; la carpa plateada en 3,75 veces y la carpa herbívora en 3,11 veces. Similar a tres veces la tasa de crecimiento del segmento de corte del músculo esquelético en todas las clases estudiadas.

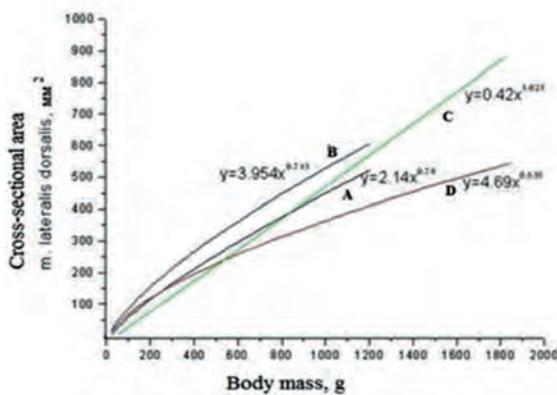


Figura 2. Relación entre el peso del cuerpo (g) y el área de corte (mm²) del músculo lateralis dorsalis del pez Cyprinid: A-*Carpa Cyprinus* (3 años de cultivo), B-*Carpa Cyprinus* (2 años de cultivo), C- *Hypophthalmichthys molitrix*, D- *Ctenopharyngodon idella*.

La tasa de crecimiento de la sección del área dorsal del músculo lateral (m lateralis dorsalis) en la carpa tipo pequeño (fingerlings) es mayor que la tasa de crecimiento del peso corporal en 2,8 veces, en la carpa plateada de 2,34 veces y en la carpa herbívora 4,5 veces. Luego de 2 años de observación se opone la tendencia: la tasa de crecimiento de peso es mayor que la tasa de crecimiento de la sección muscular en la carpa en 2,1 veces, en la carpa plateada 2,93 veces y en la carpa herbívora en 6,86 veces.

El crecimiento del músculo esquelético del pez cyprinid es la combinación del efecto de la formación de nuevas fibras musculares y el incremento morfométrico de las fibras ya existentes. Dependiendo de la técnica de cultivo en granja se descubrió que cómodamente ($m=1200$ g más menos 40 g) tiene asincronía en la formación de tejido muscular lo que repercute sobre el grado de desarrollo de los haces musculares, el tejido conectivo y el índice de variabilidad del diámetro de las fibras que determina la evaluación nutricional de la carne de pescado.

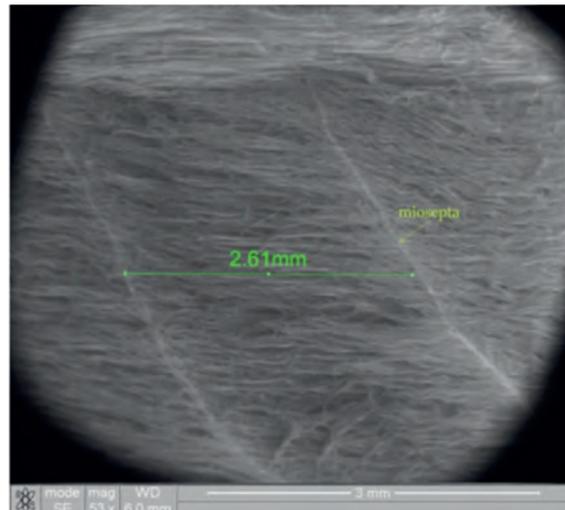


Figura 3. Fibras musculares blancas de la carpa herbívora ($m=180$ g) demostración de la longitud de las fibras musculares. (Foto: E. Shilo).

El diámetro muscular de las fibras en el músculo lateral dorsal (m. lateralis dorsalis) varía de cualquier forma entre 1 y 70 μ m. Con lo que se clasifican de la siguiente manera: 1-20 μ m, 21-40 μ m, 41-60 μ m.

Las fibras de la primera clase fueron catalogadas como hiperplásicas, las fibras de tercera clase fueron catalogadas como hipertróficas. El promedio del diámetro de las fibras musculares en la ontogénesis postnatal determina la proporción de las diferentes clases de fibras: I (1-20 μ m), II (21-40 μ m), III (41-60 μ m).

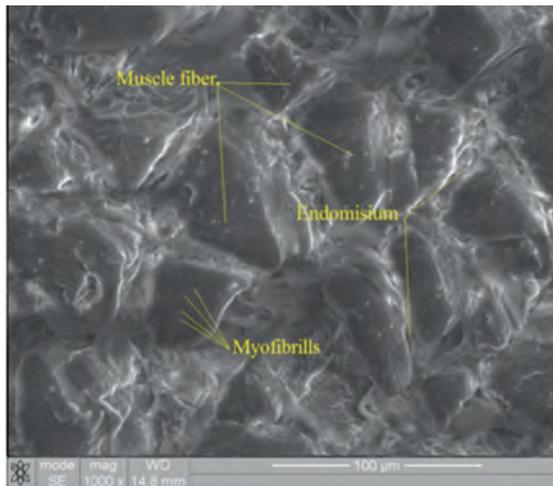


Figura 4. Fibras de músculo esquelético en la carpa ($m=1102$ g, edad 500 días y 2 años de tecnología). Corte de una sección. (Foto: E. Shilo).

El análisis comparativo en la distribución de las fibras musculares en los músculos del cyprinids muestra que el crecimiento muscular fue acompañado de un gradual intercambio de clases de fibras dentro de un período de 15 a 135 días. El crecimiento hiperplásico vigoroso de la carpa en etapas tempranas a la ontogénesis posnatal influencia el crecimiento posterior del animal maduro: la mayoría de las fibras musculares formadas en los peces pequeños (fingerlings) y el alto diámetro de aquellas que los pescados más rápidos pueden cómodamente alcanzar tendrán un peso de 1000g. La regularidad específica fue establecida en la distribución de las clases de fibras: los pescados pequeños (fingerlings) y los pescados de 2 años alcanzan un diámetro máximo de las fibras al final del otoño cuando el pez alcanza su máximo peso corporal. La dinámica de las estaciones climáticas en las características morfométricas de las fibras musculares está determinada por la intensidad del proceso metabólico en el organismo.

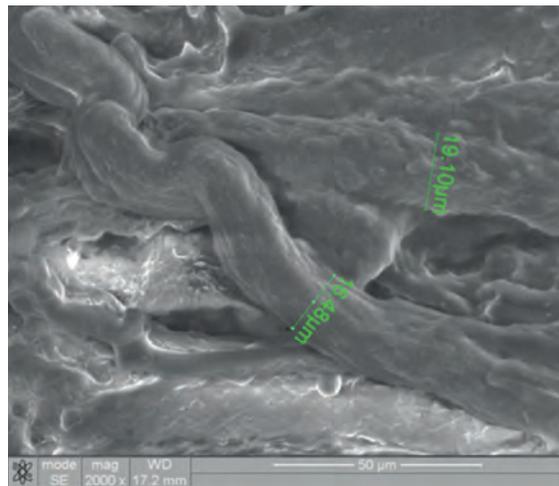


Figura 5. Fibras musculares rojas en la carpa plateada ($m=2362$ g., edad 860 días, 3 años de tecnología). Demostración del pequeño diámetro de sus fibras musculares. (Foto: E. Shilo).

Las fibras gruesas: 30-40 μ m en diámetro dominante en el pez cyprinid ($m=1000-1300$ g) a la edad de 2 años (500 días). Sin embargo, la proporción de las fibras pequeñas se incrementa a la edad de 3 años (860 días) lo cual habla de la naturaleza especial del tejido muscular del pez sobre los 3 años de crianza en condiciones de granja y determina la calidad comercial del pez.

Discusión

Escoger la tecnología apropiada de granja para la crianza de peces garantiza varios niveles de confort ambiental para la vida de la especie, lo que permite influenciar en el objetivo para el crecimiento, desarrollo y formación estructural del tejido muscular y cambiarlo de tal manera que aparezca atractivo y nutritivo, según la expectativa de los clientes.

Traducción

Versión original traducida del idioma ruso al inglés: PhD. Elena Shilo y Dra. María Ximena Romero. Traducción del idioma inglés al español: Dra. María Ximena Romero Rosero. (2017).

Referencias

1. Bagrov A.M. *Tekhnologiya prudovogo rybovodstva*. – Moscow: VNIRO, 2014. – 358 s
2. Verigin B.V. *Embriolo giya ryb i obshchaya teoriya individual'nogo razvitiya organizmov // Voprosy ikhtiologii*. – 1970. – T. 10, vyp. 2 (61). – S. 237-254
3. Dgebuadze Yu.Yu. *Morfologicheskie metody v populyatsionnykh issledovaniyakh ryb // Sostoyanie i perspektivy razvitiya morfologii*. – Moscow: Nauka, 1979. – S. 355-356
4. Detlaf T.A. *Temperaturno-vremennye zakonomernosti razvitiya poykilotermnykh zhivotnykh*. - Moscow: Nauka, 2001. – 211s

5. Zhukinskiy V.N. Vliyanie abioticheskikh faktorovna raznokachestvennost' i zhiznesposobnost' ryb vrannem ontogeneze / V.N. Zhukinskiy. – Moscow: Agropromizdat, 1986. – 243 s
6. Zamakhaev D.F. K voprosu o vliyaniy rosta pervykh let zhizni ryby na posleduyushchiy ee rost // Trudy VNIRO. – 1964. - T. L. – S. 109-141
7. Zolotova A.V, Panov V.P, Esavkin Y.E. Rost i anatomo-gistologicheskaya kharakteristika osevoy muskulatury afrikanskogo soma *Clarias gariepinus* (Burchell) // Izvestiya TSKhA. – 2015. – Vyp. 5. – S. 81– 92
8. Kizevetter I.V. Tekhnologicheskaya i khimicheskaya kharakteristika promyslovykh ryb tikhokeanskogo basseyna // Vladivostok, 1971. – 297s
9. Kuranova I.I. Moiseev P.A. Promyslovaya ikhtiologiya i sryevaya baza rybnoy promyshlennosti. - Moscow: Pishchevaya promyshlennost, 1973. – 151 s
10. Novikov G.G. Rost i energetika razvitiya kostistykh ryb vrannem ontogeneze. – Moscow. : Editorial URSS, 2000. – 295 s
11. Ozernyuk N.D. Rost skeletnoy muskulatury tuntsov v svyazi s osobennostyami ikh plavaniya // Voprosy ikhtiologii. – 1989. – Vyp. 5. – S. 802–811
12. Pavlov D.A. Morfologicheskaya izmenchivost' v rannem ontogeneze kostistykh ryb / D.A. Pavlov. – Moscow. : Geos, 2007. – 263 s
13. Panov V.P. Razvitie muskulatury raduzhnoy foreli v zavisimosti ot vozrasta, pola i perioda nagula // Izvestiya TSKhA. – 1987. – Vyp. 5. – S. 144-145
14. Panov V.P. Morfologicheskie, fiziologo–biokhimicheskie rybokhozyaystvennyye osobennosti dvukh form raduzhnoy foreli / V.P. Panov, Yu.I. Esavkin, A.V. Zolotova // Ratsional'noe ispol'zovanie presnovodnykh ekosistem – perspektivnoe napravlenie realizatsii natsional'nogo proekta «Razvitie APK»: materialy Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, g. Moskva, 17–19 dekabrya 2007 g. – M., 2007. – S.195-200
15. Rylina O.N. Gistologicheskoe issledovanie ryb Sheksninskogo vodokhranilishcha / O.N. Rylina // Sb. nauchn. trudov / GosNIORKh. –1995.–№ 314.–S. 354-356
16. Smirnov A.N. Rost myshts i myshechnykh volokon u kanal'nogo soma (*Ictalurus punctatus*) / A.N. Smirnov // Intensivnaya tekhnologiya v rybovodctve. – Moscow, 1989. – S. 98-107
17. Akster H.A. Morphometry of muscle fibre types in the carp (*Cyprinus carpio* L.). Relation between structural and contractile characteristics // Cell and Tissue Res., 1985. - Vol. 241. - P.193-201
18. Alami-Durante H, Rouel N.M. Early thermal history significantly affects the seasonal hyperplastic process occurring in the miotomal white muscle of *Dicentrarchus labrax* juveniles // Cell and Tissue Research, 2007. – Vol.327. – P.553-570
19. Davison W, Goldspink G. The effect of prolonged exercise on the lateral musculature of brown trout (*Salmo trutta*) // J. Exp. Biol., 1977. - Vol.70. - P.1-12
20. Fauconneau B, Alami-Durante H, Lacoche M, Marcel J, Vallot D. Growth and meat quality relation in carp // Aquaculture, 1995. -. Vol.129. – P. 265-297
21. Johnston I.A. Fish Physiology: Muscle Development and Growth: Muscle Development and Growth / I.A. Johnston. - San Diego: Academic Press. 2000. - 318p
22. Kiessling A, Ruohonen K, Bjornevic M. Muscle fibres growth and quality in fish // Arch.Tierz., Dummerstorf, 2006. – Vol.49. Special Issue. – P.137-146
23. Kiessling G.A. Changes in the structure and function of the epaxial muscle of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) in relation to ration and age II Activity of key enzymes in energy metabolism / Aquaculture. – 1991, № 93. - P. 335-356
24. Rowlerson A. Cellular mechanism of post-embryonic muscle growth in aquaculture species. / A. Rowlerson, A. Vegetti // Muscle development and growth. – London. – Academic Press, 2001. - P. 103-140
25. M. Muscle fibre diversity and plasticity. In Muscle growth and development / A. M. Sanger, W. Stroiber // Fish Physiol. - 2001, vol. 18. – P. 187-250
26. Stickland N.C.: Growth and development of muscle fibres in the rainbow trout (*Salmo gairdneri*) // J. Anat. - 1983, № 137. - P. 323-333
27. Talesara C.L, Urfi A.J. A histophysiological study of muscle differentiation and growth in the common carp, *Cyprinus carpio* Var. *communis*. – J.Fish Biol., 1987. - Vol.31. - P.45-54
28. Vegetti A. Hyperplastic and hypertrophic growth of lateral muscle in *Dicentrarchus labrax* / A. Vegetti, F. Mascarello, P. Scapolo, A. Rowlerson // Anat. Embryol. - 1991. № 182. - P. 1-10
29. Vieira V.L.A, Norris A, Johnston I.A. Heritability of fibres number and size parameters and their genetic relationship to flesh quality traits in Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) // Aquaculture, 2007. – Vol.272. – P.100-109
30. Weatherley A.H. Recruitment and maximal diameter of axial muscle fibres in teleosts and their relationship to somatic growth and ultimate size / A.H. Weatherley, H.S. Gill, A.F. Lobo // J. Fish Biol. - 1988. - № 33. - P. 851-859
31. Zimmerman A.M, Lovery M.S. Hyperplastic development and hyperplastic growth of muscle fibres in the white sea bass (*Atractoscion nobilis*) // J. Exp. Zool., 1999 – Vol.284. – P.299-308

Gastrectomía vertical en manga laparoscópica y complicaciones tempranas. ¿Debe reforzarse la línea de sutura?

- Dra. Rocío Quisiguiña Aldaz, Jefa Cirugía General, HCAM, Quito – Ecuador
- Dra. Diana Parrales Matute, Posgrado Cirugía General, HCAM, Quito – Ecuador
- Dr. Mauricio Atiencia, Cirujano General, HCAM, Quito – Ecuador
- Dr. Rafael Zanabria Caiche, Cirujano General, Universidad de Chile, Santiago – Chile
- Sr. Stalin Cañizares Quisiguiña, Estudiante Medicina Universidad San Francisco, Quito - Ecuador

Resumen

Introducción: La obesidad en la actualidad es un problema de salud pública a nivel mundial y constituye un factor predisponente a múltiples patologías de elevada morbimortalidad. La cirugía bariátrica consigue resultados favorables en el control del peso. Entre las complicaciones más frecuentes están el sangrado y la fuga de la línea de sutura. El objetivo del estudio fue describir las complicaciones encontradas en pacientes sometidos a gastrectomía vertical en manga sin refuerzo de la línea de sutura.

Material y Métodos: En el hospital Carlos Andrade Marín, desde junio 2016 hasta agosto 2017, un total de 149 pacientes fueron intervenidos por el grupo de cirugía bariátrica y se les practicó gastrectomía vertical en manga. En los pacientes, sometidos al estudio, se utilizó grapadoras lineales cortantes y en ninguno de ellos se realizó refuerzo de línea de sutura.

Resultados: De los pacientes intervenidos, 121 fueron mujeres, 28 varones. Las comorbilidades más frecuentes que presentaron fueron: hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, hipotiroidismo y dislipidemia. Las complicaciones fueron: fistula en un (0.67%) pacientes y hemorragia en dos (1.34%) pacientes. Ningún paciente falleció.

Discusión: La gastrectomía vertical en manga sin refuerzo de la línea de sutura es un procedimiento seguro con baja morbilidad y cero mortalidad en esta investigación.

Palabras clave: Obesidad, cirugía bariátrica, complicaciones, técnicas de sutura, suturas, Gastrectomía.

Abstract

Introduction: Obesity is currently a global public health problem that is a predisposing factor to multiple pathologies of high morbidity and mortality. Bariatric surgery has achieved favorable results in weight control. The most frequent complications are: bleeding of the suture line and fistula. The objective was describing the complications found in our patients after having vertical sleeve gastrectomy without suture line reinforcement.

Methods: This is a case series of 149 patients treated at Carlos Andrade Marín Hospital between June 2016 to August 2017. They all fulfilled the standard criteria to indicate bariatric surgery and underwent sleeve vertical gastrectomy. Staple linear staplers were used in the surgical procedure. None of our patients had suture line reinforcement performed.

Results: Of the patients treated in our hospital 121 were females and 28 were males. The most frequent comorbidities were: arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, hypothyroidism and dyslipidemia. The surgical complications were: fistula in one (0.67%) patient and suture line bleeding in two (1.34%) others. There were no deaths.

Discussion: Sleeve gastrectomy without suture line reinforcement is a safe procedure with minimal morbidity and zero mortality in our study.

Key words: Obesity, bariatric surgery, complications, stapler surgical. Suture techniques, sutures, Gastrectomy

Introducción

La obesidad es una enfermedad crónica, no transmisible y prevenible. Se la considera una epidemia y constituye un factor de riesgo importante para múltiples patologías: cardiovasculares, metabólicas, oncológicas, entre otras. Se asocia con una notable reducción en la esperanza de vida tanto para hombres como para mujeres. De hecho, se sugiere que el aumento constante de la esperanza de vida durante los últimos dos siglos puede llegar a su fin, debido a la creciente prevalencia de la obesidad.^{4,15} Esta enfermedad presenta una elevada morbimortalidad y un gasto público alto al tratar de controlar la hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo 2, las dislipidemias, entre otras. Se estima que tiene una mortalidad de 3 millones de adultos al año.

En el análisis más grande registrado hasta la fecha, que incluyó 230 estudios de cohortes y más de 30 millones de personas, tanto la obesidad como el sobrepeso se relacionaron con un mayor riesgo de mortalidad.¹⁶

Según la OMS desde 1980 hasta la actualidad, la obesidad se multiplica en todo el mundo. En el 2014, más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tuvieron sobrepeso (39%); de los cuales, más de 600 millones eran obesos (13%). Se estima que en Latinoamérica 360 millones de personas tienen un peso mayor al recomendado.

Así mismo la obesidad ya no es solo un problema de adultos. En el 2014, alrededor de 41 millones de niños menores de cinco años tuvieron sobrepeso o eran obesos.

El índice de masa corporal (IMC) es un indicador sencillo de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilogramos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2).

Se considera como sobrepeso a un $\text{IMC} > 25$, y obesidad un $\text{IMC} > 30$, en una escala que va de I a IV o súper obesidad.

Se demuestra que la cirugía bariátrica es la medida terapéutica más fiable en el control de la obesidad, que conlleva a un mejor manejo y en ocasiones remisión parcial o completa de las comorbilidades asociadas, la misma que en Asia experimentó un crecimiento de 449% entre el 2005 – 2009 y presenta una prevalencia en Estados Unidos de 200.000 procedimientos por año, lo que equivale al 1% de la población elegible.¹³

Las indicaciones de la misma se han modificado a través tiempo y actualmente se consideran tributarios de cirugía bariátrica los pacientes con:

- IMC $40 \text{ kg}/\text{m}^2$ o más, sin comorbilidades
- IMC de 35.0 a $39.9 \text{ kg}/\text{m}^2$ con al menos una comorbilidad grave, que incluye pero no se limita a: diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, dislipidemia, hígado graso no alcohólico, esteatosis hepática no alcohólica, síndrome hipoventilación por obesidad, síndrome de Pickwick, asma, reflujo gastroesofágico, entre otras.
- IMC de 30.0 a $34.9 \text{ kg}/\text{m}^2$ con una de las comorbilidades mencionadas, incluso en Asia se ha disminuido a IMC $27.5 \text{ kg}/\text{m}^2$, por la prevalencia de presencia de grasa visceral.

La cirugía bariátrica conlleva varios tipos de procedimientos unos restrictivos y otros malabsortivos, entre ellos podemos mencionar: banda gástrica (actualmente en desuso), gastrectomía vertical en manga, bypass gástrico y switch duodenal.

La gastrectomía vertical en manga presenta menos riesgo de complicaciones que los otros tipos de procedimientos por la ausencia de anastomosis.

Durante este procedimiento se usa auto suturas lineales cortantes, 5 - 6 cargas: 2 de tejido grueso (2 mm al cierre - color verde) y 3 o 4 de tejido medio (1.5 mm al cierre - color azul) de 60 mm de longitud, de cuya impermeabilidad dependerá, en gran medida, el pronóstico del paciente, sin subestimar el alto riesgo quirúrgico de los mismos, por las comorbilidades asociadas en la mayoría de casos.

Las complicaciones postquirúrgicas de este procedimiento no son frecuentes y pueden ser tempranas (dentro de los primeros 30 días postoperatorios) y tardías (después de los primeros 30 días postoperatorios).

Entre las complicaciones tempranas se pueden mencionar: hemorragia 0.6–4.4% (sea intra o extraluminal), fuga o fistula 0–4.3%, perforación gástrica o intestinal inadvertida y tromboembolismo venoso (0.3%). La fistula y la hemorragia son las más comunes y tienen una estrecha relación con fallas en la línea de sutura.

Las complicaciones tardías son: reflujo gastroesofágico, carencias nutricionales, úlceras, entre otras. Lo más importante en el manejo de las mismas es el diagnóstico temprano que debe estar precedido por una minuciosa observación y sospecha clínica, ya que en ocasiones los exámenes complementarios, incluyendo los de imagen no siempre permiten detectar las complicaciones.

La mortalidad en cirugía bariátrica es inferior al 1.7% en centros de referencia a nivel mundial y se estima que el 5 a 10% de los pacientes sufren complicaciones agudas y el 9 a 25% complicaciones tardías.

En el Ecuador no se dispone de datos sobre procedimientos bariátricos para manejo de obesidad, ni de las complicaciones surgidas durante los mismos.

Materiales y métodos

El presente estudio es una serie de casos que incluyó 149 pacientes, mayores de 18 años, con distintos grados de obesidad y comorbilidades asociadas. Todos fueron sometidos a cirugía bariátrica en el hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito Ecuador, en el período junio 2016 a septiembre 2017.

La valoración clínica preoperatoria se realizó de manera multimodal, por varias disciplinas involucradas como: Endocrinología, Rehabilitación Física y Cardiopulmonar Nutrición, Psicología y Cirugía General. Estos servicios conforman la Clínica de Obesidad del hospital Carlos Andrade Marín.

En el hospital se realiza gastrectomía vertical en manga y bypass gástrico. Durante el período señalado 202 pacientes fueron sometidos a cirugía bariátrica, de éstos 149 tuvieron gastrectomías verticales en manga y 53 bypass gástrico.

Para la recolección de datos se definió como variables como edad, sexo, IMC, técnica quirúrgica, días postoperatorios y complicaciones postoperatorias.

Los datos demográficos se obtuvieron de las historias clínicas del sistema informático AS400. La evolución de los pacientes fue seguida durante los primeros 30 días postoperatorios y la información que se obtuvo se levantó en hojas de Excel (Microsoft Office) previo al análisis estadístico.

La técnica quirúrgica que se utilizó fue la gastrectomía vertical en manga de tipo restrictiva. El objetivo fue reducir la capacidad gástrica en un 70% para restringir la ingesta alimentaria. En sala de operaciones se colocó a los pacientes en decúbito supino, previa colocación de almohadillas que protejan las partes blandas y un sistema de compresión intermitente en ambos miembros inferiores.

Se empleó cinco puertos laparoscópicos: dos de 5 mm y dos de 12 mm luego de inducir pneumoperitoneo y mantener una presión de 15 mm Hg. Disección del ligamento gastrofrénico y gastroesplénico con uso de una pinza selladora de vasos, desde el antro hasta la unión gastro-esofágica.

Se identificó el pilar izquierdo del diafragma previa visualización del ángulo de His, y se colocó una sonda orogástrica 36 Fr para, alrededor de ésta, iniciar la sección vertical del fondo y cuerpo gástricos (aproximadamente 70%), con uso de auto suturas lineales. **Figura 1.**

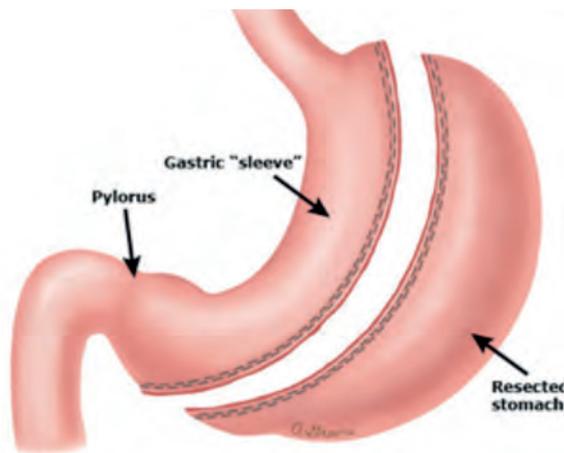


Figura 1. Procedimiento quirúrgico. Manga gástrica.

Se continuó con la sección proximal del estómago mediante cinco disparos secuenciales de endograpadoras lineales cortantes, dos cargas para tejido grueso y tres cargas para tejido moderado, hasta la unión gastroesofágica. No se realizó la prueba de azul metileno, para comprobar la impermeabilidad línea sutura ni se reforzó la línea de sutura de manera manual.

Se procedió a la extracción manual del estómago resecado a través del puerto colocado en la región supraumbilical. Se utilizó la forma rutinaria un dren Jackson-Pratt colocado a lo largo de la sutura gástrica, lateral al píloro, hasta el espacio subfrénico izquierdo. Luego del control de hemostasia y el retiro de puertos laparoscópicos, bajo visión directa, se realizó la síntesis por planos y concluyó el procedimiento.

Finalmente se evaluó las complicaciones tempranas ocurridas durante los primeros 30 días postoperatorios atribuibles a la línea de sutura, particularmente

hemorragia y fistula.

Para valorar el grado de hemorragia se empleó la siguiente escala:

- **No sangrado:** el paciente no requiere transfusión o intervención alguna durante y después del procedimiento
- **Sangrado leve:** el paciente presenta cambios en valores de hemoglobina/hematocrito en laboratorio, que no requieren ninguna intervención
- **Sangrado moderado:** el paciente presenta cambios en laboratorio, que requieren transfusión de hemoderivados
- **Sangrado severo:** el paciente requiere nueva intervención y reforzamiento de línea de sutura

Además, se evaluó la presencia de fistula postoperatoria durante los primeros 30 días postoperatorios y se hizo un seguimiento cercano del paciente hospitalizado y luego de forma ambulatoria. Al tercer día del post-operatorio se dispuso un estudio radiográfico con material de contraste.

Resultados

Se recopiló información de 149 pacientes intervenidos quirúrgicamente durante el período señalado, de los cuales 28 fueron hombres y 121 mujeres. La clasificación por el grado de obesidad y el sexo la presentamos en la **Tabla 1.**

Tabla 1. Nivel de obesidad según el sexo de los pacientes estudiados.

Tipo de Obesidad	Hombres	%	Mujeres	%
I	5	3,4	48	32,2
II	17	11,4	47	31,5
III	5	3,4	24	16,1
IV Superobesidad	1	0,7	2	1,3
Total	28		121	

Las comorbilidades más frecuentes del estudio fueron hipotiroidismo (45%), diabetes mellitus tipo 2 (42%) e hipertensión arterial (38%). En menor número se encontró esteatosis hepática no alcohólica y dislipidemias. En todos los pacientes intervenidos se utilizó la misma técnica quirúrgica, operados por el mismo equipo quirúrgico; y, evaluados bajo similares parámetros pre y postoperatorios.

De forma rutinaria se les practicó estudios radiográficos contrastados a todos los pacientes intervenidos al tercer día postoperatorio. El dren fue retirado a partir del tercer día del postoperatorio, durante el primer control del paciente.

El detalle de las complicaciones que tuvieron los pacientes intervenidos fue el siguiente:

- **Fístula:** En un (0,67%) paciente de sexo femenino con obesidad Grado I, detectada en los primeros 30 días se requirió una re

intervención quirúrgica por dos ocasiones: el primer procedimiento laparoscópico para lavado de cavidad y recolocación de drenajes; y, el segundo por presencia de colecciones intraabdominales. La evolución fue favorable. En este paciente el débito del drenaje se tornó purulento.

- **Hemorragias:** En dos (1.34%) pacientes con obesidad Grado II, uno de sexo masculino y otro femenino. El sangrado según la escala descrita se catalogaría como moderado. Ambos fueron manejados conservadoramente y requirieron transfusión de hemoderivados.

Dentro de los primeros treinta primeros días no se presentaron otro tipo de complicaciones ni hubo decesos.

Discusión

La investigación tuvo el número de complicaciones esperado que, según los reportes internacionales de cirugía bariátrica, van del 0.05 al 2% en centros de referencia mundial atribuidas, en la mayoría de casos, a la presencia de fistulas post-operatorias que puede conllevar a peritonitis y sepsis intraabdominal.¹⁰

Las publicaciones reportan que del 5 al 10% de los pacientes tienen complicaciones agudas tempranas y del 9 al 25% complicaciones tardías. En el presente estudio solo se valoró complicaciones tempranas.

La detección de las complicaciones se realizó tras la vigilancia cercana de los pacientes durante los primeros 30 días post-operatorios. Todos los estudios de cirugía bariátrica recomiendan vigilancia

cercana y dan una alta sensibilidad y especificidad a la evaluación clínica para la detección temprana de las complicaciones, lo que determinó de forma decisiva el pronóstico del paciente⁽²⁾.

Los pacientes que sufrieron complicaciones fueron mujeres, clasificadas en grado I y II de obesidad respectivamente, lo que contrasta con estudios que mencionan que la sensibilidad al tejido puede ser un factor importante a considerar al interpretar los resultados en cirugía bariátrica. Al examinar el grosor de las muestras de gastrectomía de manga extirpada señalaron que las personas de sexo masculino con un IMC > 50 kg/m² tienen un tejido más grueso en el antro y lo consideran como factor de riesgo para la presencia de fistula.⁽⁹⁾ Sin embargo son pocos los estudios que relacionan el IMC con el índice de complicaciones secundario a la línea de sutura.

En el estudio se mantuvo la misma técnica quirúrgica en todos los pacientes y se demostró que el “no refuerzo de la línea de sutura en gastrectomía vertical en manga” es una técnica quirúrgica bariátrica segura para pacientes obesos. Esta técnica no incrementó la morbilidad ni la mortalidad de nuestros pacientes.

Financiamiento

Este estudio fue financiado por los autores.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. *Obesity in adults: Overview of management*, UPTODATE, September 2017
2. *Hawkins W, Maheswaran I, The management of bariatric surgery complications, Surgery (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpsur.2016.08.008>*
3. *Organización Mundial de la salud, Obesidad y Sobrepeso, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>*
4. *Obesity in adults: Health consequences*, UPTODATE, September 2017
5. *Moreno M, Definition And Classification Of Obesity, 2012*
6. *Bariatric procedures for the management of severe obesity: Descriptions*, UPTODATE, September 2017
7. *Bariatric operations for management of obesity: Indications and preoperative preparation*, UPTODATE, September 2017
8. *Shashank S. Shah & Jayashree S. Todkar & Poonam S. Shah, Buttressing the Staple Line: A Randomized Comparison Between Staple-Line Reinforcement Versus No Reinforcement During Sleeve Gastrectomy, Obesity Surgery 2014*

9. Gagner M, Buchwald Jane; Comparison of laparoscopic sleeve gastrectomy leak rates in four staple – line reinforcement options: a systematic review, *Surgery for Obesity and Related Diseases*
10. Baker RS, Foote J, Kemmeter P, Brady R, Vroegop T, Serveld M. The science of stapling and leaks. *Obes Surg.* 2004;14(10):1290–8. PMID: 15603641
11. Flum D, Salem L, Elrod J, Dellinger E, Cheadle A, Chan L. Early mortality among Medicare beneficiaries undergoing bariatric procedures. *JAMA* 2005; 294:1903-8
12. Mohamed A, Fuller W, Choi M, Wolfe B. Bariatric surgical outcomes. *Surg Clin North Am* 2005: 835-52
13. Langer F, Bohdjalian A, Fekberbauer F, Fleischmann E, Reza M, Ludvik B, Zacher J, Jakes R, Prager G. Does gastric dilatation limit the success of sleeve gastrectomy as a sole operation for morbid obesity? *Obes Surg* 2012; 16: 166-71
14. Mechanick J, Youdim A, Jones D, et al. (2013). *Clinical Practice Guidelines for the Perioperative Nutritional, Metabolic, and Nonsurgical Support of the Bariatric Surgery Patient—2013 Update. Surgery for Obesity and Related, 159-91*
15. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med* 2005; 352:1138
16. Aune D, Sen A, Prasad M, et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ* 2016; 353:i2156

Melanomas nasosinuales

- Dr. Luis Pacheco Ojeda, Cirujano Oncólogo, Hospital Vozandes, Quito- Ecuador
- Dr. Andrés Ayala Ochoa, Cirujano General, Hospital Vozandes, Quito- Ecuador
- Dr. José Campuzano, Cirujano General, Hospital Vozandes, Quito- Ecuador

Resumen

Introducción: Los melanomas mucosos representan 2 a 8% de todos los melanomas de cabeza y cuello. La mayoría se localizan en la cavidad nasal y senos paranasales. El objetivo de este estudio fue revisar la evolución de pacientes portadores de melanomas malignos nasosinuales (MMNS) en un hospital de atención terciaria.

Material y Métodos: Serie de casos de 19 pacientes operados por MMNS en el Hospital “Carlos Andrade Marín” y algunos institutos privados de Quito. Todos con diagnóstico histológico confirmado.

Resultados: Once varones con una edad promedio de 64 años. Sus síntomas más frecuentes fueron obstrucción nasal y epistaxis y la mayor parte de los tumores se localizaron en la fosa nasal. En 11 pacientes se encontró extensión extranasal. Doce pacientes estuvieron en estadios III-IV. Todos los pacientes recibieron tratamiento quirúrgico y siete de ellos radioterapia complementaria. Recurrencia local (11 eventos) ocurrió en 9 casos. Estos eventos fueron tratados con cirugía en ocho pacientes, que eventualmente recibieron radioterapia (RT) y quimioterapia (QT). Ocho de estos nueve pacientes fallecieron. La sobrevida global a 5 años fue del 46%. La mortalidad estuvo relacionada con la extensión de la enfermedad local y la presencia de metástasis. Todos los pacientes con estadio I están vivos.

Discusión: La mayor parte de MMNS tiene mal pronóstico debido – principalmente- a enfermedad local inicialmente avanzada, recurrencia local y metástasis a distancia. La cirugía es el tratamiento de base seguido de RT.

Palabras clave: Mucosa Nasal, Melanoma, Metástasis de la Neoplasia.

Abstract

Introduction: Head and neck mucosal melanoma account for 2 to 8% of head and neck melanomas, most of them arising in the nasal cavity or paranasal sinuses. The aim of this report was to review the follow up of patients with sinonasal malignant melanomas (SNMM), treated over a long period of time at a tertiary referral hospital.

Methods: Case series of 19 patients surgically treated for SNMM at Social Security Hospital Carlos Andrade Marín and other private clinics from Quito Ecuador. All patients had histologically proven diagnosis; eleven men.

Results: The mean age was 64 year-old. The most common symptoms were nasal obstruction and epistaxis. Most tumors were located at the nasal fossa. Extranasal extension occurred in 11 patients. Twelve tumor were at stages III-IV. All patients were surgically treated. Postoperative radiotherapy was given to 7 patients. Local recurrence (11 events) occurred in 9 cases. These events were treated with surgery in 8 patients, eventually associated to radiation therapy (RT) and chemotherapy (CT). Eight out of 9 patients died. Overall survival was 46%. Death was related to extension of the disease and distant metastases. All stage I tumor patients are still alive.

Discussion: Most sinonasal melanomas have a poor prognosis, mainly attributed to initial advanced local disease, local recurrence and distant metastasis.

Keywords: Nasal Mucosa, melanoma, Neoplasm Metastasis.

Introducción

Los melanomas son tumores que se originan en los melanocitos que son células del neuroectodermo localizadas en las capas basales de la piel, anexas y algunas membranas mucosas. Los sitios más frecuentes de melanomas de piel son las extremidades inferiores. Sitios menos comunes son las mucosas oral y genital, conjuntiva, órbita, esófago, mucosas nasal o de nasofaringe, vagina y leptomeninges.

Los melanomas primarios de piel de cabeza y cuello constituyen el 25 al 30% de todos los melanomas.¹ Los melanomas mucosos de cabeza y cuello (MMCC) constituyen una enfermedad rara y agresiva; en los Estados Unidos, estos tumores representan menos del 1% de todos los melanomas y del 2 al 8% de todos los melanomas de cabeza y cuello.^{2,3}

En un estudio que realizó Marcus identificó 452 casos de MMCC del Surveillance Epidemiology and End Results Registry (SEER) de los Estados Unidos, entre 1987 y 2009.⁴ De acuerdo a este estudio, la incidencia de MMCC en los Estados Unidos crece desde 1987. Esta tendencia se debe principalmente a un aumento de melanomas de fosas nasales. La mayoría de MMCC se origina en la cavidad nasal o senos paranasales.^{5,6} La cavidad nasal parece afectarse más frecuentemente que los senos paranasales y el seno maxilar es más a menudo invadido que los senos etmoidales.^{7,8}

El objetivo de este estudio fue revisar los casos de MMNS tratados durante un largo período en un hospital de referencia terciaria.

Materiales y Métodos

Estudio descriptivo de una serie de casos. Se revisó los expedientes clínicos de todos los pacientes operados por MMNS en el Hospital "Carlos Andrade Marín" y algunos institutos privados de Quito entre 1981 y 2013. Se examinaron las características demográficas y clínicas así como las modalidades de tratamiento. La sobrevida global se calculó con el método de Kaplan Meier.

Resultados

Diecinueve pacientes tuvieron un diagnóstico histológicamente confirmado de melanoma mucoso primario. Quince pacientes eran mestizos, tres de raza blanca y uno indígena. La distribución por sexo fue de 1,4: 1 (11 hombres/8 mujeres). La edad promedio de presentación fue de 64 años (rango: 49-81). Los síntomas de presentación más comunes fueron obstrucción nasal en doce pacientes y epistaxis en ocho pacientes. Otros síntomas fueron dolor en dos pacientes y secreción nasal, hinchazón de la mejilla, proptosis ocular y epifora en cada uno. La duración media de los síntomas fue de 6 meses (rango: 1 a 24).

Los tumores se localizaron en la fosa nasal en trece pacientes; el seno maxilar en uno y el seno etmoidal en otro; el compromiso tanto nasal como maxilar se produjo en cuatro pacientes. Extensión extra nasal ocurrió en la piel de la mejilla de cuatro pacientes, en el

tejido subcutáneo de la mejilla en uno, en la órbita en dos, en la lámina cribiforme en dos; y en la fosa pterigomaxilar y encías en otros pacientes.

La distribución de TNM, según el Sistema de clasificación AJCC para pacientes con melanomas mucosos del tracto sino nasal aparece **Tabla 1**.^{9,10} Ningún paciente tuvo metástasis a distancia inicialmente.

Tabla 1. Distribución según la categoría TNM.

	N0	N1	N2a	N2b	Total	Estadio
T1	3	0	0	0	3	I
T2	4	0	0	0	4	II
T3	4	1	0	0	5	III
T4a	5	0	1	1	7	IVA
Total	16	1	1	1	19	Total

Todos los pacientes fueron tratados con cirugía que ejecutó el autor del estudio, inicialmente, en quince y para cuatro tumores recurrentes en los otros cuatro. En los últimos casos, la cirugía inicial, generalmente una resección amplia, se realizó por otros cirujanos oncológicos u otorrinolaringólogos. Las modalidades quirúrgicas aparecen en la **Tabla 2**. **Figuras 1-3**.

Tabla 2. Procedimientos quirúrgicos iniciales realizados.

Tipo de cirugía	No. pacientes
Excisión local amplia	9
Abordaje lateronasal	3
Denker	3
Degloving vestibular o endoscópico	3
Maxilectomía adaptada	7
Maxilectomía total + exenteración orbitaria	1
Resección cráneo-facial	2

Un paciente en N1 fue sometido a una disección supraomohioideo (DSOH) y otro en N2a, a una disección radical modificada de cuello (DRMC). Radioterapia postoperatoria (4800 cGy a 5800 cGy) se administró a siete pacientes (2 estadio II, 3 estadio III y 2 estadio IVa).



Figura 1. Paciente con un tumor T3 en el lado izquierdo que se extiende hacia el tejido subcutáneo de la mejilla

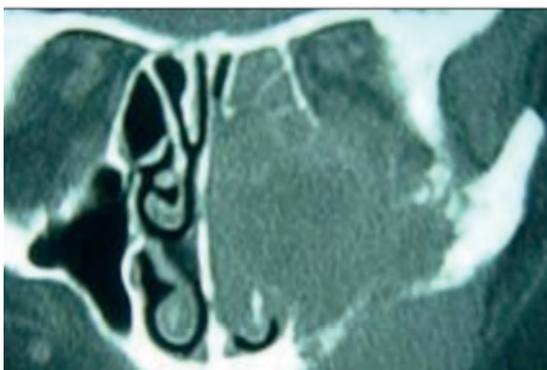


Figura 2. Tomografía computarizada de la misma paciente



Figura 3. Especimen quirúrgico posmaxilectomía

El seguimiento medio fue de 35 (rango: 2-214) meses. Tres de los pacientes se perdieron durante el seguimiento. Se produjo recurrencia local en nueve pacientes: una recurrencia en siete y dos recurrencias en dos pacientes. Estos 11 eventos fueron tratados con cirugía en ocho pacientes (tres pacientes rechazaron el tratamiento); cirugía asociada a RT en dos pacientes y QT en otro. Ocho de estos nueve pacientes con recurrencia local fallecieron (dos por enfermedad local, cinco por metástasis adicional y uno con enfermedad no relacionada) y solo uno actualmente está vivo. La recurrencia cervical se produjo en dos pacientes en asociación con recurrencia local: ellos fueron tratados con DRMC en un uno y parotidectomía más DRMC en el otro. Las metástasis a distancia durante el seguimiento ocurrieron en nueve pacientes y se localizaron en hígado en cinco, en el cerebro en cuatro, en los pulmones en dos, en huesos en dos, en la médula ósea en dos y en el bazo en uno. Todos fallecieron. La supervivencia global a 5 años fue del 46%. **Figura 4.**

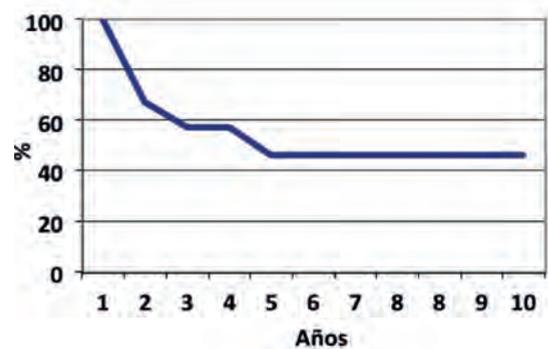


Figura 4. Curva de sobrevida global.

Doce pacientes murieron durante el seguimiento. La muerte estuvo relacionada con la progresión del tumor en dos pacientes, metástasis a distancia en siete, enfermedad local y metástasis a distancia en dos y enfermedad no relacionada en uno (**Tabla 3**). Ningún paciente con tumor en estadio I falleció.

Tabla 3. Causas de muerte de acuerdo al estadio.

Estadaje	Enf. local	Metástasis	Enf. metastásica y local	No relacionada con enf.	Total
I	-	-	-	1	1
II	1	2	-	-	3
III	-	3	-	-	3
IVA	2	1	2	-	5/7*

*Dos se perdieron durante el seguimiento

Discusión

Tabla 4: Series recientes sobre melanomas de la región nasal y paranasal

Institución	Años de estudio	No. casos
University of Campinas, Piracicaba, São Paulo, Brazil (14)		12
Institut Gustave Roussy, Villejuif, France (20)	1979 - 1997	46
Finish Nationwide Study, Finland (27)	1990 - 2004	50
The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Usa (15)	1993 - 2004	58
Shantou Central Hospital of Sun-Yat-Sen University, Shantou, China (28)	1980 - 2005	34
Chang Gung Memorial Hospital, Tao-Yuan, Taiwan (13)	1994 - 2005	15
Fachklinik Homheide, Westfälische Wilhelms University of Münster, Münster, Germany (30)	1971 - 2006	40
Centre Antoine-Lacassagne, University Nice Sophia-Antipolis, Nice, France (29)	1991 - 2006	23
University of Miami, Miami, USA (21)	1990 - 2007	11
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA (17)	1992 - 2007	24
Huriez Hospital, University of Lille, France (26)	1991 - 2008	25
Yokohama City University School of Medicine, Kanagawa, Japan (7)	1992 - 2010	13
La Timone University Hospital Center, Aix-Marseille, France (10)	1995-2010	35
Serie Actual, Quito Ecuador	1981 - 2013	19

Entre los cánceres que se originan en la cavidad nasal y los senos paranasales, los melanomas de la mucosa son raros en comparación con carcinomas de células escamosas. Reportes de casos han sido comúnmente publicados y las series, generalmente, han incluido un número limitado de casos **Tabla 4**.

Se reportó un pico de incidencia máxima entre la quinta y la octava décadas de la vida.^{11,12} La edad promedio en nuestros pacientes fue de 64 años. En el estudio de Marcus con pacientes del registro SEER 9⁴, 237 (52.4%) fueron mujeres y 215 (47.6%) hombres. En otras series más pequeñas y en la nuestra fue más común en hombres que en mujeres.¹¹⁻¹⁵

La presentación depende del tamaño y del sitio de la lesión. En la presentación inicial, estos tumores pueden ser completamente avanzados, debido al amplio espacio disponible para acomodar su crecimiento en las cavidades nasales y senos paranasales. Doce de nuestros 19 pacientes se presentaron con lesiones avanzadas, T3 y T4a, y la duración de los síntomas fue ciertamente larga antes de la primera consulta. La mayoría de los pacientes presentaron epistaxis y obstrucción nasal progresiva.¹³ Sin embargo, otros síntomas menos comunes tales como el dolor nasal, secreción, hinchazón de la mejilla, proptosis ocular y epífora estuvieron presentes en la investigación.

La cirugía fue el pilar del tratamiento de estos tumores, siempre que fueran resecables.¹⁶ La modalidad del procedimiento quirúrgico debe adaptarse a la extensión de la enfermedad. El tumor debe ser extirpado completamente aunque una resección en bloque no siempre es factible.

La incidencia de enfermedad ganglionar regional al momento de la admisión es de aproximadamente 5-15%¹¹; en nuestra serie fue del 11%. Los ganglios linfáticos sub mandibulares son los más comúnmente involucrados. Una disección cervical completa debe realizarse en caso de enfermedad regional.

La RT adyuvante generalmente es bien tolerada y debe usarse para pacientes con enfermedad primaria voluminosa o metástasis regionales. Esta reduce la probabilidad de falla locoregional pero probablemente no mejora la sobrevida¹⁵⁻¹⁹ aunque algunos autores reportaron mejoría en la sobrevida de grupos seleccionados que recibieron RT posoperatoria.²⁰⁻²²

Los pacientes con enfermedad local no resecable que no pueden ser operados por razones médicas o que no están de acuerdo con la cirugía, deben ser considerados para RT sola como tratamiento definitivo, mientras que la QT debe reservarse para pacientes con enfermedad sistémica. La sobrevida a largo plazo para los pacientes tratados solo con RT sigue siendo incierta.^{22,23} Christopherson de la Universidad de Florida en Gainesville en un reciente informe de 21 casos de MMCC concluyó que el pronóstico para los pacientes tratados con RT definitiva fue menos prometedor que para aquellos que recibieron cirugía y RT postoperatoria.¹⁸

Bonner demostró la utilidad de quimio radioterapia concomitante en carcinomas de células escamosas de la región de la cabeza y el cuello, así como indicó un posible papel de quimio radiación primaria concomitante en los melanomas de mucosas.²⁴

Varios nuevos tratamientos biológicos e inmunomoduladores se investigan en la actualidad para su uso en pacientes con melanoma de mucosas.

Mutaciones en el KIT y en el BRAF, que son accesible para las actuales terapias dirigidas están raramente presentes en los MMCC, mientras que las mutaciones de NRAS parecen ser relativamente más frecuentes.²⁵ Nuevas modalidades de radioterapia como la radioterapia de intensidad modulada (RTIM) y la radioterapia tridimensional (3D-RT) son investigadas y demuestran resultados promisorios en el tratamiento de estos tumores.

El curso natural está marcado por recidivas locales tempranas, metástasis a los ganglios linfáticos y

metástasis a distancia. La probabilidad de recidiva local después de la resección de un MMCC es aproximadamente del 50%.¹⁹ De una serie de 69 pacientes con HNMM tratado en el Gustave Roussy Institute (IGR) 37(54%) experimentaron recidiva local de la enfermedad y 47(68%) desarrollaron metástasis a distancia.²⁰

Las tasas de supervivencia a 5 años para MMCC varían del 20 al 50%, aunque el tiempo promedio para la recaída es de aproximadamente 1 año o menos.¹⁹ La supervivencia global para MMCC osciló entre el 49.5% y el 64.7% a los 2 años y entre el 20% y 51.5% a los 5 años en las series más recientes.^{13,16, 20, 21, 26-30} Los MMCC y particularmente los MMSN son afectados principalmente por una etapa T avanzada y la presencia de metástasis regionales.^{15,19, 21, 28} La presencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico es un mal factor pronóstico. Los pacientes tratados en el IGR con la clasificación T avanzada y pN > 0 tenían metástasis a distancia más tempranas y supervivencia global y libre de enfermedad más pobre en comparación con pacientes con clasificación T temprana y pN < 0.²⁰

La extensión tumoral al seno esfenoidal tuvo un impacto negativo importante en el Finnish Nationwide Study.²⁷ La cirugía inicial con resección en bloque fue reportada como factor pronóstico para el control local y la supervivencia.^{24,25} Características histológicas tales como pigmentación y arquitectura pseudopapilar se asocian con peores resultados.¹⁵

Parece que otros factores como la edad y el sexo no afectan al pronóstico.^{11,12, 30}

Conclusión

Se requiere un alto índice de sospecha para hacer diagnóstico temprano, en particular por parte de los cirujanos otorrinolaringólogos, quienes pueden tener dificultades para diagnosticar esta enfermedad en estadios iniciales debido a la baja frecuencia. La enfermedad avanzada, en cambio, puede ser fácilmente diagnosticada.

Como regla general, los pacientes con enfermedad localizada deberían someterse a cirugía, seguida, según la categoría de T, de RT postoperatoria, para obtener un mejor control local de la enfermedad. El pobre pronóstico puede atribuirse principalmente a la enfermedad local avanzada, recurrencia local y metástasis a distancia.

Fuente de financiamiento

Personal.

Declaración de conflicto de interés.

Los autores no reportan ningún conflicto de interés.

Correspondencia

Dr. Luis Pacheco O.

Centro Médico Oncológico

Av. América 18-02 y Asunción, Quito- Ecuador.

Correo electrónico: luispacheco.o@hotmail.com

Referencias

1. Goldsmith HS. Melanoma: an overview. *Cancer J Clin.* 1979; 29: 194- 215
2. Lee PS, Shimizu KT, Tran LM, Juillard G, Calcaterra TC. Mucosal melanoma of the head and neck: The impact of local control on survival. *Laryngoscope.* 1994; 104: 121- 1263
3. McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer.* 2005; 103:1000-1007
4. Marcus DM, Marcus RP, Prabhu RS, Owonikoko TK, Lawson DH, Switchenko J, et al. Rising incidence of mucosal melanoma of the head and neck in the United States. *J Skin Cancer.* 2012; 2012: 231693
5. Mckinnon JG, Kokal WA, Neifeld JP, Kay S. Natural history and treatment of mucosal melanoma. *J Surg Oncol.* 1989; 41: 222- 225
6. Stern SJ, Guillaumondegui OM. Mucosal melanoma of the head and neck. *Head Neck.* 1991; 13: 22- 27
7. Kanetaka S, Tsukuda M, Takahashi M, Komatsu M, Niho T, Horiuchi C, Matsuda H. Mucosal melanoma of the head and neck. *Exp Ther Med.* 2011; 2: 907-910
8. Dwivedi R, Dwivedi R, Kazi R, Kumar S, Agarwal SP. Mucosal melanoma of nasal cavity and paranasal sinus. *J Can Res Ther.* 2008; 4: 200- 202
9. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Handbook.* Springer-Verlag. 2010: 93- 101
10. Michel J, Court A, Fakhry N, Braustein D, Monestier S, Richard MA, et al. Sinonasal mucosal melanomas: the prognostic value of tumor classifications. *Head Neck.* 2014; 36: 311- 316

11. Batsakis JG, Suarez P, Naggar AK. Mucosal melanomas of the head and neck. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1998; 107: 626- 630
12. Snow GB, Waal I. Mucosal melanomas of the head and neck. *Otolaryngol Clin North Am.* 1988; 19: 549- 564
13. Huang SF, Liao CT, Kan CR, Chen IH. Primary mucosal melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses: 12 years of experience. *J Otolaryngol.* 2007; 36: 124- 129
14. Benevenuto D, Andrade BA, Piña AR, León JE, Almeida O, Altemani A. Primary nasal mucosal melanoma in Brazil: clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 patients. *Ann Diagn Pathol.* 2012; 16: 344- 349
15. Moreno MA, Roberts DB, Kupferman ME, DeMonte F, El-Naggar AK, Williams M, Rosenthal DS, Hanna EY. Mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses, a contemporary experience from the M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer.* 2010; 116: 2215- 2223
16. Gal TJ, Silver N, Huang B. Demographics and treatment trends in sinonasal mucosal melanoma. *Laryngoscope.* 2011; 121: 2026- 2033
17. Wu AJ, Gomez J, Zhung JE, Chan K, Gomez DR, Wolden SL, et al. Radiotherapy after surgical resection for head and neck mucosal melanoma. *Am J Clin Oncol.* 2010; 33: 281- 285
18. Christopherson K, Malyapa RS, Werning JW, Morris CG, Kirwan J, Mendenhall WM. Radiation therapy for mucosal melanoma of the head and neck. *Am J Clin Oncol.* 2015; 38: 87- 89
19. Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW, Werning JW, Villaret DB, Mendenhall NP. Head and neck mucosal melanoma. *Am J Clin Oncol.* 2005; 28: 626- 630
20. Temam S, Mamelie G, Marandas P, Wibault P, Avril MF, Janot F, Julieron M, Schwaab G, Luboinski B. Postoperative radiotherapy for primary mucosal melanoma of the head and neck. *Cancer.* 2005; 103: 313-319
21. Saigal K, Weed DT, Reis IM, Markoe AM, Wolfson AH, Nguyen-Sperry J. Mucosal melanomas of the head and neck: the role of postoperative radiation therapy. *ISRN Oncol.* 2012; 2012: 785131
22. Gilligan D, Slevin NJ. Radical radiotherapy for 28 cases of mucosal melanoma in nasal cavity and sinuses. *Br J Radiol.* 1991; 64: 1147- 1150
23. Harwood AR, Cummings BJ. Radiotherapy for mucosal melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1982; 8: 1121-1126
24. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of head and neck. *N Engl J Med.* 2006; 354: 567- 578
25. Zebary A, Jangard M, Omholt K, Olding RB, Hansson J. KIT, NRAS and BRAF mutations in sinonasal mucosal melanoma: a study of 56 cases. *Br J Cancer.* 2013; 109: 559- 564
26. Vandenhende C, Leroy X, Chevalier D, Mortuaire G. Sinonasal mucosal melanoma: retrospective survival study of 25 patients. *J Laryngol Otol.* 2012; 126: 147 151
27. Koivunen P, Bäck L, Pukkila M, Laranne J, Kinnunen I, Grénman R, et al. Accuracy of the current TNM classification in predicting survival in patients with sinonasal mucosal melanoma. *Laryngoscope.* 2012; 122:1734- 1738
28. Lin J, Li C, Wu G, Zeng Z. Analysis of prognostic factors of primary mucosal melanoma in nasal and oral cavity (article in Chinese). *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2012; 26: 49-52
29. Thariat J, Poissonnet G, Marcy PY, Lattes L, Butori C, Guevara N, et al. Effect of surgical modality and hypofractionated split-course radiotherapy on local control and survival from sinonasal mucosal melanoma. *Clin Oncol.* 2011; 23: 579- 586
30. Borst A, Schwipper V. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Facial Plast Surg.* 2011; 27: 237- 242

Manejo del astigmatismo con lentes tóricos en cirugías de catarata

-
- Dr. Carlos Luis Chacón, Cirujano Oftalmólogo, Clínica de Ojos Santa Lucía
 - Dra. María Sol Avalos, Cirujano Oftalmólogo, Clínica de Ojos Santa Lucía
-

Resumen

Introducción: El objetivo de la cirugía de catarata es proporcionar un buen estado visual e intentar disminuir o eliminar el uso de lentes correctivos en el posoperatorio. Para lograrlo hay que corregir el astigmatismo que está presente en el 15% al 29% de los pacientes con catarata. Una de las opciones es el uso de lentes tóricos.

Material y Métodos: Serie de casos para caracterizar la corrección del astigmatismo con lentes tóricos en cirugías de catarata en la Clínica de Ojos Santa Lucía, en la ciudad de Quito durante octubre del 2015 a octubre del 2016.

Resultados: Se revisó el tratamiento y evolución de 47 pacientes y 75 ojos, con una edad promedio (\pm DE) de 73 ± 10 años, con un número similar de hombres y mujeres.

En general, más del 80% de pacientes experimentó disminución del astigmatismo. La mejoría en el OD fue de 1.7 a 0.4, y en el OI de 1.5 a 0.4. Reducción significativa ($p < 0,0001$).

Al comparar el estatus pre-quirúrgico y post-quirúrgico se observó que las diferencias de promedios del logMAR de agudeza visual en OD y en OI fueron significativas.

Discusión: Es importante considerar siempre la corrección del astigmatismo en paciente con catarata, para obtener resultados óptimos de la agudeza visual y cubrir las necesidades y demandas de los pacientes.

Palabras clave: Catarata, Astigmatismo, Lentes intraoculares

Abstract

Introduction: The main objective of cataract surgery is providing a good visual status, avoiding the use of correctives after surgery. To do this, it is necessary to correct astigmatism that affects 15% to 29% of patients with cataracts. The best and safest option to correct this issue is through the use of toric lenses.

Methods: A case series study carried out at Santa Lucia Eyes Clinic in Quito Ecuador; from October de 2015 to October de 2016.

Results: From 47 patients, 75 eyes were included in the study, with an average (SD) age of $73 (\pm 10)$ year-old, with a similar number of men and women.

In general, more than 80% of the patients had a lower astigmatism. If we analyze quantitative data, we will find that the enhancement of the OR was 1.7 to 0.4 and in the OS from 1.5 to 0.4; both relations were significant ($p < 0.0001$).

Comparing both, preoperative and postoperative status, we saw that the differences of the average of logmar of visual acuity in OR and OS were also significant.

Discussion: We should always consider astigmatism correction in patients with cataracts, in order to obtain optimum results of visual acuity covering the needs and demands of the patients.

Key words: Cataract, Astigmatism, Intraocular Lenses

Introducción

El objetivo de la cirugía de catarata es proporcionar un buen estado visual e intentar disminuir o eliminar el uso de corrección en el postoperatorio, por eso –en la actualidad– es necesario considerar a la cirugía de catarata como una intervención, tipo refractiva.

El astigmatismo es una ametropía que se origina cuando la curvatura de la córnea no es regular, un eje predomina sobre el otro, lo impide que se forme una imagen puntual en la retina. Se puede clasificar el astigmatismo en regular e irregular, el primero se presenta cuando los dos meridianos principales de la córnea son perpendiculares entre sí, es decir se encuentran a 90° y el segundo cuando los dos meridianos principales de la córnea no son perpendiculares entre sí es decir son diferentes a 90° . El astigmatismo también puede clasificarse según las dioptrías en leve: > 0.25 dioptrías y < 1 dioptría; moderado: ≥ 1 dioptría y < 3 dioptrías; y, alto: ≥ 3 dioptrías.¹

Se estima que del 15% al 29% de los pacientes con catarata tiene más de 1.5 dioptrías de astigmatismo corneal o refractivo.¹

El objetivo del control del astigmatismo es para obtener un cilindro residual post-quirúrgico de menos de 0,50 D en cualquier eje, con este grado de astigmatismo la mayoría de los pacientes se ven beneficiados de una buena agudeza visual sin corrección.²

Una adecuada longitud, arquitectura, localización de la incisión y anchura; por ejemplo, incisiones $\leq 2,75$ mm producen menos astigmatismo. De igual modo, la utilización de lentes intraoculares, colocados en el saco capsular contribuirán a minimizar el astigmatismo inducido por la cirugía.³

Se debe, además, minimizar el efecto de rotación del ojo en el acto quirúrgico, para ello se marca el ojo en el meridiano de las 9 horas, posteriormente se realiza la incisión en el meridiano más curvo.³

Las opciones disponibles, en la actualidad, para la reducción del astigmatismo incluyen la realización de pequeñas incisiones en el meridiano temporal, la ablación tórica utilizando queratectomía fotorrefractivas con láser excimer⁴ incisiones relajantes corneales periféricas que corrigen hasta 3 dioptrías, pero son poco estables⁴ y el implante de lentes intraoculares tóricas - inventado por Shimizu- en 1992, que corrigen hasta 6 dioptrías.⁵

Los lentes intraoculares tóricas constituyen el método más predecible y seguro; para ello, una adecuada evaluación preoperatoria es indispensable ya que no se tiene que escoger simplemente el poder dióptrico correcto del lente intraocular a ser implantado, sino una evaluación preoperatoria de las propiedades ópticas de la córnea para disminuir las aberraciones esféricas y, además, tener en cuenta el astigmatismo de la cara posterior (0.33 D), ya que participa en el astigmatismo total. Si se toma en cuenta lo referido se tiene un cilindro < 0.5 D en el 80% de los pacientes⁶. Al contrario, si no se considera hay tendencia a sobre corregir 0.5 Dioptrías los astigmatismos a favor de la regla y a hipocorregir 0.3 D, los astigmatismos en contra de la regla.¹

Está indicado en pacientes con catarata y astigmatismo corneal regular preexistentes con un cilindro igual o mayor a una dioptría, tomando en cuenta la cantidad de astigmatismo inducido por la cirugía.⁵

Material y Métodos

Serie de casos que incluyó pacientes sometidos a facoemulsificación debido a catarata, para caracterizar la corrección del astigmatismo con lentes intraoculares tóricas, durante el periodo, octubre 2015 a octubre 2016.

Criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de catarata y astigmatismo corneal regular >1 , que hayan suscrito el consentimiento informado para realizar la cirugía y para incluirse en el estudio.

Criterios de exclusión: Fueron excluidos pacientes con astigmatismos irregulares, cualquier patología evidente que pudiera afectar la función visual en el postoperatorio: degeneración macular asociada a la edad, desprendimiento de retina, neuropatía óptica, glaucoma con o sin cirugía previa, retinopatía diabética, patología corneal, ojos ambliope y patologías que puedan afectar al centrado de la lente intraocular: pseudoexfoliación capsular, uveítis, diálisis zonular, catarata traumática retina, neuropatía óptica, glaucoma con o sin cirugía previa, retinopatía diabética, opacidad corneal, ojos ambliopes y patologías que puedan afectar al centrado de la lente intraocular: pseudoexfoliación capsular, uveítis, diálisis zonular, catarata traumática.

Evaluación prequirúrgica

Previo a la cirugía se realizó un examen oftalmológico completo que incluyó toma de la agudeza visual (AV), con cartilla de Snellen a 6m, refracción manifiesta para caracterizar las ametropías, biomicroscopía del segmento anterior, tonometría por aplanación, fundoscopia indirecta en lámpara de hendidura, biometría ocular para calcular el poder esférico del lente intraocular con la plataforma IOL Master con la fórmula SRK/T o Haigis tomando en cuenta medidas de queratometría, profundidad de cámara anterior y longitud axial, tomografía corneal (pentacam[®]) para el diagnóstico de astigmatismo se utilizó el pentacam el cual discrimina los patrones, el cilindro corneal, regularidad del astigmatismo y evalúa la aberración esférica a partir del holladay report con un valor de WFA40 > 0.100 um.

Para determinar el tipo de lente tórica a implantar se recurrió al software del fabricante (www.acrysoftorriccalculator.com). En dicha página se consigna la queratometría, el eje de la incisión, el astigmatismo inducido por el cirujano y el poder esférico resultante de la biometría; de acuerdo a estos parámetros el programa calcula el tipo de lente y el eje a posicionar el componente tórico de la lente.

Técnica quirúrgica: Todos los pacientes fueron operados por el mismo cirujano, con técnica de facoemulsificación, con la plataforma Constellation Vision System (Alcon) y asistida por láser de

femtosegundo con la plataforma LenSx (Alcon), bajo anestesia local, incisión de 2,2 mm corneal, por el meridiano que menor astigmatismo producía, capsulorexis circular continua y colocación de lente intraocular.

Se realizó la marcación automática del eje del astigmatismo, transquirúrgicamente con el Callisto® que está integrado a la biometría y al microscópico electrónico.

Características del lente: El lente intraocular con óptica esférica tórica biconvexa para cámara posterior es de acrílico hidrofílico con superficie hidrofóbica. El diámetro de su óptica es de 6mm y el diámetro total de 13mm. Su constante A es de 119.0. Potencia cilíndrica de la lente cilíndrica de 1.50 D 2.25 D, 3.00 D, 3.75D, 4.50D, 5.25D y 6.00 D en el plano del lente y la potencia del equivalente esférico es de +6.0 D a +30.0 D. 7

Evaluación postoperatoria

Se examinó a los pacientes a las 24 horas posteriores a la cirugía y a los 7 días. Se evaluó agudeza visual lejana con cartilla de Snellen; 6m. Se realizó refracción objetiva y biomicroscopia del segmento anterior.

Resultados

Se incluyeron 47 pacientes y 75 ojos; con una edad promedio de 73 ± 10 años, con una distribución homogénea entre hombres y mujeres (razón de masculinidad de 0,94:1). El vicio de refracción más común en ambos ojos fue miopía con frecuencias iguales o mayores al 50%; el análisis de astigmatismo según el pentacam demuestra la mayor frecuencia de astigmatismo se acumula en casos leves 50%, seguido por casos moderados en un 39% y severos en 11%.

En general en más del 80% de pacientes se evidenció disminución del astigmatismo. **Figura 1.**

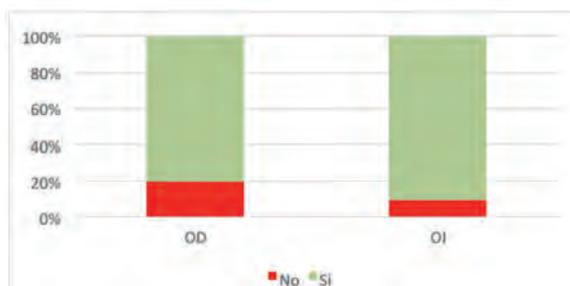


Figura 1: Mejora del astigmatismo posquirúrgico

Si analizamos los datos cuantitativos tenemos que la mejora en el OD fue de 1,7 a 0,4 y en el OI de 1,5 a 0,4; ambas relaciones son significativas ($p=0,001$). En general, el cambio de agudeza visual posoperatorio fue importante, en promedio la mejora fue de 69% en OI y 72% en OD.

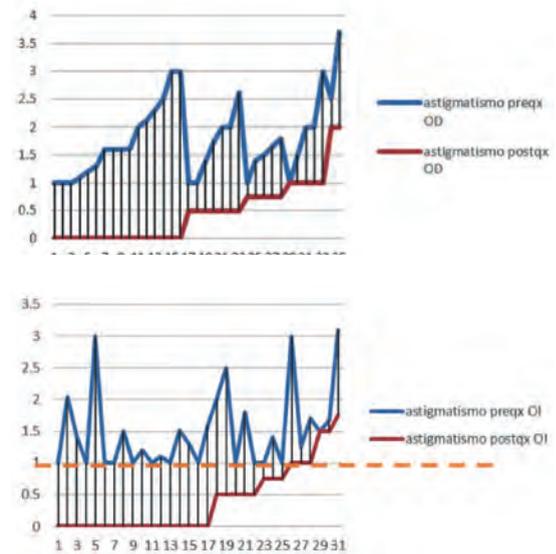


Figura 2: Análisis de la diferencia prequirúrgica y posquirúrgica del Astigmatismo OD y OI

Al comparar el estatus pre quirúrgico y posquirúrgico se observó que las diferencias de promedios del logMAR de AV. en OD y en OI fueron significativas OD de 0.56 a 0.11 $p < 0,000$; OI de 0.47 a 0.14 ($p < 0,0001$). **Figura 3.**

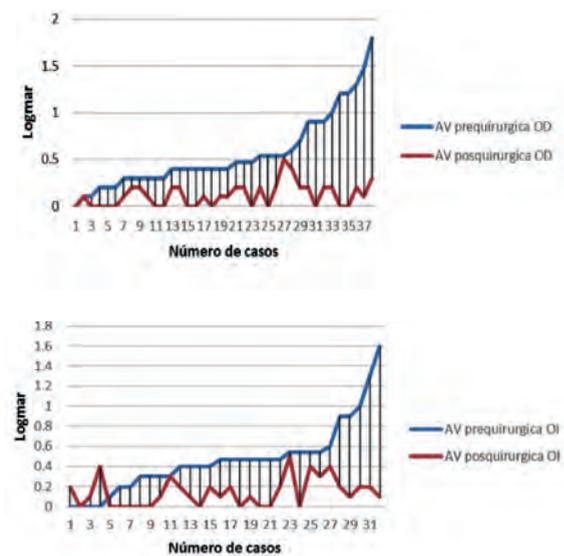


Figura 3: Comparación del estado pre y posoperatorio del logmar AV

Discusión

El astigmatismo moderado en catarata representa entre el 15 % y el 29%¹. En el estudio que se analiza está alrededor del 39%. Defecto óptico que influye mucho en la calidad visual y si no se lo corrige no se alcanzará una agudeza visual de calidad; por ello, la cirugía de catarata es actualmente una cirugía refractiva con pacientes más satisfechos ya que de esta manera se elimina la dependencia de anteojos.

La utilización de una lente intraocular tórica se plantea como una alternativa para la corrección del astigmatismo, al ser un método predecible y seguro en nuestro estudio el uso de lentes tóricas permitió la reducción significativa del astigmatismo postoperatorio en más del 80% de pacientes. Similar a lo observado en el estudio de Nienke et al., en donde el 88% de los ojos logró un cilindro refractivo residual de 1,00 dioptría o menos 8.

El cambio de agudeza visual postoperatorio fue importante, en promedio la mejora fue de 69% en OI y 72% en OD en relación al 79.31% de un estudio retrospectivo, que incluyeron 77 pacientes realizado por Campodonico et al. 9 Si se centra en corregir la parte esférica se tendrá un error refractivo muy importante, que no se va a corregir por sí solo y necesita obtener un buen desempeño visual sin corrección.

Conclusiones

El uso del lente tórico es un procedimiento que cada día se vuelve más frecuente. Se demuestra que el uso de esta técnica en los pacientes adecuados, mejora la agudeza visual sin complicaciones asociadas al procedimiento. Es importante considerar siempre la corrección de astigmatismo mayor a 1 en paciente con catarata para resultados óptimos de la AV, que cubran las necesidades y demanda de los pacientes.

Correspondencia

Dr. Carlos Luis Chacón
Clínica Santa Lucía,
Suiza 209 y Av. Eloy Alfaro
Teléfono: 2225900
Correo electrónico: drclchacon@hotmail.com

Referencias

1. Visser N, Ruiz-Mesa R, Pastor F, Bauer NJC, Nuijts RMMA, Montés-Micó R. Cataract surgery with toric intraocular lens implantation in patients with high corneal astigmatism. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2011; 37(8):1403-10
2. Eloy A, Villegas, Encarna Alcón, Pablo Artal. Minimum amount of astigmatism that should be corrected. *J Cataract Refract Surg*. 2014 ; 40(1): 13-19
3. Nienke Visser, Noël J.C. Bauer and Rudy M.M.A. Nuijts. Toric Intraocular Lenses in Cataract Surgery. *Astigmatism - Optics, Physiology and Management.*, 2012; 29:267-292
4. Roszkowska AM, De Grazia L, Meduri A, Wylegala E, Aragona P. Long-term results of excimer laser procedure to correct astigmatic refractive errors. *Med Sci Monit*. 2013; 19:927-33
5. Shimizu K, Misawa A, Suzuki Y. Toric intraocular lenses: correcting astigmatism while controlling axis shift. *J Cataract Refract Surg*. 1994; 20(5):523-6
6. Lindstrom RL. Surgical correction of postoperative astigmatism. *Indian Journal of Ophthalmology*. 7 de enero de 1990; 38(3):114
7. Alcon. disponible en: <http://www.alconcirugia.es/ACRYSOFT-Iq-Toric-Iol.aspx>
8. Nienke Visser, MD, Noel J.C. Bauer, MD, PhD, Rudy M.M.A. Nuijts, MD, PhD. Toric intraocular lenses: Historical overview, patient selection, IOL calculation, surgical techniques, clinical outcomes, and complications. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2013,39(4):624-37
9. Campodonico R, Paola; Bertrand C., Camila; Ramirez L., Ángela; Miño F., Muriel. Evaluación de lente intraocular AcrySof tórico en corrección de astigmatismo concomitante a catarata en el Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso. *Revista ANACEM*. 2012, 6 (2): 62-66

Hipertensión arterial y factores de riesgo en los médicos del Hospital Carlos Andrade Marín, Quito-Ecuador

- Dr. Patricio Rosero, Médico Intensivista HCAM. Msc. Seguridad y Salud Ocupacional
- Prof. Dra. Katja Radon, Epidemióloga, Doctora. Msc. Seguridad y Salud Ocupacional (Ludwig Maximilians Universität Munich)
- Msc. Astrid Garrido, Lic. Enfermería. Msc. Seguridad y Salud Ocupacional (Ludwig Maximilians Universität Munich)
- Dra. Fernanda Velasco, Médica Internista

Resumen

Introducción: La condición de salud cardiovascular y el grado de exposición al estrés laboral de los médicos especialistas que trabajan en un hospital de alta complejidad es poco conocida. Siendo la enfermedad cardiovascular la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo y la hipertensión arterial su más importante factor de riesgo, evaluar estos parámetros lo consideramos prioritario.

Material y Métodos: A través de una encuesta validada internacionalmente y la medición de la presión arterial realizamos un estudio de corte transversal a 220 médicos especialistas, divididos en dos grupos (áreas críticas y consulta externa) y establecimos su asociación con la edad, sexo, factores psicosociales, índice de masa corporal (IMC), tabaquismo, violencia y tiempo de trabajo.

Resultados: La hipertensión arterial fue del 34.6% y el IMC $>25 \text{ kg/m}^2$ 56.9% sin diferencia significativa entre los grupos de médicos. Destacaron además la violencia física presente en un 22% y los factores psicosociales con 34 % evaluados mediante el modelo de desequilibrio esfuerzo/ recompensa (ERI).

Discusión: La prevalencia de hipertensión arterial e IMC $>25 \text{ kg/m}^2$ es alta con una asociación directa, lo que requiere de una estrategia de salud preventiva, mientras que los factores de riesgo psicosocial y la violencia necesitan mayores estudios a futuro.

Palabras clave: Hipertensión, Índice de Masa Corporal.

Abstract

Introduction: The cardiovascular health condition and the degree of exposure to occupational stress that physicians working in a hospital of high complexity suffer are not yet known. Being the cardiovascular disease the main cause of morbidity and mortality worldwide and hypertension, the leading risk factor, the objective of this study was assessing these variables.

Methods: Using an internationally validated survey and applying the standard blood pressure measurement, we performed a cross-sectional study with 220 attending physicians working at hospital critical areas and outpatient clinics, in order to link variables like: age, sex, psychosocial factors, body mass index (BMI), smoking, violence and working time with arterial hypertension.

Results: The prevalence of hypertension in the studied sample was 34.6%. A BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ was found in 56.9% of the attendings studied. Physical violence at work was reported by 22% of the surveyed physicians and psychosocial factors were mentioned by 34 % of the studied subjects, using the model of imbalance effort/ reward ERI.

Discussion: Arterial hypertension had a direct relationship with a BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, therefore, a preventive health strategy is needed to be implemented among physicians, whereas, the role of psychosocial risk factors and violence need to be established by further research.

Key words: Hypertension, Body Mass Index.

Introducción

La hipertensión es uno de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) más importantes a nivel mundial, su prevalencia es creciente y afecta a más de un billón de adultos siendo la hipertensión la principal causa de accidente cerebrovascular¹. En América Latina, la prevalencia de hipertensión y otros factores de riesgo de ECV junto con estrategias para su prevención y control se han evaluado en varios países. En el estudio CARMELA, se evidenció una tasa de hipertensión del 18% (9% -29%) en siete ciudades de los principales países de América Latina^{2,3}. En un artículo publicado en 2015 por Ordunez et al⁴ la hipertensión, se consideró como el principal factor de riesgo para cardiopatía isquémica y enfermedades cerebrovasculares, afectando entre 20% y 40% de los adultos en América Latina.

En Ecuador según INEC (Instituto Ecuatoriano Estadísticas y Censo) en el informe del 2014, la enfermedad cardiovascular fue la principal causa de muerte, siendo responsable del 7.3% de todas las muertes, y teniendo una tasa de mortalidad de 29 muertes por 100,000 habitantes⁵.

Los factores organizacionales en ambientes de trabajo tales como carga horaria, alta presión para el logro de objetivos e inseguridad laboral entre otros pueden desencadenar estrés y afectar negativamente la salud de los trabajadores.

Para evaluar los factores psicosociales en el lugar de trabajo y su impacto en las condiciones de salud, se han desarrollado algunos modelos como el modelo Demanda / Control (DC) [Karasek, 1976] y el modelo de desequilibrio esfuerzo/ recompensa (Effort / Reward Imbalance Model- ERI) (Siegrist, 1996)⁶.

El modelo de ERI propone que los esfuerzos en el trabajo deben ser recompensados de varias maneras: ingresos económicos, respeto, estima, y se enfoca en condiciones socioeconómicas, tales como salarios, perspectivas de promoción y seguridad laboral⁷⁻⁹.

La tensión laboral es resultado de la combinación de algunos factores, pero se demuestra que las altas demandas o esfuerzos acompañados de baja actitud de decisión y/o baja recompensa producen un desequilibrio negativo en el lugar de trabajo lo que podría producir un aumento de la presión arterial (PA) y aumentar la ECV^{10, 11, 12, 13}.

Existen algunos estudios sobre la hipertensión en los trabajadores de la salud. Uno de ellos realizado en un hospital en España por Sainz Gutiérrez¹⁴ que compara la prevalencia de hipertensión entre el profesional de la salud (HCP) y el resto de la fuerza de trabajo, no presenta diferencias estadísticas para ambos grupos.

En otro estudio realizado en médicos en Brasil, la prevalencia de hipertensión fue del 17%. El análisis multivariado reveló con respecto al índice de masa corporal que “el riesgo de tener hipertensión fue 17.3% mayor para cada unidad adicional en el IMC (1 kg / m²)”¹⁵.

Finalmente, la prevalencia de hipertensión entre los trabajadores de la salud fue del 20.1% en un estudio nigeriano, además de una “fuerte asociación entre la prevalencia de hipertensión y el aumento de la edad, índice de masa corporal, consumo de alcohol y duración del empleo”¹⁶.

En Ecuador no hay información sobre la prevalencia de la hipertensión en los médicos especialistas que trabajan en condiciones de trabajo específicas como una presión constante, los horarios de trabajo prolongados, el abordaje continuo de la enfermedad y el enfrentamiento a la muerte. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de la hipertensión y los factores de riesgo que incluyen factores psicosociales en médicos especialistas de un hospital de tercer nivel (Hospital Carlos Andrade Marín Quito-Ecuador).

Material y métodos

Este fue un estudio transversal entre dos grupos de médicos especialistas en un hospital de tercer nivel en Quito-Ecuador (Hospital Carlos Andrade Marín) llevado a cabo febrero de 2016.

Población

La población total de médicos especialistas (N=370) se dividió en dos grupos según sus áreas de trabajo: 1) 140 médicos de áreas críticas (cuidados intensivos tanto adultos como pediátricos; adultos y pediátricos de Emergencia, anestesia y alto riesgo obstétrico) y 2) 230 médicos de áreas ambulatorias (clínicas y quirúrgicas).

La muestra del estudio incluyó 250 médicos especialistas (125 por grupo), de los cuales 222 aceptaron participar (89%) incluyendo 109 de áreas críticas y 113 de áreas ambulatorias. La aprobación del comité de ética de un hospital de tercer nivel se la obtuvo en noviembre de 2015 antes de comenzar el estudio. Todos los participantes firmaron un acuerdo de confidencialidad y un consentimiento informado.

Instrumentos de recolección de datos

La encuesta validada adaptada de las condiciones de trabajo y la salud de América Latina centrada en el desequilibrio esfuerzo/ recompensa que además incluyó preguntas relacionadas con los factores de riesgo para hipertensión arterial según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS). fue entregada a los participantes.

Las mediciones antropométricas y de la presión arterial (pautas NICE 2011) fueron tomadas en la respectiva área laboral del Hospital directamente por el autor principal.

Análisis de datos y definición de variables

En el presente estudio utilizamos la versión corta del cuestionario modelo ERI (Effort / Reward Imbalance) para evaluar la influencia cuantitativa del estrés ocupacional en la salud; El modelo ERI propone 3 componentes para explicar el impacto de los factores psicosociales en el trabajo: el primero esfuerzo como los esfuerzos extrínsecos (presión para trabajar horas extras, trabajo cada vez más exigente,

presión de tiempo constante, interrupciones repetidas) deben recompensarse; el segundo componente es la recompensa, en la forma de ingresos, respeto, estima y control del estado ocupacional (seguridad laboral, perspectivas de promoción, cambios de trabajo no forzados); y, el tercer componente es el compromiso excesivo, rasgo de afrontamiento personal expresado a través de la incapacidad para retirarse de las obligaciones laborales y la impaciencia e irritabilidad. Parecería que los trabajadores comprometidos pueden exponerse más a menudo a altas exigencias en el trabajo o pueden desplegar esfuerzos más allá de lo que es necesario. El punto de corte de ERI fue 1.43 y el compromiso en exceso 16. ERI se definió como variable independiente.

Como variables de confusión consideramos: edad, sexo, tabaquismo definido como el hecho de fumar al menos 1 cigarrillo al día durante los últimos 6 meses; violencia, considerada solo si fue violencia física cometida por personas que no pertenecen al lugar de trabajo como pacientes, familiares, estudiantes en los últimos 12 meses; duración del empleo y el sobrepeso u obesidad definido como índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 25.

En cuanto a la presión arterial, se consideraron dos variables para el análisis: 1) Hipertensión, definida como presión arterial $\geq 140/90$ y también aquellas con diagnóstico previo de hipertensión y 2) Presión arterial alta normal, definida como presión arterial $\geq 130/85$ de acuerdo con las Pautas Europeas de Hipertensión.

Los datos obtenidos de la encuesta, los parámetros antropométricos y la presión arterial se analizaron a través del software EPIINFO 7. Para el análisis de los resultados, el nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$. Realizamos un análisis bivariado entre variables independientes, factores de confusión en la población general; primero con las áreas de trabajo del médico especialista (pacientes ambulatorios frente a áreas críticas) y luego con hipertensión. Finalmente, se aplicó un modelo de regresión logística y obtuvimos un OR crudo y ajustado. El modelo incluyó variables como variables independientes a la edad, sexo, IMC $> 25 \text{ kg/m}^2$ y violencia física y como dependiente a la hipertensión arterial.

Resultados

Un total de 222 médicos especialistas concluyeron el estudio; el 49% pertenecía al área crítica. La mayoría eran hombres (62%) y el 60% tenían más de 40 años. Con respecto a las características sociodemográficas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los especialistas médicos que trabajan en el área de consulta externa y los que trabajan en áreas críticas **Tabla 1**.

La prevalencia de hipertensión ($BP \geq 130/85$) en la población general del estudio fue del 34,6%. ERI 33,9%, exceso de compromiso 41,4% y antecedentes de violencia física causada por personas fuera del área de trabajo 22,3% estuvo presente entre los especialistas; un IMC $> 25 \text{ Kg/m}^2$ se observó entre ellos el 56,9%.

Tabla 1. Datos descriptivos de la población general de estudio (N = 222) con respecto a las áreas de trabajo y las variables de confusión

		Consulta Ext.		Área crítica		p
		n=113	(%)	n=109	%	
Edad (años)	30 - 39	47	(41.6)	42	(38.5)	0.64
	≥ 39	66	58.4	67	(61.5)	
Sexo	Mujer	48	(42.5)	37	(33.9)	0.19
	Hombre	65	(57.5)	72	(66.1)	
IMC $>25 \text{ kg/m}^2$	No	52	(46.8)	42	(39.2)	0.26
	Si	59	(53.2)	65	(60.8)	
Tabaquismo	No	104	(92.1)	94	(86.2)	0.17
	Si	9	(7.9)	15	(13.8)	
*TA $\geq 130/85 \text{ mmHg}$	No	71	(62.8)	74	(67.9)	0.43
	Si	42	(37.2)	35	(32.1)	
*ERI	No	78	(69.1)	68	(62.9)	0.34
	Si	35	(30.9)	40	(37.1)	
Sobrecompromiso	No	61	(53.9)	69	(63.3)	0.16
	Si	52	(46.1)	40	(36.7)	
Violencia física (Por personas de fuera de área laboral)	No	87	(77.7)	84	(77.8)	0.99
	Si	25	(22.3)	24	(22.2)	
Duración empleo (años)	≤ 10	79	(69.9)	82	(75.2)	0.38
	≥ 11	34	(30.1)	27	(24.8)	

*ERI: Effort Reward Imbalance (punto de corte 1.42). Sobrecompromiso (punto de corte 16)

**TA: Presión Arterial

En los análisis bivariados, los factores de riesgo para población hipertensa fueron edad ≥ 39 años, ser de sexo masculino, IMC ≥ 25 , y haber experimentado violencia física en el lugar de trabajo comprometida por personas que no pertenecen al lugar de trabajo como pacientes, familiares, estudiantes en los últimos 12 meses. La prevalencia de hipertensión fue mayor en aquellos médicos con menos de 10 años de trabajo ($p = 0.014$). El 35% mostró riesgo psicosocial en el lugar de trabajo basado en el modelo ERI ($p = 0.79$); de la misma manera, el compromiso excesivo fue del 44% (OR 0,91; IC del 95%: 0,65 a 2,39) y ninguno de los otros factores se asoció con presión arterial alta.

Tabla 2.

Tabla 2. Resultados del análisis bivariado entre variables independientes, factores de confusión e hipertensión arterial en la población general.

		*TA ≥ 130/85 mmHg		
		n= 77	(%)	p
Edad (años)	30 - 39	21	(23.6)	<0.01
	≥ 39	56	(42.1)	
Sexo	Mujer	20	(23.5)	<0.01
	Hombre	57	(41.6)	
**IMC > 25 kg/m ²	No	19	(20.2)	<0.01
	Si	57	(45.9)	
Tabaquismo	No	66	(33.3)	0.22
	Si	11	(45.8)	
Violencia física (Por personas de fuera del área laboral)	No	52	(30.4)	0.02
	Si	24	(48.9)	
***ERI	No	50	(34.3)	0.79
	Si	27	(36)	
Sobrecumplimiento	No	43	(33.1)	0.55
	Si	34	(36.9)	
Duración del empleo (años)	≤ 10	48	(29.8)	0.01
	≥ 11	29	(47.5)	
Área laboral	Consulta externa	42	(37.2)	0.43
	Área crítica	35	(32.1)	

*TA: Presión Arterial

**IMC: Índice de Masa Corporal.

***ERI: Effort Reward Imbalance (punto de corte 1.42). Sobrecompromiso (punto de corte 16).

Tabla 3. Resultados de los modelos de regresión logística entre hipertensión y variables significativas

		Crudos		Ajustados	
		OR	95% CI	OR	95% CI
Edad	30-39 años				
	≥ 39 años	2.35	1.29-4.28	2.05	1.09-3.9
Sexo	Mujer				
	Hombre	2.31	1.26-4.24	1.89	0.98-3.66
*IMC >25 kg/m ²	No				
	Si	3.36	1.82-6.21	2.31	1.19-4.4
Violencia física (Por personas de fuera del área laboral)	No				
	Si	2.19	1.15-4.19	1.96	0.98-3.9

*IMC: Índice de Masa Corporal

El análisis de regresión logística confirmó que la edad avanzada y el IMC ≥ 25 kg/m² se asociaron con hipertensión. Las probabilidades en los hombres (OR 1.9; CI 1.0-3.67) de haber sufrido violencia física en el lugar de trabajo (OR 1.9; IC 95%: 1.0-3.9) también aumentaron, sin embargo, los resultados solo fueron

estadísticamente significativos después del ajuste **Tabla 3.**

Discusión

La prevalencia de hipertensión arterial en la población general fue del 34,6%, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes ambulatorios frente a las áreas críticas. De los factores de riesgo asociados con la hipertensión, el IMC ≥ a 25 kg/m² fue el más significativo (p <0,01) con una OR ajustada 2,31 (IC del 95%: 1,19 a 4,4).

En estudios latinoamericanos, la prevalencia de hipertensión en la población general varió según el estudio entre el 18% (9-29%)² y el 23-35%^{2,3}; mientras que en los trabajadores de la salud (TS) fue entre 19 y 24%^{17, 18} menor que el encontrado en nuestro estudio porque adoptamos un punto de corte BP ≥ 130/85 (presión arterial alta normal) según las guías de la Sociedad Europea de Hipertensión arterial 2013 (ESH). Las directrices de la ESH consideran en la población general estos valores como “Hipertensión enmascarada”^{19, 20} y deben tomarse en cuenta en el contexto de la evaluación del riesgo cardiovascular total (RCV); otras publicaciones como Gilbert en 2014 mencionan claramente que si la presión arterial aumenta de 115/75 mm Hg en adultos de 40-69 años, la mortalidad por RCV se incrementa de forma lineal incluso sin una historia de ECV (enfermedad cardiovascular)⁹

Un estudio en Brasil mostró un 17% de médicos hipertensos, y el modelo de regresión logística multivariable reveló una asociación estadísticamente significativa de hipertensión con las siguientes variables: sexo, edad, color de piel, ingreso familiar e índice de masa corporal¹⁵

El IMC ≥ 25 kg/m² fue del 57%, que estaría dentro de los rangos encontrados en estudios previos en Trabajadores de la salud con cifras que van desde 13-73%^{17,18}. La asociación entre la obesidad y la hipertensión arterial fue establecida hace décadas por mecanismos renales y neurohormonales investigados en diversas poblaciones²¹. Entre los participantes en nuestro estudio, esta asociación se estableció utilizando un modelo de regresión logística ajustado con un OR 2,31 y un IC del 95% de 1,19-4,4.

La obesidad tiene un papel importante en la fisiopatología de varias enfermedades crónicas tanto cardiovasculares (hipertensión) como desórdenes metabólicos, respiratorios e incluso cáncer. Esto indudablemente afecta a diferentes grupos de trabajadores y se considera resultado del estilo de vida moderno²². Por lo tanto, es importante promover programas de estilo de vida saludable en el lugar de trabajo.

Respecto a otra asociación relevante podría mencionar: la edad del médico ≥ 39 años se asoció con hipertensión (OR 2.05, IC 95% 1.09-3.9) pero no de género, aunque se estableció mayor riesgo en hombres (OR 1.89, IC 95% 0.98, 3.66)

El tabaquismo fue del 14,3% en comparación con otras publicaciones que lo mencionan en el 23%² y el 15,7 al 38,6%³ siempre en población general.

La violencia física causada por personas ajenas al lugar de trabajo (familiares o pacientes) fue un hallazgo interesante en nuestra población ya que la prevalencia del 22% entre médicos (p = 0,99), sin ser

estadísticamente significativa, es alta comparada con una publicación italiana, donde los médicos tuvieron un 12% de violencia física en comparación con el 45% de todos los profesionales participantes²³. La violencia contra los trabajadores de la salud tiene una alta incidencia, siendo las enfermeras el grupo más afectado. Los agresores son en su mayoría hombres, siendo la violencia verbal incluso seis veces más frecuente que la física. En Italia, por ejemplo, la prevalencia de violencia varía anualmente de 48.6 a 65.9%²³. En nuestro estudio no hubo diferencia en la frecuencia de violencia entre los médicos de consulta externa y los de áreas críticas, sin embargo se menciona que a nivel hospitalario las áreas de psiquiatría, emergencia y geriatría son las que reportaron las tasas más altas^{23, 24}.

Nuestro estudio no pudo establecer una relación directa entre la tensión laboral y la hipertensión en el modelo ERI ($p = 0,79$) y el compromiso excesivo ($p = 0,55$), a diferencia de una asociación directa claramente demostrada en la mayoría de los estudios^{9, 10, 13}, y principalmente en mujeres²⁵. Es importante señalar que el estrés laboral se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular²⁶.

Nuestro estudio tiene las siguientes fortalezas: 1) el tamaño de la muestra que fue representativo dentro del hospital, en ambos grupos, incluida una participación equilibrada de género y 2) una tasa de respuesta alta (89%). 3) El estudio se realizó con una prueba piloto, lo que permitió la evaluación de la encuesta, evitando así el sesgo de información. 4) La encuesta utilizada tiene validación internacional²⁷ y los dispositivos de medición utilizados (marca de presión arterial OMRO HEM-7130) tienen la aprobación requerida para estudios clínicos.

En cuanto a las limitaciones podemos mencionar: 1) que se trataba de un estudio transversal, y no fue posible establecer la causalidad entre los hallazgos identificados. 2) La monitorización de la presión arterial no fue ambulatoria; se realizó en el hospital durante la jornada laboral, probablemente bajo estrés laboral inevitable; sin embargo, se tomó como medida el descanso de al menos 5 minutos antes de la medición.

Por otro lado, no fue posible detectar cambios en la presión arterial ocurridos durante las distintas tareas diarias.

Conclusión

Tanto la hipertensión como el $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ tienen una alta prevalencia en la población general del estudio con una asociación directa así también la violencia física es un factor importante a considerar. Es prioritario establecer estrategias a través de un enfoque integral para abordar el factor de riesgo "clásico" para la hipertensión (como el sobrepeso y la obesidad) combinado con otros posibles factores de riesgo relacionados. En este sentido, los factores psicosociales y la violencia deben considerarse como prioridades para el análisis y la prevención en el futuro en el personal sanitario.

Agradecimiento

Al Centro para la Salud Internacional CIHLMU, financiado por el Servicio Alemán de Intercambio Académico (DAAD) a través del programa de superación del Ministerio Federal Alemán de Cooperación y Desarrollo (BMZ), por su soporte docente principalmente en este estudio.

A los médicos que participaron en esta investigación, por su valiosa contribución.

A las autoridades del Hospital Carlos Andrade Marín por aceptar este estudio.

Referencias

1. Schnall PL, Dobson M, Landsbergis P. Globalization, Work, and Cardiovascular Disease. *Int J Health Serv.* 2016; 46(4):656-92
2. Schargrodsky H, Hernandez-Hernandez R, Champagne BM, Silva H, Vinuesa R, Silva Aycaguer LC, et al. CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *Am J Med.* 2008; 121(1):58-65
3. Sanchez RA, Ayala M, Baglivo H, Velazquez C, Burlando G, Kohlmann O, et al. Latin American guidelines on hypertension. *Latin American Expert Group. J Hypertens.* 2009; 27(5):905-22
4. Ordunez P, Martinez R, Niebylski ML, Campbell NR. Hypertension Prevention and Control in Latin America and the Caribbean. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2015; 17(7):499-502
5. INEC. Estadísticas Vitales Básicas Defunciones 2014 <http://www.ecuadorencifras.gob.ec> 2014
6. Siegrist J. Psychometer properties of the Effort-Reward Imbalance Questionnaire. 2014
7. Juarez-Garcia A, Vera-Calzaretta A, Blanco-Gomez G, Gomez-Ortiz V, Hernandez-Mendoza E, Jacinto-Ubillus J, et al. Validity of the effort/reward

- imbalance questionnaire in health professionals from six Latin-American countries. *Am J Ind Med.* 2015; 58:636-49
8. Trudel X, Brisson C, Milot A, Masse B, Vezina M. Psychosocial work environment and ambulatory blood pressure: independent and combined effect of demand- control and effort-reward imbalance models. *Occup Environ Med.* 2013; 70(11):815-22
 9. Gilbert-Ouimet M, Trudel X, Brisson C, Milot A, Vezina M. Adverse effects of psychosocial work factors on blood pressure: systematic review of studies on demand-control-support and effort-reward imbalance models. *Scand J Work Environ Health.* 2014; 40(2):109-32
 10. Landsbergis P. Job Strain and Ambulatory Blood Pressure: A Meta-Analysis and Systematic Review. *AmJPublicHealth.* 2013; 103:e61-e71
 11. Babu GR, Jotheeswaran AT, Mahapatra T, Mahapatra S, Kumar A, Sr., Detels R, et al. Is hypertension associated with job strain? A meta-analysis of observational studies. *Postgrad Med J.* 2014; 90(1065):402-9
 12. Rosenthal T, Alter A. Occupational stress and hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2012; 6(1):2-22
 13. Trudel X, Brisson C, Milot A, Masse B, Vezina M. Adverse psychosocial work factors, blood pressure and hypertension incidence: repeated exposure in a 5-year prospective cohort study. *J Epidemiol Community Health.* 2016; 70(4):402-8
 14. Sainz J. Hypertension prevalence in health Care Staff and the rest of the Working Population. *Journal of Hypertension* 2010; 28(Supplement A)
 15. LMion Jr. Hypertension in employees of a University General Hospital. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo.* 2004; 59(6):329-36
 16. Owolabi AO, Owolabi MO, OlaOlorun AD, Amole IO. Hypertension prevalence and awareness among a health workforce in Nigeria. *Internet Journal of Medical Update - EJOURNAL.* 2015; 10(2):10
 17. Orozco CN, Cortes L, Viera JJ. Prevalence of cardiovascular risk factors in a population of health-care workers. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2016; 54(5):594-601
 18. Chou LP, Tsai CC, Li CY, Hu SC. Prevalence of cardiovascular health and its relationship with job strain: a cross-sectional study in Taiwanese medical employees. *BMJ Open.* 2016; 6(4):e010467
 19. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K. 2013 ESC-ESH- Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension.* 2013; 31(7):1281-357
 20. Sobrino, Domenech, Camafort. Prevalence of Masked hypertension and associated factors in normotensive healthworkers. *Blood Press Monit.* 2013; 18(6):326-31
 21. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res.* 2015; 116(6):991-1006.
 22. Egger G, Dixon J. Beyond Obesity and Lifestyle: A Review of 21st Century Chronic Disease Determinants. *BioMed Research International.* 2014:1-12
 23. Ferri P, Silvestri M, Artoni C, Di Lorenzo R. Workplace violence in different settings and among various health professionals in an Italian general hospital: a cross-sectional study. *Psychol Res Behav Manag.* 2016: 263-75
 24. Magnavita N, Heponiemi T. Violence towards health care workers in a Public Health Care Facility in Italy: a repeated cross-sectional study. *BMC Health Services Research* 2012. 2012; 12(108):1-9
 25. Gilbert-Ouimet M, Brisson C, Vezina M, Milot A, Blanchette C. Repeated exposure to effort-reward imbalance, increased blood pressure, and hypertension incidence among white-collar workers: effort-reward imbalance and blood pressure. *J Psychosom Res.* 2012;2(1):26-32
 26. Magnavita N, Fileni A. Work stress and metabolic syndrome in radiologists: first evidence. *Radiol Med.* 2014; 119(2):142-8
 27. Benavides FG, Zimmermann M. Conjunto mínimo básico de ítems para el diseño de cuestionarios sobre condiciones de trabajo y salud. *Arch Prev Riesg Labor* 2010;3:13-22

Mortalidad relacionada con niveles séricos de troponina y péptido natriurético cerebral (BNP) en pacientes con insuficiencia renal crónica

- Dr. José Guanotásig, Emergenciólogo, Servicio de Emergencias, HCAM
- Dr. Hugo Romo, Intensivista, Servicio de Emergencias, HCAM
- Dra. Mayra Castro, Emergencióloga, Servicio de Emergencias, HCAM
- Dra. Paulina Arellano, Radióloga, HEG

Resumen

Introducción: Las troponinas y el péptido natriurético cerebral son biomarcadores asociados a lesión miocárdica e insuficiencia cardíaca, respectivamente. Sus niveles séricos se modifican en relación inversa a la tasa del filtrado glomerular. Varias publicaciones evalúan su valor predictivo de mortalidad tanto en la población general como en pacientes con insuficiencia renal.

Materiales y Métodos: Estudio prospectivo que incluyó 98 pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento dialítico. El objetivo fue establecer el punto de corte de las concentraciones séricas de troponina y péptido natriurético en falla renal. Pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca fueron excluidos del estudio. Se realizó análisis bivariado, multivariado con regresión logística y aplicación de curvas ROC. Un valor $p < 0.05$ fue aceptado como significativo.

Resultados: El promedio de edad de los pacientes fue 50.7 ± 27.2 años; rango 20-87 años. El promedio de la troponina sérica I (TnI us) fue $59 \pm 64,9$ ng/mL y del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) $507,3 \pm 633,2$ pg/mL. En el modelo de regresión logística troponina y edad fueron las únicas variables que alcanzaron significancia como predictores de mortalidad ($p < 0,01$). Las curvas ROC permitieron establecer los puntos de corte de los biomarcadores asociados a mortalidad.

Discusión: La edad y el nivel sérico de troponina parecen útiles predictores de mortalidad en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Palabras claves: Troponina, péptido natriurético encefálico, Insuficiencia Renal Crónica, Infarto del Miocardio.

Abstract

Introduction: Troponins and brain natriuretic peptide are specific biomarkers linked to myocardial injury and heart failure. Biomarkers blood levels are inversely related to glomerular filtration rate. Previous publications have assessed their predictive role to mortality in renal failure patients.

Materials and Methods: Prospective study that followed 98 patients with chronic kidney disease on dialysis treatment during four years. The main goal was establishing blood levels of both biomarkers in renal failure. Patients with a past history of ischemic heart disease and heart failure were excluded. Bivariate, multivariate analysis and ROC curves were applied. A p -value < 0.05 was accepted as significant.

Results: Patients' mean age was 50.7 ± 27.2 years-old; range 20-87 y.o. Mean serum troponins I (TnI-us) blood level was $59 \pm 64,9$ ng/mL and brain natriuretic peptide 507.3 ± 633.3 pg/mL. In the logistic regression model, troponin and age were significant predictors of mortality ($p < 0.01$). ROC curves let us to obtain cut-off biomarker levels.

Discussion: Age and troponin blood levels seemed to be useful indicators to predict mortality in our chronic renal failure patients.

Key words: Troponin, Natriuretic Peptide, Brain, Renal Insufficiency, Chronic, Myocardial Infarction.

Introducción

Los biomarcadores son utilizados en medicina en una variedad de situaciones, que definen el diagnóstico, así como el pronóstico de diversas patologías.^{1,2} La troponina es el marcador bioquímico más utilizado para el diagnóstico precoz del síndrome coronario agudo y permite determinar la necrosis del tejido cardíaco.³ El complejo de troponinas (Tn) es un complejo proteico formado por tres isoformas: TnI, TnT y TnC; las dos primeras son específicas del músculo cardíaco, en tanto que la última es parte del músculo estriado. Son secretadas al plasma siendo posible su identificación por múltiples métodos inmunológicos.⁴

Basados en la Tercera Definición Universal del infarto del Miocardio se plantea el rol fundamental que cumple la troponina en el diagnóstico oportuno, considerando a este biomarcador como uno de los criterios esenciales, debido a su alta sensibilidad y especificidad. Además, puede ser detectado en suero dentro de las dos a tres primeras horas del inicio del evento isquémico.⁵

Otras causas que elevan estos biomarcadores son las siguientes: falla renal, falla cardíaca, bradi o taquiarritmias, procedimientos quirúrgicos mayores no cardíacos y procedimientos cardíacos.⁶ En los pacientes que presentan insuficiencia renal, los biomarcadores pueden sufrir tales alteraciones en las concentraciones plasmáticas⁶, que el diagnóstico de infarto agudo de miocardio se vuelve un desafío.

Otros biomarcadores cardíacos incluyen al péptido natriurético cerebral, la fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral o NT-proBNP; por sus siglas en inglés, así como la troponina T e I15-16-17, que han demostrado ser marcadores pronósticos de mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica.⁸⁻⁹⁻¹⁰⁻¹¹

En el caso de la troponina T, las concentraciones plasmáticas superiores a 0,01 ng/ml son determinantes para el diagnóstico de síndrome coronario agudo, con la ventaja de que su valoración se realiza a través de un único ensayo bioquímico.¹²

No sucede lo mismo con la troponina I, la cual tiene variaciones significativas dependiendo del método y del laboratorio en el cual se procese. Por ejemplo, en el DPC Immulite: 0, 40 ng/ml, Abbot AxSYM: 0, 30 ng/ml, Bayer ACS: Centaur: 0,15ng/ml, Ortho Vitros: 0, 10 ng/ml, Bayer ACS: 180: 0,07ng/ml, Roche Elecsys, third generation: 0.01ng/ml.¹³

Por otro lado, los valores normales de corte para el péptido natriurético cerebral o BNP, habitualmente medidos para la detección de la insuficiencia cardíaca¹⁴ son <400 pg/mL, por lo que se han estandarizado independientemente del método que se utilice. En el país no se realizaron estudios que demuestren los valores de troponinas o péptido natriurético cerebral (BNP) en pacientes con falla renal en estadios terminales, sin patología isquémica ni se ha evaluado el valor pronóstico de estos biomarcadores con mortalidad. El objetivo del estudio fue definir los puntos de corte de los biomarcadores en estos pacientes y reevaluar su utilidad como predictores de mortalidad.

Materiales y métodos

Población

La población del estudio fue de 98 pacientes sometidos a hemodiálisis en el Hospital Carlos Andrade Marín y en centros de diálisis de convenio que prestan servicios de hemodiálisis a los afiliados en la provincia de Pichincha. Todos los pacientes aceptaron formar parte del estudio y suscribieron el consentimiento informado correspondiente.

A todos los pacientes se les realizó electrocardiogramas (Electrocardiógrafo Schiller AT2) y ecocardiogramas (Samsung Madison SonoAce X6), para descartar patología cardíaca subyacente. Cardiólogos expertos en ecocardiografía y electrocardiografía revisaron los exámenes y consignaron sus informes en la historia clínica informática de los pacientes, en el sistema AS 400- IBM del Hospital Carlos Andrade Marín. Al cabo de cuatro años de seguimiento revisamos los registros de mortalidad de los pacientes estudiados.

Criterios de inclusión

Pacientes con insuficiencia renal crónica estadio V, clasificación determinada por la National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) 2012 en el programa de hemodiálisis, que no tengan antecedentes de cardiopatía isquémica y sean mayores de 18 años.

Criterios de exclusión

Pacientes con signos electrocardiográficos de isquemia miocárdica reciente o antigua, portadores de valvulopatías, pericarditis o insuficiencia cardíaca. Antecedentes de cateterismo cardíaco o cirugía cardíaca recientes.

Marcadores bioquímicos

De enero a diciembre 2013 se obtuvo muestras de sangre de 98 pacientes con falla renal crónica estadio V, según la National Kidney Foundation. La toma se hizo en tubos vacutainer BD, inmediatamente antes de la sesión de hemodiálisis. Las muestras fueron enviadas al laboratorio para medir los niveles séricos de troponina I ultrasensible (TnI-us) y péptido natriurético cerebral (NT-proBNP). Las concentraciones de (TnI us) troponina ultrasensible fueron medidas con el analizador electroquimioluminiscente Cobas e 411 (Roche). Valores inferiores a 14 ng/L se interpretaron como probabilidad baja de infarto agudo de miocardio (IAM); de 14 a 50 ng/L como probabilidad intermedia; valores superiores a 50 ng/L, diagnóstico altamente probable de IAM. El péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) fue medido con el espectrofotómetro Architect i2000 de Abbot. Interpretación: concentraciones menores a 300 pg/ml: baja probabilidad de insuficiencia cardíaca; de 300 a 1800 pg/ml: probable insuficiencia cardíaca; superiores a 1800 pg/ml: alta probabilidad de insuficiencia cardíaca.

Análisis estadístico

Estudio prospectivo con análisis bivariado y multivariado. Las variables cuantitativas se representaron con medidas de tendencia central y de dispersión y las no paramétricas, con la mediana y el rango intercuartílico. Se aplicó el análisis de curvas ROC (Receiver operating characteristic curve) y se obtuvo los puntos de corte de troponina y NT-proBNP. Luego se empleó los paquetes estadísticos R, v 3.4.2; MedCalc v 17.9.7 y StatsDirect. Un valor $p < 0,05$ fue aceptado como significativo.

Resultados

En la muestra hubo 42 mujeres y 56 varones; la edad promedio (DE) fue 50,7 ($\pm 17,2$) años, con un rango de 20 a 87 años. La tabla 1 contiene la descripción de las variables medidas en sangre: troponina I (TnI) y NT-proBNP, así como las obtenidas mediante ecocardiografía: fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FE) y presión de la arteria pulmonar (PAP).

Tabla 1. Variables medidas en los pacientes con insuficiencia renal (N=98)

Variables	Edad (años)	T. en diálisis (meses)	TnI-us (ng/ml)	BNP (pg/ml)	FE* (%)	PAP** (mmHg)
Media	50,7	41	59,0	621,2	61,7	36,8
Mediana	52,5	36	33,3	329,0	63,0	35,0
Desv. estándar	17,2	43	64,9	648,8	8,8	12,8
P0.25	36,0	12	22,4	166,8	56	28
P0.75	64,0	60	69,9	821,8	68	42

* FE: fracción de eyección. ** PAP: presión de la arteria pulmonar.

La distribución de los biomarcadores no fue normal sino sesgada a la derecha, por lo que para su descripción utilizamos percentiles y pruebas no paramétricas cuando realizamos comparaciones. **Figura 1.**

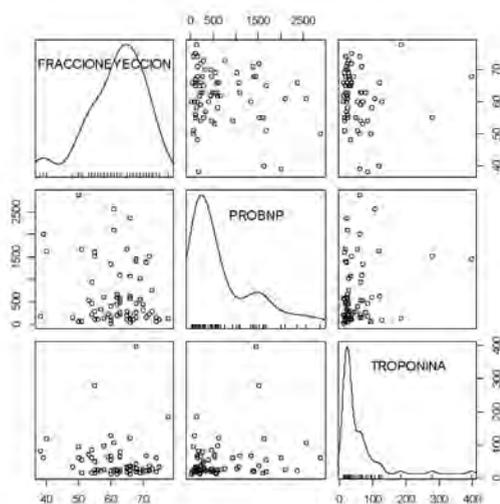


Figura 1. Descripción de los biomarcadores y la FE.

Pese a que la muestra excluía pacientes con cardiopatía, la ecocardiografía identificó lesiones que habían sido inadvertidas por médicos y pacientes en el 53% de la muestra. **Tabla 2.**

Tabla 2. Hallazgos ecocardiográficos

Normal	42	47%
Difusión sist/diast	25	28%
Hipertrofia	14	16%
Otros	8	9%
Total	89	

Luego de realizar análisis bivariado, las variables más significativas fueron incluidas en un modelo multivariado de regresión logística. Teniendo a mortalidad como variable dependiente, cada uno de los predictores estudiados (NT-proBNP, Troponina, FE, PAP, Edad) ingresaron paso a paso (stepwise) hasta obtener el modelo más adecuado. El modelo final incluyó uno de los biomarcadores (Troponina) y a la edad pero excluyó a las demás variables. **Tabla 3**

Al emplear el análisis de las curvas ROC con las muestras de sangre de los pacientes con insuficiencia renal crónica se obtuvo los puntos de corte más óptimos para predecir mortalidad en los cuatro años de seguimiento. **Figura 2. Tabla 3.**

Tabla 3. Resultados de la Regresión Logística

					OR	CI 95%
Intercept	b0 = -5,16	z = -4,26	P < 0,0001			
Edad	b1 = 0,06	z = 3,05	P = 0,002	1,06	1,02	1,09
Troponina	b2 = 0,011	z = 2,95	P = 0,003	1,01	1,0	1,02

$$\text{logit } Y = -5,16 + 0,057 * \text{EDAD} + 0,011 * \text{TROPONINA}$$

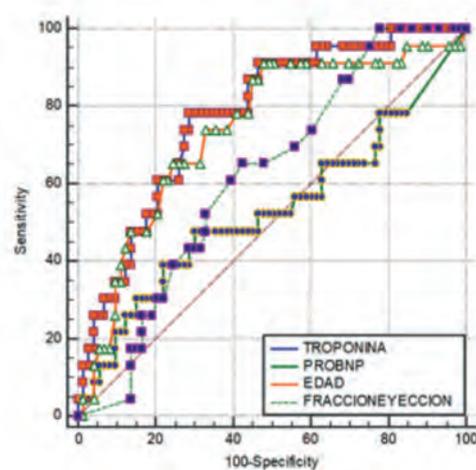


Figura 2. Curvas ROC de las variables del estudio

Tabla 3. Variables predictoras de mortalidad en pacientes con IRC, HCAM 2015-2017 (N=98)

Variables (IC-95%)	Troponina	NT-pro BNP	Edad	FE*	PAP**
†AUC	0,77 (0,69-0,86)	0,52 (0,40-0,64)	0,74 (0,65-0,84)	0,39 (0,29-0,49)	0,68 (0,580,77)
Punto de corte	52,24 ng/ml	476 pg/ml	48 años	61%	31 mmHg
Sensibilidad	0,83 (0,61-0,95)	0,54 (0,37-0,69)	0,91 (0,79-0,98)	0,65 (0,50-0,79)	0,83 (0,69-0,92)
Especificidad	0,71 (0,59-0,81)	0,64 (0,51-0,76)	0,52 (0,40-0,64)	0,57 (0,45-0,69)	0,51 (0,39-0,82)
‡LR+	2,9	1,5	1,9	1,5	1,7

*FE: fracción de eyección. ** PAP: presión de la arteria pulmonar.
†: AUC: área bajo la curva. ‡: Razón de verosimilitud

Discusión

En la muestra estudiada con pacientes portadores de insuficiencia renal, valores de troponina superiores a 50 ng/ml y una edad de 48 años o más permitieron clasificar correctamente a quienes sobrevivieron o no en cuatro años de seguimiento. Un alto porcentaje de pacientes con diabetes mellitus desarrollan insuficiencia renal crónica y se estudió el efecto de la glicosilación no enzimática sobre el efecto estructural de las proteínas, lo que impacta en el proceso aterosclerótico y los depósitos ateromatosos.^{20,21} Si bien, valores de NT-proBNP superiores a 476 pg/ml corresponden al punto de corte del análisis multivariado, no consideramos su valor predictivo debido a que no alcanzó significancia estadística. Sin embargo, sería importante reanalizarlo en nuevos estudios con diseños apropiados, mayor tamaño de la muestra y con un horizonte temporal de seguimiento más amplio. De igual manera, estos estudios permitirían definir, con mayor exactitud, los puntos de corte de las variables estudiadas. Pese a alcanzar significancia estadística, el aporte de la troponina (6%) y de la edad (1%) es muy bajo para utilizarlos en la práctica clínica y coincide con los resultados de la Razón de Verosimilitud (LR+). Por otro lado, la ecocardiografía debería emplearse más a menudo para la evaluación cardiovascular y seguimiento de los pacientes con insuficiencia renal crónica, puesto que la mortalidad de origen cardiovascular es superior a la de la población general.

Fuente de financiamiento

Los autores.

Declaración de conflicto de interés

Los autores no tienen ningún conflicto de interés en este estudio.

Correspondencia

Dr. José Guanotásig
jaguanotasig@uce.edu.ec

Referencias

1. Arango SS. Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana. *Rev. Fac. Nac. Salud Pública* 2011; 30(1): 75-82
2. Le EH, Klootwijk PJ, Weimar W et al. Significance of acute versus chronic troponin T elevation in dialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2004; 98: c87-c9
3. Luciardi, H. (2012). Rol creciente de las troponinas cardíacas como multimarcadores. *Revista de La Federación Argentina de Cardiología*, 41(3), 149-150
4. Katrukha, I. A. (2013). Human Cardiac Troponin Complex. Structure and Functions, *Biochemistry (Moscow)*, 78(13), 1447-1465
5. Reed G. W, Rossi J. E, & Cannon C. P. (2017, January 14). Acute myocardial infarction. *The Lancet*. *Lancet Publishing Group*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30677-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30677-8)
6. Thygesen K, Alpert J. S, Jaffe A. S., Simoons M. L, Chaitman B. R, White, H. D, Wagner, D. R. (2012). Third universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal*, 33(20), 2551-2567. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs184>
7. Goldstein S. L. (2011). Acute kidney injury biomarkers : renal angina and the need for a renal troponin I. *BMC Medicine* 2011, 9:135
8. Jacobs L. H, Kerkhof J. J. Van De, et al. Inflammation, overhydration and cardiac biomarkers in haemodialysis patients : a longitudinal study, *Nephrol Dial Transplant* (2010) 25: 243-248
9. DeFilippi C, Wasserman S, Rosanio S et al. Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. *JAMA* 2003; 290: 353-359
10. Sommerer C, Giannitsis E, Schwenger V et al. Cardiac biomarkers in haemodialysis patients: the prognostic value of amino-terminal pro- B-type natriuretic peptide and cardiac troponin T. *Nephron Clin Pract* 2007; 107: c77-c81
11. Macin S. M, Reyes L, Lange J, Perna E. R, Coronel M. L, Brizuela, M., ... Arjol, B. G. (2016). Valor pronóstico del NT-proBNP en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. *Revista de La Federación Argentina de Cardiología*, 45(3), 130-134
12. Wu AH, Apple FS, GilberWB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. *National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: Recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases*. *Clin Chem*. 1999 Jun; 45(7): 1104-21
13. Panteghini M, Gerhardt W, Apple FS, et al. IFCC Scientific Division, Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage. Quality specifications for cardiac troponin assays. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39:174-8
14. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray J, Ponikowski P, Alexander P, Poole-Wilson Strömberg A, Veldhuisen D, Dan Atar ... *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008* ‡: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, Volume 29, Issue 19, 1 October 2008, Pages 2388-2442
15. Apple, F. S. (2004). Multi-Biomarker Risk Stratification of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide, High-Sensitivity C - reactive protein, and Cardiac Troponin T and I in End-Stage Renal Disease for All-Cause Death. *Clinical Chemistry*, 50(12), 2279-2285. <http://doi.org/10.1373/clinchem.2004.035741>
16. Arici M, & Walls J. (2001). End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: Is C-reactive protein the missing link? *Kidney International*, 59(2), 407-414. <http://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.059002407.x>
17. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, & Wanner, C. (1999). Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney International*, 55(2), 648-658. <http://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00273.x>
18. Mehta R. L, Kellum J. A, Shah S V, Molitoris B. A, Ronco C, Warnock D. G, & Levin A. (2007). Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care*, 11(2), R31. <http://doi.org/10.1186/cc5713>
19. Mongeon F, *Effect of Hemodialysis, Coronary Artery Disease and Diabetes on Cardiac Troponin T: A Prospective Survey Over One Year*, *The Open Cardiovascular Medicine Journal*, 2009, 3, 69-77
20. Serrano Ríos M. Factores de riesgo cardiovascular en el paciente diabético, En: *Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas*, Edición 2004, SEMI, Sociedad Española de Medicina Interna

Auditoría de los tiempos quirúrgicos en el HCAM, 2015-2017

• Dr. Hugo Romo, Intensivista, Coordinador General de Investigación, HCAM

Resumen

Introducción: El objetivo principal del estudio fue evaluar los tiempos quirúrgicos y establecer modelos de predicción para tomar decisiones que mejoren la eficiencia de los quirófanos en un hospital de tercer nivel.

Materiales y Métodos: Estudio descriptivo de la actividad quirúrgica realizado en el Hospital Carlos Andrade Marín de enero 2015 a junio 2017.

De 64288 registros de intervenciones quirúrgicas revisados solo 37351 fueron empleados en este estudio, luego de excluir inconsistencias errores y duplicados. ANOVA para medidas repetidas se utilizó para analizar los tiempos de cirugía, anestesia y quirófano. Un valor $p < 0.05$ fue aceptado como significativo. Utilizamos paquetes estadísticos: JASP, R y Epi-Info 7.

Resultados: Los tiempos registrados mostraron distribuciones sesgadas a la derecha con diferencias significativas entre ellas. El mayor número de cirugías correspondió a Cirugía General (15.7%), Obstetricia (15%), Traumatología (15%) y Ginecología (9%). Los quirófanos más utilizadas fueron el número 6 (16.7%) empleado por varios servicios quirúrgicos, especialmente Cirugía General y el número 14 (13.5%), correspondiente a Obstetricia.

Discusión: El mayor inconveniente detectado fue el registro incompleto y la falta de registro de la actividad quirúrgica en sala de operaciones. No hubo registros en casi el 30% de los pacientes intervenidos. Más del 10% de errores de registro fueron detectados. Todo lo anterior nos llevó a prescindir del 48% de los registros del banco de datos. Necesitamos mejorar el sistema de registro de las actividades quirúrgicas.

Palabras clave: Auditoría, actividad quirúrgica.

Abstract

Introduction: The main goal of this study was reviewing the times employed in surgery, anesthesia and the operating room of patients attended in a third level hospital.

Methods: Descriptive study of the surgical activity carried out at Carlos Andrade Marín Hospital, from January 2015 to June 2017. From 64 288 registries received only 37 351 were finally analyzed since registries containing errors and duplicates were excluded. ANOVA for repeated measures was used to analyze surgical times. A p-value < 0.05 was considered significant. Statistical packages JASP, R and EpiInfo 7 were employed.

Results: Time distributions were skewed to the right, therefore, the median was employed. Differences were significant among them. The largest number of surgeries belonged to General Surgery (15.7%), Obstetrics (15%), Orthopedics (15%) and Gynecology (9%). The busiest operating rooms were: number 6 (16.7%) and number 14 (13.5%).

Discussion: Among the problems detected, the lack of registration of surgical times reached almost 30%, plus 10% of registration errors. Therefore, we discarded around 48% of the received data. The limitations of the available data, unfortunately did not allow us to fully analyze operating room activities, therefore, we need to improve the registration of surgical activities.

Key words: Audit, operating room.

Introducción

El objetivo principal del estudio fue revisar la distribución de los tiempos quirúrgicos y de anestesia en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas en un hospital de tercer nivel. Estudios preliminares muestran que en estas bases de datos interactúan factores como la severidad de la patología del paciente, la complejidad del acto operatorio, eventos inesperados que pueden ocurrir y que influyen en la calidad de la información almacenada, despertando interrogantes sobre la confiabilidad de los datos utilizados para medir la eficiencia de la actividad quirúrgica.^{1,2}

El quirófano es uno de los servicios hospitalarios de mayor costo, debido en gran medida a la infraestructura instalada y al recurso humano.

Por esta razón es importante medir su eficiencia. Maximizar su eficiencia es crucial para mantener la viabilidad económica de la unidad hospitalaria, sea esta pública o privada.³ Uno de los factores relativos a la eficiencia de la sala de operaciones es la medición del tiempo quirúrgico, que ayuda a identificar ciertas ineficiencias del programa quirúrgico y establecer sus posibles soluciones. El análisis de la utilización del quirófano puede hacerse calculando los índices de ocupación propuestos por Donabedian y señalados como indicadores de proceso.

Índice bruto de ocupación de quirófanos: [(Sumatoria de tiempos entre la entrada y salida de quirófano de cada uno de los pacientes de cirugía programada) + (sumatoria de tiempos reales entre la salida de un paciente hasta la entrada del siguiente en un mismo quirófano de cirugía programada)] / (sumatoria de horas agendadas para cada quirófano) * 100]. Se considera que 85% es el estándar.

Índice neto de ocupación de quirófanos: [(Sumatoria de tiempos entre la entrada y la salida de quirófano de cada uno de los pacientes en quirófanos de cirugía programada) / (sumatoria de horas agendadas para cada quirófano en un centro) por 100]. Se estima que el estándar es de un 82% en el caso del neto.

Experiencias como las del Servicio Madrileño de Salud (SERMAS) parecen interesantes y podría adaptarse a los sistemas de salud del país. Evalúan la actividad quirúrgica de los hospitales, mediante la creación de un agrupador de los tiempos quirúrgicos y toman en cuenta la complejidad de los procedimientos basados en la codificación CIE-9. Luego de establecer tiempos estándar, el rendimiento de los quirófanos puede obtenerse con la comparación de los tiempos reales con su estándar. Esta práctica reemplazaría al índice de ocupación del quirófano que no toma en cuenta el tiempo muerto entre las cirugías ni la complejidad de las intervenciones quirúrgicas.

Para gestionar el proceso señalado algunos investigadores aplican una herramienta conocida como Lean and Six Sigma (LSS) que proviene de la industria automotriz para controlar los siguientes componentes: financiero, inventarios, procesamiento de la información, hospitalización, cirugía del día, equipo quirúrgico, etc. Los resultados

se tradujeron en optimización de todo el proceso al eliminar los tiempos que constituían barreras en la programación quirúrgica.³ Esta metodología fue replicada en varios centros médicos con resultados significativos de mejora en todos ellos. En general, se logró reducir las tasas de infección posoperatorias y conseguir mayor eficiencia en la gestión quirúrgica.^{4,5}

Materiales y métodos

Evaluación retrospectiva de los registros de la actividad quirúrgica en sala de operaciones desde abril 2015 hasta junio 2017 en un hospital de tercer nivel del Ecuador, el Hospital Carlos Andrade Marín que cuenta con 610 camas. Un total de 64 288 registros de intervenciones quirúrgicas, electivas y de emergencia fueron revisados. Luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión se depuró el banco de datos de los registros duplicados e incompletos o en blanco. La muestra definitiva fue de 37 351 registros que fueron sometidos al análisis estadístico correspondiente. Las variables cuantitativas se representan con medias y desviaciones estándar. En caso de distribuciones no normales se utilizó la mediana y el rango intercuartílico. La definición de los tiempos quirúrgicos fue la siguiente:

Tcirugía: tiempo en minutos desde el inicio de la incisión hasta el cierre de la herida quirúrgica.

Tanestesia: tiempo en minutos desde el ingreso al quirófano hasta la salida del paciente a la sala de recuperación.

Tquirófano: tiempo en minutos desde el ingreso al quirófano incluido el intervalo hasta la siguiente cirugía.

El análisis de varianza de un factor para medidas repetidas fue utilizado; valores de $p < 0.05$ fueron aceptados como significativos. Análisis de clusters, regresión lineal múltiple y series de tiempo fueron utilizados. La información se almacenó en hojas de cálculo de excel (Microsoft Office 2010) y para el análisis estadístico se recurrió a varios paquetes estadísticos: JASP, R y Epi Info 7.

Resultados

Los datos demográficos de los pacientes de la muestra indicó un predominio de mujeres y de cirugías programadas, respecto a las cirugías de emergencia. La distribución según el tipo de beneficiario mostró un mayor número de afiliados activos. **Tabla 1:**

Variables		N=37351	%	IC 95%
Sexo	Femenino	22.368	54,5	54-55
	Masculino	16.983	45,5	45-46
Tipo de cirugía	Emergencia	15.024	40.2	39-41
	Programada	22.327	59.8	59-60

Variables		N=37351	%	IC 95%
Beneficiario	SG. Activos	21.947	58,8	58,3-59,3
	SG. Jubilados	6.591	17,6	17,3-18,0
	Ext. Cobertura (cónyuges)	296	0,8	0,7-0,8
	Hijos < 18 años	4.840	13,0	12,6-13,3
	SSC (activos)	1.749	4,7	4,5-4,9
	SSC (Jubilados)	114	0,3	0,2-0,4
	Voluntarios	1.195	3,2	2,9-3,3
	Montepío	458	1,2	1,1-1,3
	Particulares	92	0,2	0,2-0,3
	MSP, Red y convenios	69	0,2	0,1-0,2

Respecto a los tiempos quirúrgicos registrados en cada paciente, estos mostraron distribuciones sesgadas a la derecha por lo que utilizamos una transformación logarítmica para normalizar la distribución de los datos y emplear el análisis estadístico correspondiente. La comparación de los tiempos quirúrgicos se realizó con el uso de ANOVA de medidas repetidas por ser una variable dependiente. $P < 0.0001$). **Figura 1.**

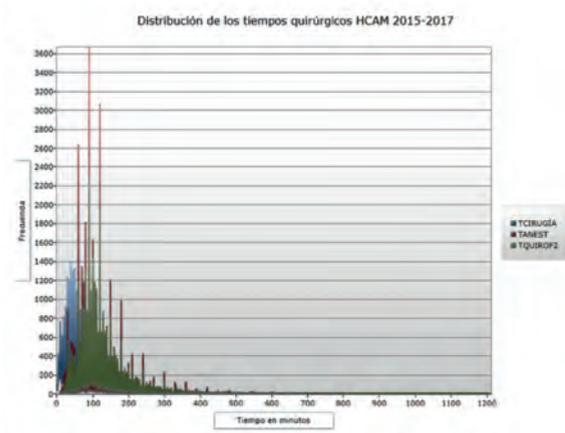


Figura 1. Distribución de los tiempos quirúrgicos

Debido a la distribución se obtuvo las medianas de cada uno de los tiempos y sus intervalos intercuartílicos. Sin embargo, el tamaño de la muestra permitió emplear estadísticos más robustos basados en los promedios, que no mostraron mayor diferencia respecto a las medianas. **Tabla 2**

Tabla 2. Quirófanos del HCAM 2015-2017 (Tiempo en minutos)

	T. Cirugía (min)	T. Anestesia (min)	T. Quirófano (min)	p
Media (DE)	72 (61)	119,8(74,5)	126,6 (76,2)	$< 0,0001^*$
Mediana	55	100	108	
IQR	32-90	75-140	80-150	

*ANOVA de 1 factor, medidas repetidas.

Procedimos a calcular el tiempo quirúrgico en cada uno de las unidades médicas y compararlos entre cirugías de emergencia y programadas. El tiempo más prolongado correspondió a la cirugía de tranplantes que se ha incrementado en los últimos años en el HCAM, seguido por Cirugía Vasculuar y Máxilofacial. Debido a las diferencias esperadas en cuanto al tiempo quirúrgico entre las cirugías programadas y de emergencia, elaboramos un cuadro que detalle las diferencias en cada uno de los servicios que se presentan en la **Tabla 3.**

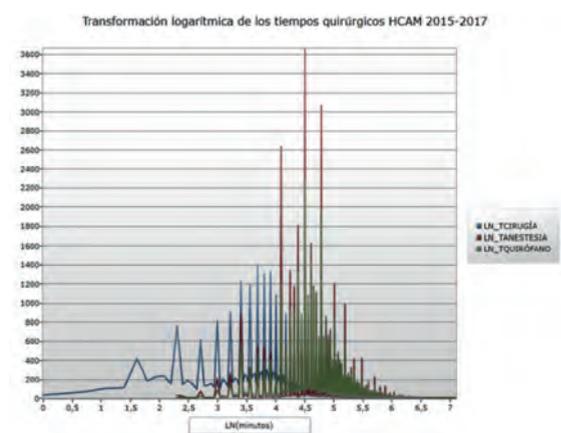


Figura 1. Distribución de los tiempos quirúrgicos

Tabla 3. Tiempo Quirúrgico (min) por Unidad Médica HCAM 2015-2017

Unidad Médica	Emergencia		Programada		p
	Media	DS	Media	DS	
Cirugía Cardiorácica (DÍA)			40,2	17,1	
Cirugía Cardiorácica (HO)	110,6	109,3	160,2	134,4	< 0,0001
Cirugía General (DÍA)			94,8	60,2	
Cirugía General (HO)	75,8	51,8	110,9	82,6	< 0,0001
Cirugía Maxilofacial (HO)	130,4	104,8	97,9	62,6	0,45
Cirugía Oncológica (HO)	86,5	77	108,1	71,9	0,03
Cirugía Pediátrica (HO)	69,5	45,8	94,1	64,7	< 0,0001
Cirugía Pediátrica(DÍA)			42,8	32,8	
Cirugía Pediátrica-Neonatal. (HO)	80,8	42,4	100,6	64,8	0,21
Cirugía Plástica (HO)	69,8	45,4	80,5	61,9	0,002
Cirugía Pulmonar (DÍA)			37	19,5	
Cirugía Pulmonar (HO)	77,7	93,3	100	72,9	0,33
Cirugía Vasculat (DÍA)			64,4	33,2	
Cirugía Vasculat (HO)	132,1	89,1	117,6	74,8	0,049
Clínica del dolor-Proced (HO)	23,9	9,6	26,5	13,8	0,33
Coloproctología (DÍA)			65,9	80,3	
Coloproctología (HO)	88,3	66,3	85,8	93,3	0,86
Gastroenterología-Proced (HO)	9,37	7,3	107,2	75,5	< 0,0001
Ginecología (DÍA)			42,6	34,2	
Ginecología (HO)	44,1	31,4	61,4	37,1	< 0,0001
Hematología-Proced. (HO)	16,2	13,9	25,6	37,1	0,29
Imagenología-Proced. (HO)			77,7	31,7	
Neurocirugía (HO)	71,6	45,5	107,1	68	< 0,0001
Neurocirugía(DÍA)			32,6	13,9	
Obstetricia (HO)	47,4	21,2	59,6	38,1	0,06
Oftalmología (HO) DIA			46,3	25,8	
ORL (HO)	62,7	48	80,8	52	0,001
ORL (HO) DIA			73,8	48,9	
Ortopedia y Traumatología (DÍA)			68,6	50,2	
Ortopedia y Traumatología (HO)	93,2	81,7	40,3	30	0,0001
Quemados(DÍA)			49,4	39,8	
Quemados/Cirugía Reparat. (HO)	79,6	47,3	69,6	46,3	0,02
Sala de partos (HO)	40,9	24,6			
Trasplante de córnea (HO)	180	21,2			
Trasplante Hepático (HO)	283,6	142			
Trasplante renal (HO)	171,2	77,5			
Urología (HO)	75,6	68,1	88,8	70,1	0,001

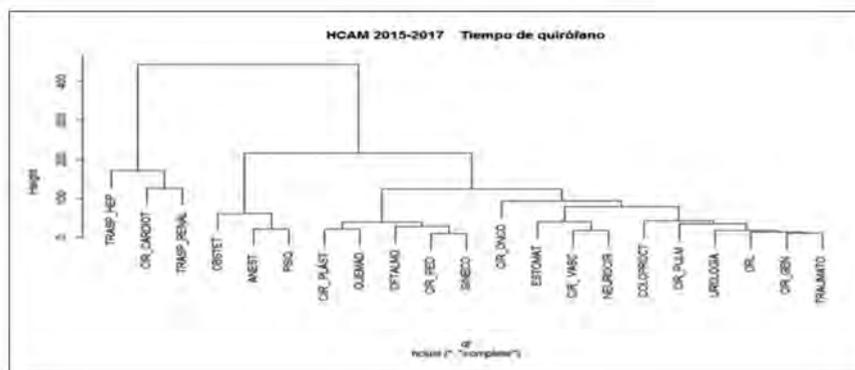


Figura 2. Dendrograma del tiempo quirúrgico por unidades médicas

Debido al número de unidades médicas involucradas y con el objeto de agruparlas en torno al tiempo transcurrido en el quirófano, para facilitar la identificación visual de las especialidades quirúrgicas que comparten y difieren en los tiempos quirúrgicos, empleamos la técnica de clusters y se obtuvo el siguiente dendrograma. **Figura 2.**

El análisis entre el tiempo quirúrgico, sexo de los pacientes y el tipo de cirugía (emergencias o programadas) permitió observar una interacción entre las variables sexo y tipo de cirugía. Debemos considerar que en el grupo de cirugías de emergencia hay un importante aporte del servicio de Obstetricia y su sala de partos, que en términos relativos corresponde al 61% de las cirugías de emergencia. **Figura 3.**

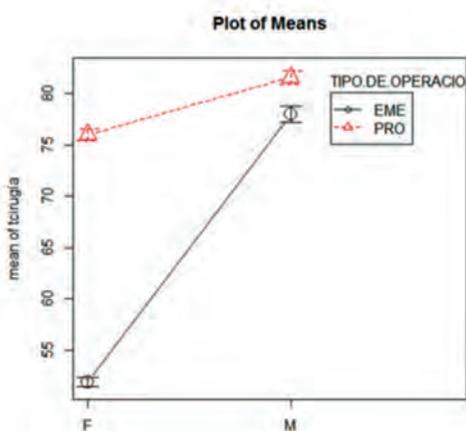


Figura 3. Tiempo de cirugía según el tipo de operación y el sexo de los pacientes

Al emplear ANOVA de medidas repetidas para comparar los tiempos de cirugía, anestesia y el tiempo total del quirófano, la diferencia del tiempo de cirugía fue significativamente diferente respecto a los otros dos tiempos, el resultado fue significativamente ($p < 0.0001$).

Finalmente, al obtener el número de cirugías realizadas en cada quirófano, como medida de su uso y el los tiempos de cirugía, anestesia y quirófano por cada

una de las salas de operaciones encontramos, como era de esperarse, que predominaron las salas de cirugías de emergencia, tanto de cirugía general como de obstetricia, salas # 6 y #14. El tiempo de anestesia es superior en un rango de 1.5 a 2.6 veces respecto al tiempo de cirugía. El tiempo de quirófano es superior al de anestesia en 1.2 veces. **Tabla 4.**

Tabla 4. Número de pacientes operados y tiempos promedio por quirófano

No. sala	Quirófanos	No. Pacientes		Media de tiempos quirúrgicos (min)		
		N	%	Cirugía	Anest.	Quiróf.
1	C. Robótica	1064	2,9%	114	174	180
2	Centro quir*	2423	6,5%	85	138	144
3	Centro quir.	1990	5,3%	90	144	150
4	Centro quir.	1963	5,3%	60	103	108
5	Centro quir.	2817	7,5%	76	128	134
6	C. Emergencia	6238	16,7%	73	121	130
7	Centro quir.	1652	4,4%	110	169	176
8	Centro quir.	1806	4,8%	103	157	164
9	Centro quir.	2073	5,6%	90	147	153
10	Proc. Espec.	1295	3,5%	92	158	168
11	C. Emergencia	24	0,1%	38	82	86
12	Ginecología	1513	4,1%	53	95	101
13	Ginecología	1340	3,6%	58	101	106
14	Urg. Obst.	5041	13,5%	42	77	84
15	Urg. Obst.	18	0,1%	44	73	80
16	C. Vascular	2333	6,3%	59	100	106
17	C. Plástica	1606	4,3%	59	99	106
18	Urología	1594	4,3%	54	97	104
20	Urología	2	0,0%	26	68	68
21	Sala partos	150	0,4%	91	146	162
22	Sala partos	205	0,6%	53	98	102
23	Litotripsia	201	0,5%	53	95	107
24	Máxilof.	3	0,0%	104	172	203

* Varias especialidades quirúrgicas.

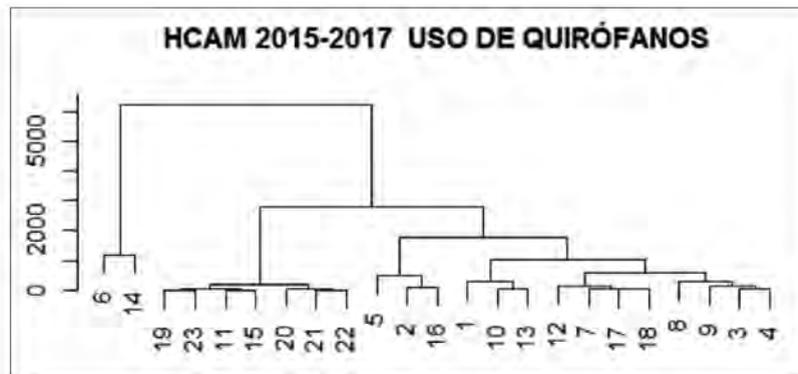


Figura 4. Dendograma del uso de quirófanos

La distribución del uso de quirófanos es muy evidente al presentarla en el siguiente dendograma, en donde destacan las salas 6 y 14, como se señaló. **Figura 4.**

También se comparó el tiempo de cirugía entre las cirugías programadas de pacientes hospitalizados (HO), cirugías de emergencia (EM) y cirugías del día (DÍA) encontramos una duración similar entre las cirugías del día y las programadas, pero las más cortas fueron las de emergencia. El análisis post-hoc demostró diferencias significativas del tiempo quirúrgico entre el tiempo de cirugía de los pacientes hospitalizados (HO) de los pacientes con las cirugías de emergencia y las del día y las programadas con pacientes hospitalización. **Figura 5.**

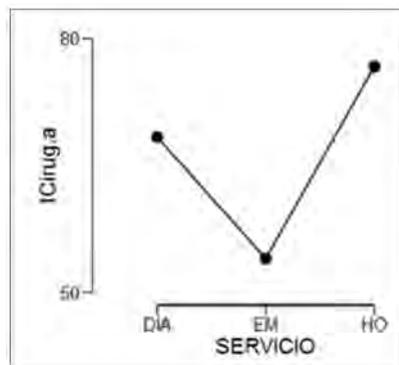


Figura 5. $F=0.643$, $p=0.5$
Post-Hoc: Scheffé (HO) $p=0.02$

Discusión

El análisis de la actividad quirúrgica permitió identificar problemas de registro que obligó a excluir casi al 50 % de los pacientes atendidos. Del análisis de la información se desprende que hay una distribución heterogénea de las cirugías en cada uno de los quirófanos; el tiempo de anestesia y del quirófano no guardan una relación constante con el tiempo de cirugía. Cirugía general y Obstetricia aparecen como los servicios quirúrgicos que realizan el mayor número de cirugías a los pacientes. La cirugía pediátrica muestra un notable incremento respecto a los años anteriores, así como los trasplantes.^{6,7}

Sin embargo, la duplicación del tiempo de quirófano respecto al de la cirugía no aparece como un indicador de eficiencia, algo que debe mejorar el HCAM.

Para emplear indicadores estandarizados a nivel internacional, para evaluar la eficiencia de los procesos quirúrgicos internos hay que iniciar por optimizar el registro de la actividad quirúrgica y automatizarlos, medir los tiempos muertos del quirófano y definir sus causas. El uso de medidas estandarizadas permitirá compararnos entre nosotros mismos y con hospitales de otros países.⁸

Fuente de financiamiento

El autor.

Declaración de conflicto de interés

El autor declara que no tienen conflicto de interés en este estudio.

Referencias

1. Guijarro SC, López-Fando IC, Cebrián RN, Sánchez DM, Martínez-Morán C, Martínez JMB. Análisis de la actividad quirúrgica realizada en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Fuenlabrada (2005-2010): establecimiento de los tiempos quirúrgicos estándar. *Actas Dermo-Sifiliográficas [Internet]*. 2013 [citado 29 de septiembre de 2017];104(2):141-7. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4162018>
2. Cantwell R, Mirza N, Short T. Continuous quality improvement efforts increase operating room efficiency. *J Healthc Qual Off Publ Natl Assoc Healthc Qual*. diciembre de 1997;19(6):32-6
3. Cima RR, Brown MJ, Hebl JR, Moore R, Rogers JC, Kollengode A, et al. Use of lean and six sigma methodology to improve operating room efficiency in a high-volume tertiary-care academic medical center. *J Am Coll Surg*. julio de 2011;213(1):83-92; discussion 93-94
4. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 12 de septiembre de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19595501>
5. Perkins JN, Chiang T, Ruiz AG, Prager JD. Auditing of operating room times: A quality improvement project. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol [Internet]*. 1 de mayo de 2014 [citado 30 de septiembre de 2017];78(5):782-6. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165587614000998>
6. Mason SE, Nicolay CR, Darzi A. The use of Lean and Six Sigma methodologies in surgery: a systematic review. *Surg J R Coll Surg Edinb Irel*. abril de 2015;13(2):91-100
7. Nicolay CR, Purkayastha S, Greenhalgh A, Benn J, Chaturvedi S, Phillips N, et al. Systematic review of the application of quality improvement methodologies from the manufacturing industry to surgical healthcare. *Br J Surg*. marzo de 2012;99(3):324-35
8. Divatia J, Ranganathan P. Can we improve operating room efficiency? *J Postgrad Med [Internet]*. 2015 [citado 9 de octubre de 2017];61(1):1-2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4944359/>
9. Fixler T, Wright JG. Identification and use of operating room efficiency indicators: the problem of definition. *Can J Surg J Can Chir*. agosto de 2013;56(4):224-6
10. Levine WC, Dunn PF. Optimizing Operating Room Scheduling. *Anesthesiol Clin*. diciembre de 2015;33(4):697-711
11. Thorpe KE, Zwarenstein M, Oxman AD, Treweek S, Furberg CD, Altman DG, et al. A pragmatic-explanatory continuum indicator summary (PRECIS): a tool to help trial designers. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(5):464-75

Óbito polimalformado ocasionado por padre portador de aberración cromosómica equilibrada

- Dr. Víctor Hugo Espín Villacrés, Médico Genetista. Unidad de Genética y Biología Molecular del Hospital Carlos Andrade Marín. Quito- Ecuador
- Dra. Gabriela Palacios Verdú, Médico Genetista. Unidad de Medicina Genómica, Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción. Salud de la Mujer Dexeus, Barcelona - España.

Resumen

Introducción: Se define como óbito fetal a la pérdida fetal en el embarazo luego de las 20 semanas de gestación o con un peso al nacimiento mayor de 500 g. Las anomalías congénitas constituyen el 16,5% de los casos, de estas: 9,8% por múltiples malformaciones y el 6,7% por malformaciones de un órgano o sistema.

Caso: Óbito fetal polimalformado de 26 semanas. Pareja de padres no consanguíneos sin antecedentes de importancia, producto del primer embarazo. Se encuentran alteraciones: Pie bott bilateral y disrupción facial parcial, hipertelorismo ocular, micrognatia ligera, orejas de implantación baja, escoliosis. El estudio citogenético reveló cariotipo femenino numéricamente normal pero con una aberración cromosómica estructural desequilibrada consistente en la delección de un fragmento del brazo corto del cromosoma 5 (46, XX del 5pter→p15). Una vez detectada esta anormalidad, se realizó análisis citogenético a ambos padres. El padre era portador de una aberración cromosómica estructural equilibrada: [46, XY, ins (5; 12) (p15.1; pter)].

Discusión: Los resultados concuerdan que el cromosoma 5p- es de herencia paterna en el 80% de los casos. Se recalca la importancia de realizar un estudio citogenético en óbitos malformados. En caso de anomalías cromosómicas se vuelve imperativo el estudio citogenético de los padres. En el presente caso, el riesgo de recurrencia es aproximadamente del 5 %.

Palabras clave: Muerte fetal, Trastornos de los Cromosomas, Anomalías congénitas.

Abstract

Introduction: Stillbirth is either a fetus loss after 20 weeks of gestation or with a birth weight greater than 500 g. Congenital malformations accounts for 16.5% of all cases, of which 9.8% have multiple malformations and 6.7% have only a single organ or system affected.

Case report: A 26 weeks-old stillbirth affected by multiple malformations. Parents were young, without consanguinity between them. Nothing was remarkable in their past history. Malformations found were: rocker-bottom feet; facial dysruption; hypertelorism; micrognathia; scoliosis; down slanting ears. Femenin karyotype showing a structural chromosomal imbalance: a deletion on the short arm of chromosome 5 (46, XX del 5pter→p15). Since this chromosomal abnormality was found, both parents underwent cytogenetic analysis. The father was found to have an insertion: 46, XY, ins (5; 12) (p15.1 →pter)

Discussion: The results agreed that chromosome 5p- is of paternal inheritance in 80% of cases. This report highlights the importance of the cytogenetic analysis in fetal dymorphic deaths. It also showed the value of the parental chromosomic studies when a structural aberration is found. In this case, according to the reported chromosomal findings, the risk of recurrence might be 5%.

Key words: Fetal death, Chromosome Disorders, Congenital abnormalities.

Introducción

Muerte u óbito fetal, según la OMS, se define como la pérdida fetal en el embarazo luego de las 20 semanas de gestación o un peso al nacimiento mayor de 500 g.^{1,2} Las causas de muerte fetal se dividen en hipoxia fetal extrínseca que incluye patologías placentarias, patologías de cordón umbilical y enfermedades maternas; anomalías congénitas, infecciones ascendentes, traumatismos del parto e hidrops fetal.^{3,5} Las anomalías congénitas constituyen el 16.5% de los casos, de estas: 9,8% tienen múltiples malformaciones y 6,9% presentan malformaciones de un solo órgano o sistema.^{6,8}

Aproximadamente 7,6 millones de niños nacen cada año con malformaciones congénitas graves. En nuestro país, según las estadísticas del INEC de 1998 (Instituto Nacional de Estadística y Censos),⁹ las malformaciones ocupan el tercer lugar en la morbilidad infantil.¹⁰

Las malformaciones se dividen en mayores y menores. Una malformación mayor es aquella que tiene una repercusión médica, quirúrgica y/o cosmética importante en el paciente. Su incidencia es de 3-4% en recién nacidos vivos.⁸ Malformaciones menores son aquellas que no tienen importancia médica, quirúrgica o estética y una incidencia del 10% en recién nacidos vivos.^{8,9}

Es importante destacar que 13,4% de los recién nacidos presentan una malformación menor y el riesgo de tener una mayor es del 3%; el 1% presentan dos malformaciones menores y el riesgo de presentar una mayor es de 11%, el 0,6% presenta tres malformaciones menores y el riesgo de presentar una mayor es del 90%.¹⁰

La etiología de las malformaciones se divide en genéticas, factores ambientales, multifactoriales y desconocidas. Dentro de las causas genéticas se encuentran las monogénicas, cromosómicas, impresión génica, disomía uniparental, mutaciones dinámicas y enfermedades del DNA mitocondrial. Los factores ambientales son: drogas, químicos, infecciones, enfermedades maternas y agentes físicos.⁸

El manejo en los casos de malformaciones ante fetos muertos o recién nacidos vivos requiere, en primera instancia, una anamnesis completa. Esta debe incluir los antecedentes prenatales (edad de los padres, enfermedades crónicas de la madre, infecciones

durante el embarazo exposición a teratógenos), historia perinatal (duración de la gestación, pre-sentación y modo de parto, complicaciones) y antecedentes familiares de defectos congénitos, consanguinidad y enfermedades.¹¹

Posteriormente, se debe realizar un examen físico completo, detallado y exhaustivo. Los datos cuantitativos deben cotejarse con curvas de normalidad, en caso de que existan. Dentro del examen físico se deben tomar fotografías para poder realizar consultas con otros especialistas de mayor experiencia, si el caso amerita; para evaluar la evolución del paciente durante su seguimiento y para documentación.^{8,12}

En el caso de que se trate de un feto muerto con malformaciones debe realizarse la necropsia. Esta debe incluir las medidas de peso y talla del feto, análisis fenotípico para anomalías externas, evaluación de los órganos internos, valoración del grado de maceración, examen macroscópico e histológico de la placenta. La autopsia determina la causa de la muerte fetal o perinatal en el 94% de los casos.^{11,13}

Tras completar la historia clínica hay que realizar pruebas complementarias que incluyan cariotipo, estudios de genética molecular, pruebas metabólicas, tamizaje de infección y pruebas de imagen.^{14,15} El cariotipo de alta resolución (500-850 bandas) y las indicaciones para realizarlo incluyen: recién nacido con más de dos malformaciones mayores, recién nacido con más de tres malformaciones menores, recién nacido con una malformación y/o bajo peso o pequeño para la edad, recién nacido con rasgos dismórficos y bajo peso o pequeño para la edad gestacional, recién nacido con genitales ambiguos o feto muerto que presente cualquier anomalía en el examen físico o en la historia obstétrica. Este estudio proporcionará, aproximadamente, el 5% del diagnóstico específico en niños dismórficos que sobreviven y hasta 10-15% de los que mueren durante el periodo neonatal.^{11,12,14,15}

Las pruebas de genética molecular deben solicitarse solo cuando hay una sospecha clínica importante debido al alto costo y complejidad.¹⁶⁻¹⁸

Los estudios de imagen se realizarán cuando sea pertinente e incluirán radiografías del recién nacido vivo. (En el caso de feto muerto se debe realizar cuando exista desproporción), eco de abdomen, ecocardiografías, ecografía cerebral, TAC o RNM.^{14,15}

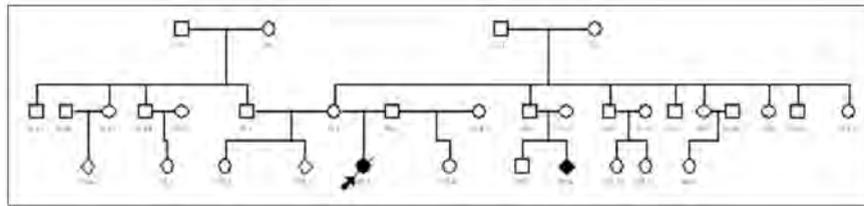


Figura 1. Análisis genealógico de los padres.

Presentación del caso

Pareja de padres no consanguíneos de 29 y 24 años de edad. Producto del primer embarazo entre los dos, aunque ambos tienen hijos sanos con parejas anteriores. No existen antecedentes personales de importancia. La genealogía no revela problemas de tipo heredo-familiares **Figura 1**

Durante el embarazo hubo tres incidentes de sangrado en el primer trimestre que se los manejó con reposo y progesterona. A las 26 semanas se detectó ausencia de movimientos fetales y se confirmó el fallecimiento intraútero del feto mediante ultrasonido. En el examen físico del óbito se aprecia dismorfología que incluye alteraciones en fascias y miembros, con pie bott bilateral y disrupción facial parcial, hipertelorismo ocular, micrognatia ligera con orejas de implantación baja y escoliosis. **Figuras 2 y 3.**



Figura 2. Dismorfias faciales



Figura 3. Alteraciones de los miembros.

Se realizó toma de sangre del cordón umbilical, con anticoagulante (heparina), para estudio cito-genético según la técnica convencional de cultivo de linfocitos y se envió el producto para estudio anatomopatológico.

El estudio anatomopatológico reveló un producto pretérmino severo de 26 semanas de gestación con antropometría adecuada para la edad gestacional, bridas amnióticas con disrupción de la morfogénesis craneofacial, pared abdominal y miembro superior derecho; holoprosencefalia, hepatoesplenomegalia, escoliosis dorso lumbar, deformaciones postulares de miembros inferiores (pie equino varo) y genitales ambiguos.

Cariotipo femenino, numéricamente normal pero con una aberración cromosómica estructural desequilibrada consistente en la deleción de un segmento del brazo corto del cromosoma 5 (46, XX del 5pter→p15). Los hallazgos clínicos y cromosómicos coinciden con una serie de alteraciones morfológicas descritas en el Síndrome de Maullido de gato (Cri-du-chat) **Figura 4.**



Figura 4. Cariotipo

Al detectar una aberración cromosómica estructural, se vuelve mandatorio el estudio citogenético de los progenitores. Los estudios revelaron que el padre era portador de una aberración cromosómica estructural equilibrada: Inserción de un segmento del cromosoma 5 en el cromosoma 12 [46, XY, ins (5; 12) (p15.1; éter)] **Figura 5.**



Figura 5. Cariotipo del padre.

Discusión

La literatura reporta que muchas malformaciones mayores conllevan a la muerte fetal, como ocurrió en este caso. Debido a que era un feto polimalformado se realizó un estudio cromosómico bajo consentimiento de los padres, ya que cumplía con las indicaciones anteriormente mencionadas: feto muerto con anomalías. El cariotipo encontrado fue (46, XX del 5pter → p15), lo que concuerda con el síndrome de Cri-du-chat.¹⁹

En 1963, el doctor Jerome Lejeune describió por primera vez un síndrome caracterizado por la delección de un cromosoma del grupo B (ahora identificado como el cromosoma 5-5p), múltiples anomalías congénitas, retardo mental y un lloro característico como maullido de gato, a lo que debe su nombre.²⁰

Su incidencia es variable según los artículos revisados 1:15 000 - 1:50 000 nacidos vivos. Sin embargo, la mayoría de los genetistas aceptan la cifra de 1:35 000. Este representa uno de los síndromes más comunes por delección.^{19,21}

La tasa de mortalidad es del 6–8%. Las causas más frecuentes de muerte son neumonía, neumonía por aspiración, defectos cardíacos congénitos y síndrome de distrés respiratorio. Este síndrome es más frecuente en el sexo femenino, con una relación de 0,72:1.^{20,21}

Las características clínicas al momento del nacimiento, en el 100 % de los casos, son: microcefalia, epicanto inverso, llanto como maullido de gato (llanto agudo monotonal) y retardo mental. El 50 % de los casos presentan hipertelorismo, orejas de implantación baja, retrognatia y fisuras palpebrales antimongoloides. De presentación variable son: bajo peso al nacer, retardo de crecimiento, puente nasal prominente, paladar alto, cara redondeada, boca en

carpa, dermatoglifos anormales e hipotonía. También se ha descrito afectación de otros órganos como defecto septo-ventricular, defecto septo-auricular, conducto arterioso persistente, tetralogía de Fallot, megacolon, malrotación intestinal, hernia inguinal, dislocación de cadera, criptorquidia, hipospadias, malformaciones renales, clindactilia del quinto dedo, pie equino varo, pie plano, escoliosis, entre otras.^{19,21}

La causa más común, en 85–90% de los casos, es una delección de novo del brazo corto del cromosoma 5-5p (15.3 → 15.2). Aproximadamente 10–15% de los casos son individuos que heredan una translocación no balanceada de uno de los padres.²²

De éstos, en 80% de los casos el cromosoma -5p es de origen paterno. La mayoría son delecciones terminales del brazo corto del cromosoma 5.¹⁹

Se han encontrado dos regiones relacionadas a este síndrome; la banda 5p15.2, llamada la región crítica Cri du chat, que se correlaciona con todas las características clínicas con la excepción del llanto característico; y la banda 5p15.3, llamada región crítica del llanto de maullido de gato.²⁰

Aparte del cariotipo, el feto muerto también presenta características físicas de este síndrome como microcefalia, micrognatia, pie equino varo y escoliosis.²⁰

A pesar de que en el 80% de los casos ocurre una mutación de novo, un 10–15% es causado por una translocación no balanceada heredada de uno de los padres, quienes tienen una translocación balanceada sintomática.²² Por estas razones y debido a las implicaciones que tiene este resultado en el riesgo de recurrencia en los próximos embarazos se recomendó realizar el cariotipo a los padres.

Los resultados de estos estudios revelaron que el padre presentó una inserción balanceada (46, XY, ins (5;12) (p15.1;qter); lo que concuerda con la bibliografía revisada, en la cual se menciona que el cromosoma 5p- es de herencia paterna en el 80% de los casos.²²

Conclusiones

Destacamos la importancia de realizar estudios citogenéticos en óbitos malformados. En caso de reportarse en ellos alguna anomalía cromosómica estructural se vuelve mandatorio el estudio citogenético de los padres. Debido al riesgo de recurrencia de este caso (5%),²³ la pareja recibió asesoría genética sobre los riesgos existentes y la posibilidad de emplear técnicas de diagnóstico citogenético prenatal y/o medicina reproductiva.

Referencias

1. Fretts R. Etiology and prevention of stillbirth. *American J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1923-35
2. Smith GC Screening and prevention of stillbirth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 Jan; 38:71-82
3. Ovalle, A, et. al. Estudio Anatómico-clínico de las Causas de Muerte Fetal. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005; 70 (5): 303 - 312
4. Rojas E, Salas K, Oviedo G, Plenzky, G. Incidencia y factores de riesgo asociados al óbito fetal en 2 hospitales venezolanos. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006; 71(1): 26-30
5. Smith GC Screening and prevention of stillbirth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 Jan;38:71-82
6. OMS Control de las enfermedades genéticas. Informe de la Secretaría. Consejo Ejecutivo 116ª reunión. 21 de abril de 2005. EB116/3 apps.who.int/gb/archive/pdf_files/EB116/B116_3-sp.pdf
7. González S, Albornoz A. Malformaciones congénitas en recién nacidos hijos de madres adolescentes en el GOYA. *Revista Ecuatoriana de Pediatría.* Disponible en línea: [www.pediatria.org.ec/bvs/2004/5.2.2004_5a\)3.pdf](http://www.pediatria.org.ec/bvs/2004/5.2.2004_5a)3.pdf)
8. Jones Kv, Jones M (2013) "A clinical approach to the dysmorphic child" en *Emery & Rimoin Principles and Practice of Medical genetics . Chapter 35. Academic Press USA*
9. Espín-Mayorga VH (1997): "Malformaciones congénitas en la Maternidad Isidro Ayora Quito" en Paz y Miño C, Leone P (Eds) *Genética y Biología Molecular en la investigación básica y aplicada. Fundación Científica Cultural y Educativa "Simón Bolívar .PUCE*
10. Marrugán, I; Ochoa, S. Manejo Perinatal de los Defectos Congénitos. *Protocolos de Neonatología. Boletín de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León.* 2006; 46(Supl.1): 151-159
11. Scherck R, Williams (2013) "Fetal Loss" en *Emery & Rimoin Principles and Practice of Medical genetics. Chapter 34. Academic Press USA*
12. Mueller, R; Young, I."Genetics and Congenital Abnormalities". *Emery's Elements of Medical Genetics. Churchill Livingstone. 11ava Edición. 2001; 225-230*
13. *Guías Nacionales de Neonatología. Ministerio de Salud. Chile 2005. Disponible en línea: <http://www.prematuros.cl/guiasneo/malformacionescongenitas.htm>*
14. Hefler L, Hersh D, Moore P, Gregg A. Clinical value of postnatal autopsy and genetics consultation in fetal death. *Am J Med Genet* 2001; 104:165-168
15. Pérez, A. Actitud ante el Recién Nacido con Malformaciones Congénitas. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría. Genética. N 2. Asociación Española de Pediatría. Disponible en línea: <http://www.aeped.es/protocolos/genetica/index.htm>*
16. Wou K, Levy B, Wapner RJ. Chromosomal Microarrays for the Prenatal Detection of Microdeletions and Microduplications. *Clin Lab Med.* 2016 Jun;36(2):261-76
17. Robin NH. Dysmorphology in the era of whole exome sequencing. *Curr Opin Pediatr.* 2011 Dec;23(6):579-80
18. Shehab O, Tester DJ, Ackerman NC, Cowchock FS, Ackerman MJ. Whole genome sequencing identifies etiology of recurrent male intrauterine fetal death. *Prenat Diagn.* 2017 Aug 18 doi: 10.1002/pd.5142
19. Cerruti Mainardi P. Cri du Chat syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2006 Sep 5;1:33
20. Nguyen JM, Qualmann KJ, Okashah R, Reilly A, Alexeyev MF, Campbell DJ 5p deletions: Current knowledge and future directions. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2015 Sep;169(3):224-38
21. Cornish KM., Cross G., Green A., Willatt L., Bradshaw J M. Cri-du-chat Syndrome. A Neuropsychological –genetic profile of atypical cri du chat syndrome: implications for prognosis: *J Med Genet* 1999; 36: 567-570
22. Azman BZ., Akhir SM., Ziffalil BA., Ankathil R. Two cases of deletion 5p syndrome: one with paternal involvement and another with atypical presentation. *Singapore Med J.* 2008 Apr;49(4) 98-100
23. McKinlay- Gardner RJ. Sutherland GR (2011) "Parent with a chromosomal abnormality" en *Chromosomes abnormalities and Genetic counselling Fourth edition Oxford University Press*

Sarcoma de Kaposi en el recto, reporte de un caso

- Dra. Gabriela Proaño, Médico general
- Dra. Ana Lucía Bosque, Médico general

Resumen

En 1872, el dermatólogo austro-húngaro Moritz Kaposi describió -por primera vez- esta enfermedad clínica y la llamó Sarcoma Múltiple Pigmentado Idiopático, que afecta a varones judíos y de áreas mediterráneas. En 1956 describieron una variedad endémica en África ecuatorial. En la década de los 60 se describió una tercera variedad en pacientes sometidos a trasplante renal e inmunodeprimidos. En la década de los 80 se comunicaron los primeros casos asociados al Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

Caso clínico: Se presentó el caso de un paciente portador del Virus de la Inmunodeficiencia Humana que fue atendido en el Hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito, por presentar lesiones exofíticas distribuidas en la región inguinal, genital y ano-perineal, con secreción amarillenta de mal olor, edema de la bolsa escrotal y del muslo derecho. El diagnóstico fue Sarcoma de Kaposi asociada al virus de Inmunodeficiencia Humana. La evolución desfavorable y el estadio avanzado de la enfermedad provocaron la muerte del paciente.

Discusión: El Sarcoma de Kaposi (SK) es una neoplasia maligna vascular, más frecuente en pacientes inmunocomprometidos, conlleva una alta morbilidad y mortalidad. El diagnóstico requiere una confirmación histológica de la celularidad neoplásica y la presencia del VHH-8.

Palabras Clave: VIH, SIDA, Sarcoma de Kaposi, Linfoma relacionado con SIDA, Genitales masculinos, Canal Anal.

Abstract

In 1872 the Austro Hungarian dermatologist Moritz Kaposi described this clinical entity for the first time and called Idiopathic Pigmented Multiple Sarcoma that affected male Jews from Mediterranean areas. In 1956 an endemic variety in equatorial Africa was reported. In the 1960s, a third variety was described in patients undergoing renal transplantation and receiving immunosuppression. In the 80s appeared in patients infected with the Human Immunodeficiency Virus.

Case report: The case of a patient previously diagnosed as a carrier of human immunodeficiency virus treated at Carlos Andrade Marín Hospital, Quito Ecuador, for having exophytic lesions distributed in the inguinal, genital and ano-perineal regions, with a fetid yellowish discharge, scrotal and right thigh edema. A diagnosis of Kaposi's sarcoma associated to acquired immunodeficiency virus was made. After an unsatisfactory evolution and due to the advanced stage of the disease, the patient died.

Discussion: Kaposi's Sarcoma (KS) is a malignant vascular neoplasm, more frequent in immunocompromised patients. It has a high morbidity and mortality. The diagnosis requires histological confirmation of neoplastic cellularity and the presence of HHV-8.

Keywords: HIV, AIDS, Kaposi's Sarcoma, Lymphoma, AIDS-Related, Genital Male, Canal Anal.

Introducción

El Sarcoma de Kaposi fue descrito por primera vez en 1872 en Viena por el dermatólogo austro-húngaro Moritz Kaposi con el nombre de Sarcoma Múltiple pigmentado idiopático que afectaba a varones, fundamentalmente judíos y de áreas mediterráneas. En 1956 describieron la segunda variedad endémica en África ecuatorial y afectó particularmente a niños y

hombres jóvenes. En la década de los 60 se describió una tercera variedad epidémica en pacientes sometidos a trasplante renal e inmunodeprimidos. En la década de los 80 se descubrieron los primeros casos asociados al Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en pacientes con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), siendo una forma mucho más severa agresiva y fulminante a nivel mucocutáneo

y visceral, con capacidad de diseminación a tracto gastrointestinal, pulmones e hígado hasta en el 50% de los casos, pudiendo afectar otros órganos como: bazo, páncreas, glándulas suprarrenales, testículos y ganglios linfáticos.⁹

La prevalencia es mayor entre la población homosexual, aunque también puede encontrarse en heterosexuales y drogodependientes.⁹ En pacientes con VIH/SIDA tienen una menor respuesta al tratamiento y su diagnóstico se realiza en etapas avanzadas de diseminación mucocutánea y visceral, actualmente se observa un incremento mundial en el número de pacientes jóvenes e incluso niños con estos tumores cutáneos y una agresividad no habitual con mayor número de lesiones y diseminación corporal.⁹

El Sarcoma de Kaposi (SK) es una neoplasia maligna vascular más frecuente en pacientes inmunocomprometidos que conlleva una alta morbilidad y mortalidad, con mayor frecuencia afecta a la piel con una progresión lenta a pesar de que también tiene afectación visceral. Cuando el intestino está comprometido -por lo general- se manifiesta con lesiones en la piel.¹

La morfología, el número, el color, el tamaño y la distribución (endoscópica) de las lesiones en el tracto gastrointestinal son muy variables. El diagnóstico requiere una confirmación histológica que se base el estudio inmunohistoquímico con anticuerpos que confirmen el origen vascular de la celularidad neoplásica así como la presencia del virus del herpes-8 (VHH-8).² El uso temprano de la terapia antiretroviral altamente activa disminuye la incidencia.⁹

Caso

Es un paciente masculino de 28 años de edad diagnosticado del Síndrome de inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) hace 4 meses en tratamiento con terapia antiretroviral a base de tenofovir, emtricitabina, efavirenz. Al ingreso a la unidad refirió que luego del inicio de la terapia antiretroviral presentó lesiones máculo papulosas, pruriginosas en la región perianal, por lo que acudió a varios facultativos quienes prescribieron tratamiento tópico a base de esteroides, sin lograr mejoría.

Las lesiones se extendieron hacia la región inguinal, presentando dolor de leve a moderada intensidad, secreción purulenta escasa y de mal olor, eritema y edema en el escroto. Al examen físico el paciente estaba álgico, febril, se evidenciaron múltiples lesiones exofíticas distribuidas en la región inguinal, genital y anoperineal, con secreción amarillenta, mal olor, con edema de la bolsa escrotal y en el muslo derecho. Al tacto rectal, el esfínter estaba hipotónico, doloroso. Masa tumoral en la cara lateral derecha, a 4-5cm del borde anal, fija, friable. El dedo del guante salía con secreción purulenta.



Figura 1. Sarcoma de Kaposi en región inguino-genital



Figura 2. sarcoma de Kaposi en region anoperineal.

En los exámenes complementarios, la biometría hemática mostraba un conteo leucocitario de 4590/mm³, hemoglobina 12,8 g/dl. La fórmula leucocitaria: neutrófilos 54,5%, linfocitos 29,4%, carga viral de VIH: 173 346 copias/ul; CD4= 30, CD8= 830. En cuanto a estudios de imagen se incluyó ecografía de la región inguino-genital. Se observó adenopatía de aspecto inflamatoria de 3*1,8*1,2 cm, volumen = 3,53cm³. Testículos incrementados de tamaño, con bolsas escrotales engrosadas y edematosas, no se observó gas en los tejidos.

Con el cuadro mencionado, la Unidad de Coloproctología para descartar decidió intervenir quirúrgicamente, realizó derivación del tránsito intestinal (transversostomía) y toma de biopsia.

El reporte histopatológico fue el siguiente:

“Los cortes muestran una proliferación focalmente ulcerada de células fusocelulares que exhiben moderado pleomorfismo nuclear, con nucleolos evidentes que enmarcan hendiduras vasculares congestivas, con ocasional presencia de cuerpos eosinófilos.

El estudio histoquímico mostró inmunoreactividad positiva a CD34, KI67. Diagnóstico definitivo: Sarcoma de Kaposi.”

A pesar de terapia antiretroviral el paciente evolucionó desfavorablemente y falleció luego de 30 días.

Discusión

El sarcoma de Kaposi (SK) es una proliferación vascular que afecta principalmente a varones, se clasifica en cuatro variantes clínicas: clásica o mediterránea; endémica o africana, epidémica o asociada al VIH; y, iatrogénica en pacientes inmunodeprimidos receptores de trasplantes de órganos.² En nuestro paciente, el cuadro clínico estaba relacionado con el VIH (Virus de inmunodeficiencia humana).

El SK está asociada con la infección por virus del herpes humano 8 (HHV-8) que se presenta como tumor multifocal y se manifiesta con mayor frecuencia en sitios mucocutáneos. Típicamente la piel de las extremidades inferiores, cara, tronco, los genitales y la mucosa orofaríngea. Involucra comúnmente ganglios linfáticos y órganos viscerales, sobre todo el tracto respiratorio y gastrointestinal.³

La presencia de complicaciones gastrointestinales en pacientes con Sarcoma de Kaposi varía de acuerdo con el estado inmunológico del mismo.⁸

Las localizaciones inusuales de la afectación del Sarcoma de Kaposi (SK) incluyen el sistema musculoesquelético, el sistema nervioso central y periférico, la laringe, los ojos, las glándulas salivales mayores, los órganos endocrinos, el corazón, el conducto torácico, el sistema urinario y la mama, también se presenta en heridas.³

El SK gastrointestinal puede comprometer cualquier parte del tracto gastrointestinal desde la orofaringe al recto, pero ocurre muy frecuentemente en el estómago y en el intestino delgado.⁴ Se reportan presentaciones peculiares en apéndice, mesenterio y recto.³ El tracto gastrointestinal está afectado en el 40% de los casos, aunque la aparición de lesiones en el recto y en el canal anal es excepcional, como en el caso del paciente estudiado.² En un estudio de 50 pacientes con SK y afectación gastrointestinal, solo el 8% presentó afectación colorrectal.²

Las manifestaciones clínicas varían dependiendo del crecimiento tumoral continuo, desde un cuadro asintomático hasta otros que incluyen: dolor abdominal, náuseas, vómitos, anemia por deficiencia de hierro (hemorragia gastrointestinal crónica o franca); y, rara vez, obstrucción mecánica sola o combinada con perforación intestinal.⁴

El diagnóstico se realiza a base de la visualización endoscópica de una o varias masas submucosas de color rojo púrpura, pero la confirmación de Sarcoma de Kaposi se hace histológicamente.⁷

En la histopatología, el SK se caracteriza clásicamente por presentar proliferación de células fusiformes que forman canales vasculares irregulares o hendiduras en la capa submucosa del intestino, presentándose la histopatología característica en el paciente al que referimos en el caso clínico. Se asocia con una amplia extravasación de glóbulos rojos y depósitos de macrófagos cargados de hemosiderina que le da un color rojo característico de apariencia oscura, magulladura⁴.

La presencia de células fusiformes puede excluir muchas lesiones benignas y malignas. Sin embargo, en algunas circunstancias, sutil vascularización y ciertas características histológicas del sarcoma de Kaposi pueden solaparse con otros tumores de células fusiformes GI (estroma gastrointestinal tumor GIST, melanoma de células fusiformes y angiosarcoma) lo que causa incertidumbre diagnóstica. Para hacer un diagnóstico de sarcoma de Kaposi, la presencia de HHV-8 es necesaria y se recomienda realizar pruebas de inmunohistoquímica para todos los especímenes con morfología de células fusiformes⁴. En el caso del paciente presentó positividad para los marcadores CD34 y KI67 relacionándose así con HHV-8 (Virus de herpes 8).

Actualmente no existe tratamiento específico dirigido contra el VHH-8.² Aunque su incidencia se redujo en la última década como consecuencia de la generalización del TARGA, que consiguió disminuir la agresividad, reducir la morbimortalidad y modificar el pronóstico de la enfermedad.² En el caso del paciente la evolución fue desfavorable ya que falleció un mes más tarde del inicio del tratamiento antiretroviral instaurado.

En conclusión, el curso de la enfermedad de este paciente fue rápidamente progresivo. La afectación simultánea de colon y recto es infrecuente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Correspondencia

Ana Lucía Bosque-anitaluciabosque@gmail.com/
Gabriela Proaño dragabriela1991@gmail.com.

Referencias

1. Ferreira S, Arroja B. Kaposi's sarcoma of the rectum. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2011; 103(4):209-210
2. Fernández M, García M. Sarcoma de Kaposi con afectación color rectal y del canal anal. *Revista de Gastroenterología y Hepatología*. 2010; 33:508-511
3. Pantanowitz L, Dezube B. Kaposi sarcoma in unusual locations. *BMC Cáncer*. 2008; 8:190
4. Ann Lee, Brenner L, Mourad, Bashar, Monteiro, Carmela y Muñoz, Juan. Gastrointestinal Kaposi's sarcoma: Case report and review of the literature. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*. 2015; 6(3): 89-95
5. Kahl, Philip, Buettner, Reinhard. Kaposi's sarcoma of the gastrointestinal tract: Report of two cases and review of the literature. *Pathology Research and Practice*. 2007: 227-231
6. Querido, Sara, Silva, Henrique. Gastrointestinal Bleeding and Diffuse skin thickening as Kaposi Sarcoma Clinical Presentation. *Case Reports in Transplantation*. 2015; 2015: 424508
7. Pantongrag Linda, Nelson, Ann, Brown, Arthur. Gastrointestinal Manifestations of Acquired Immunodeficiency Syndrome: Radiologic Pathologic Correlation. *Continuing Education*. 1995; 15 (5): 1150- 1170
8. Nagata, Naoyoshi, Shimbo, Takuro, Asayama, Naoki. Predictive clinical factors in the diagnosis of gastrointestinal Kaposi's Sarcoma and its endoscopic severity: A peer Reviewe *Open Access Journal*. 2012; 7(11): e46967
9. Martínez, Grajales. *Guía de Práctica Clínica Sarcoma de Kaposi asociado a VIH. Evidencias y Recomendaciones* 2010:7-25

Granulomatosis con Poliangeítis: caso clínico

- Dr. Eddy Macías, Jefe de Neumología, HCAM
- Dra. Carina Coronel Pazos, Posgrado de Neumología HCAM
- Dra. Payuska Zambrano, Radióloga Clínica DAME
- Dra. Elba Salazar, Patóloga HCAM

Resumen

Introducción: La granulomatosis con poliangeítis conocida, previamente, como Granulomatosis de Wegener es una enfermedad multisistémica caracterizada por necrosis de las porciones superior e inferior del aparato respiratorio, glomerulonefritis y vasculitis necrosante. Su presentación es rara, la clínica suele ser aguda y su evolución fulminante. El patrón radiológico de la enfermedad incluye alteración parenquimatosa en el 50% de los pacientes, con áreas de consolidación y opacidades en vidrio esmerilado, secundarias a hemorragia pulmonar difusa, generalmente bilateral. La mediana de supervivencia con tratamiento específico es mayor a 20 años.

Caso: Este es el caso de una paciente femenina menor a 40 años que presentó una masa cavitada pulmonar. Recibió varios esquemas antibióticos en otro hospital y también recibió terapia antifúngica. En el Hospital Carlos Andrade Marín, el diagnóstico se estableció en base a los reportes histopatológicos de las biopsias de riñón y pulmón; y, con los resultados de pruebas inmunológicas específicas (ANCA PR3). La terapia con corticoesteroides y drogas inmunosupresoras hizo una gran diferencia en la evolución clínica y radiológica de la paciente.

Discusión: La Granulomatosis con Poliangeítis es una inflamación necrosante que involucra la vía respiratoria y el riñón. Se define por la presencia de anticuerpos ANCA PR3 positivo en la mayoría de pacientes; tiene una evolución variable que tiende a ser crónica y se trata con corticosteroides e inmunosupresores. Después de entrar en remisión, la probabilidad de recurrencia de la enfermedad varía del 50 al 70%. Esto puede prevenirse con el seguimiento adecuado y la terapia de mantenimiento.

Palabras clave: Granulomatosis con Poliangeítis, Corticoesteroides.

Abstract

Introduction: Granulomatosis with poliangeítis, previously known as Wegener's granulomatosis, is a multisystemic disease characterized by necrosis in the upper or lower portions of the respiratory system, glomerulonephritis and necrotizing vasculitis. Though a rare disease, its presentation is acute and rapidly progressive. The radiological pattern includes parenchymal alteration in 50% of the patients, with lung consolidation seen on the CT SCAN or ground glass opacities secondary to diffuse pulmonary hemorrhage, usually bilateral. Currently, the median survival time with treatment is longer than 20 years.

Case: This is the case of a female patient younger than 40 years-old who had a cavitated mass in her lungs. She was transferred from another hospital after receiving several antibiotic schemes without improving her clinical condition. She also received antituberculous treatment. At CAM Hospital, the diagnosis was made on the ground of histopathologic reports and immunologic tests. Corticosteroids and immunosuppressive treatment improved definitively her clinical and radiologic picture.

Discussion: Granulomatosis with Polyangiitis is a necrotizing inflammation involving the respiratory tract, lungs and kidneys. It is defined by the presence of ANCA PR3 positive antibodies in most patients. Its evolution varies and often tends to be chronic. It is treated with corticosteroids and immunosuppressors. After remission, the probability of recurrence goes from 50 to 70%. This could be prevented with adequate follow-up and maintenance treatment.

Key words: Granulomatosis with Polyangiitis, Corticosteroids.

Introducción

Heinz Klinger realizó los primeros informes en 1931 y Friederich Wegener en 1939. Sin embargo, la descripción final y la denominación la realizaron Godman y Churg en 1954. La granulomatosis de Wegener fue renombrada en enero del 2011 por la Sociedad Americana de Reumatología como Granulomatosis con Poliangeítis.⁶

Se trata de una enfermedad multisistémica que forma parte de las vasculitis de pequeños vasos asociadas a anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos, junto con la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, la poliangeítis microscópica y la vasculitis asociada a ANCA limitada a un órgano. Esta patología se caracteriza por ser una vasculitis necrosante, inflamatoria, con formación de granulomas. Afecta principalmente al tracto respiratorio y el sistema renal, con una mayor incidencia entre los 40-55 años. Tiene una mayor prevalencia en caucásicos y en el norte de Europa. Su etiología es desconocida; sin embargo, en su aparición intervienen diversos aspectos ambientales, infecciosos, farmacológicos, inmunológicos y tóxicos, sumados a una predisposición genética.⁷

El tratamiento incluye glucocorticoides más inmunosupresión, lo que se demostró en diferentes estudios.⁸

Caso clínico

Paciente femenina de 31 años, sin antecedentes patológicos previos, con cuadro de hipoacusia bilateral de un año de evolución, más pérdida de peso, 12 libras en los últimos 45 días. Acude al hospital por otalgia izquierda con posterior otorrea y aparición de una masa preauricular, ipsilateral, fiebre y diaforesis nocturna, por lo que fue tratada con múltiples esquemas antibióticos (cefalosporinas, macrólidos, quinolonas) sin lograr mejoría.

Se le realiza una tomografía torácica que demostró consolidación con broncograma aéreo en la llingula y el lóbulo inferior, con una cavitación de 4 cm irregular, nódulo satélite cavitado de paredes gruesas, imágenes en vidrio deslustrado adyacente en lóbulo superior ipsilateral y retracción de las estructuras del mediastino **Figura 1**.

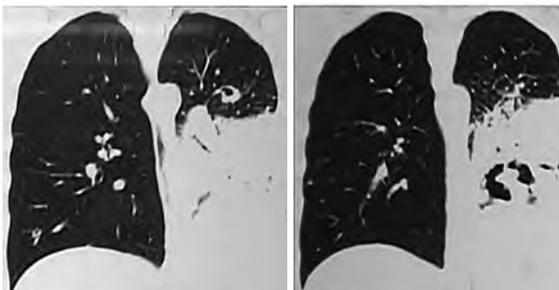


Figura 1. TC de tórax ventana pulmonar corte coronal y axial

Por este motivo se decidió su ingreso para recibir antibióticoterapia intravenosa a base de piperacilina tazobactam, catalogándose como neumonía complicada. Luego se le añadió itraconazol, ante la mala respuesta clínica y la persistencia de respuesta inflamatoria sistémica. Se le practicó una broncoscopia que demostró la presencia de abundantes secreciones purulentas, eritema generalizado y estenosis concéntrica del bronquio del segmento anterior del lóbulo superior y del bronquio derecho en alrededor del 70%; la mucosa aparecía granular, irregular y mamelonada. También se le practicó una biopsia renal y el reporte histopatológico señaló: *glomeruloesclerosis focal y segmentaria, variedad no especificada* **Figura 2**. El reporte histopatológico de la biopsia pulmonar, por su parte, demostró: *evidencia de necrosis licuefactiva en diferentes focos, rodeados de abundantes histiocitos epiteloides que limitan las áreas de necrosis. Presencia de células gigantes multinucleadas tipo Langhans y abundantes polimorfonucleares*. Por la sospecha de tuberculosis se inició esquema antifímico.

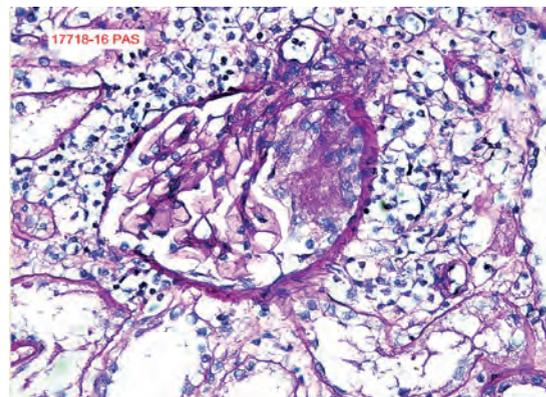


Figura 2. Biopsia renal.

La paciente, pese a recibir un mes terapia antifímica, persistía con desaturaciones, taquicardia, taquipnea y picos febriles. Se la transfirió a un hospital de tercer nivel, en donde recibió cobertura para estafilococo aureus con linezolid. No obstante mantenía una evolución tórpida.

Se le realizó una nueva broncoscopia evidenciando estenosis del lóbulo inferior izquierdo por infiltración tipo III de la mucosa, más traqueobronquitis purulenta obstructiva. Además, durante la hospitalización, la

paciente presentó epiescleritis bilateral, derrame supratelar bilateral, úlceras orales y pansinusitis, por lo que se le solicitó estudios para enfermedades inmunológicas con compromiso pulmonar.

Los resultados indicaban proteinuria en 24 horas de 900 mg, anticuerpos anti ANCA PR3 > 100, GEN EXPERT en lavado broncoalveolar negativo, por lo que se suspendieron los antifímicos y se inició terapia para Granulomatosis con Poliangeítis con corticoide intravenoso (metilprednisolona) e inmunosupresión con ciclofosfamida, con excelente respuesta clínica y evidente mejoría tomográfica.

Discusión

La Granulomatosis con Poliangeítis es una inflamación necrosante que involucra la vía respiratoria superior e inferior, afectando vasos de pequeño y mediano calibre (capilares, vénulas, arteriolas y venas). Se la distingue de las demás vasculitis sistémicas por la ausencia de depósitos autoinmunes.⁹

En los criterios diagnósticos que definen la enfermedad se incluye afectación nasal, oral y/o de vía aérea (afectación nasal de más de un mes de duración, úlceras orales, sinusitis crónica, otitis media o mastoiditis de más de tres meses de duración, deformidad nasal, masas retroorbitarias, estenosis subglótica), anormalidades radiográficas que incluyen nódulos, infiltrados mixtos o cavidades, sedimento urinario anormal (más de 10 glóbulos rojos dismórficos o hematuria ++), proteinuria (++) y demostración de granulomas en la biopsia de una arteria o del área perivascular. Con dos o más de estos hallazgos la sensibilidad para el diagnóstico de Granulomatosis con Poliangeítis es del 88% y la especificidad 92%.¹⁰

La severidad de los hallazgos de la biopsia renal se relaciona paralelamente con los hallazgos clínicos de la enfermedad, aunque raramente se encuentran granulomas en especímenes renales y ocasionalmente arteritis.¹¹

Se detectan anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo con patrón citoplasmático dirigidos contra la proteinasa 3 (C-ANCA/anti-PR3), en el 90% de los pacientes con granulomatosis con poliangeítis, siendo éste un marcador muy específico, aunque no patognomónico de la enfermedad. Los anticuerpos P-ANCA/anti-MPO son mucho más inespecíficos y pueden aparecer en el 20% de los casos.¹²

En la tomografía de tórax se evidencian nódulos con o sin cavitación, opacidades alveolares, lesiones estenosantes y alteraciones pleurales.¹³ El diagnóstico diferencial de esta enfermedad se debe realizar con el resto de vasculitis ANCA positivas, como el Síndrome de Churg Strauss y la poliangeítis microscópica, que afectan a pequeños vasos.¹⁴

La enfermedad tiene una evolución variable que depende de su extensión local o sistémica y de la naturaleza de los órganos afectados. En general, tiende a ser crónica y recidivante, con una mediana de supervivencia de 20 años.¹⁵

El tratamiento incluye la combinación de glucocorticoides con ciclofosfamida o rituximab y, en ciertos casos, plasmaféresis. En casos leves sin afectación multiorgánica se puede prescribir metotrexate.¹⁶

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Correspondencia

Dra. Carina Vanessa Coronel Pazos
ccoronelmd@gmail.com
0992724566 / 022353066

Referencias

1. Falk Ronald, Merkel Peter, King Talmudge. *Clinical manifestations and diagnosis of granulomatosis with polyangitis and microscopic polyangitis*. Post TW, ed. Uptodate. MA: UptoDate Inc. <http://www.uptodate.com> (accessed on September 2017)
2. Glasscock Richard, Flanerty Kevin, King Talmedge; *Respiratory tract involvement in granulomatosis with polyangitis and microscopic polyangitis*, Post TW, ed. Uptodate. MA: UptoDate Inc. <http://www.uptodate.com> (accessed on September 2017)
3. Trenor L, Martínez C, Pallardó C. *Vasculitis sistémicas asociadas a ANCA: Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica*. Sección de Reumatología, Hospital de la Ribera, Valencia
4. Duna, GF, Cotch, MF, Galperin C. et al. *Wegener's granulomatosis: Role of environmental exposures*. *ClinExpRheumatol* 1998; 16:669-74
5. Vera O, Olvera A, McDonald A, Pacheco M y Gayosso J. *Granulomatosis de Wegener, abordaje diagnóstico y terapéutico*. Departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades y Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México DF, 2012
6. Khasnis A, Langford CA. *Update on vasculitis*. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Jun; 123(6):1226-36
7. Flores-Suárez LF. *Antineutrophil cytoplasm autoantibodies: usefulness in rheumatology*. *Reumatol Clin*. 2012 Nov-Dec;8(6):351-7
8. Homeister JW, Jennette JC, Falk RJ. *Immunologic mechanisms of vasculitis*. In: Alpern RJ, Moe OW, Caplan M (eds). *Seldin and Giebisch's The Kidney*. Amsterdam: Ed. Elsevier; 2013. pp. 2817-46
9. GC, Churg J. *Wegener's granulomatosis: pathology and review of the literature*. *Arch Pathol* 1954; 58:533-553
10. Comarmond C, Cacoub P. *Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment*. *Autoimmun Rev*. 2014 Nov; 13(11):1121- 5
11. Landman S, Burgener F. *Rochester: Pulmonary manifestations in Wegener's granulomatosis*. *AJR Am J Roentgenol* 1974; 122:750-57
12. Aberle DR, Gmsu G, Lynch D. *Thoracic manifestations of Wegener granulomatosis: diagnosis and course*. *Radiology* 1990; 174:703-09
13. Mayberry JP, Primack SL, Müller NL. *Thoracic manifestations of systemic autoimmune diseases: radiographic and high resolution CT findings*. *Radiographics* 2000;20:1623-35
14. Bacon PA. *The Spectrum of Wegener's Granulomatosis and Disease Relapse*. *N Eng J Med*. 2005; 352:330-2
15. Specks U, Deremee RA. *Granulomatous Vasculitis Wegener's. Granulomatosis and Churg-Strauss síndrome*. *Rheum Dis Clin North Am*. 1990; 16: 377-97
16. Brunton Lawrence, Chabner Bruce, Knollman Bjorn (2012). *Godman y Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Editorial McGrawhill. México. 12va edición. Sección VII. Capítulo 42

Carcinoma de células pequeñas de vejiga, a propósito de un caso

- Dra. Janeth Salazar, Patóloga HCAM
- Dr. William Portilla, Posgrado de Anatomía Patológica HCAM,
- Dra. María Cristina Estrada, médico residente de Anatomía Patológica HCAM

Resumen

Introducción: El carcinoma de células pequeñas de vejiga es una neoplasia poco frecuente que puede coexistir con un carcinoma urotelial. Ocurre principalmente en el sexo masculino en la séptima y octava décadas de vida. Macroscópicamente se observa como una masa sólida, polipoide y microscópicamente se conforma por células atípicas con núcleos hiperromáticos y una alta tasa mitótica.

Caso: Paciente de 56 años, masculino, fumador que refiere que desde hace 6 meses presentó hematuria, con disuria y dificultad para orinar. Se realizó cistoscopia encontrándose lesión tumoral en vejiga por lo que se sometió a cistoprostatectomía radical.

Discusión: El carcinoma vesical de células pequeñas es poco frecuente y puede coexistir con el carcinoma urotelial. El estudio anatómo patológico es fundamental para determinar el diagnóstico siendo necesarios marcadores de inmunohistoquímica como sinaptofisina, CD56, cromogranina y enolasa. La cirugía, quimioterapia y radiación se utilizan para dar un tratamiento multidisciplinario de la enfermedad.

Palabras clave: Carcinoma de Células <Pequeñas, Sinaptofisina, Neoplasias de la Vejiga Urinaria, Neoplasias de la Próstata.

Abstract

Introduction: Small cell carcinoma of the bladder is a rare neoplasm, which can coexist many times with an urothelial carcinoma. It occurs mainly in males in the seventh and eighth decades of life. Macroscopically it is observed as a solid and polypoid mass and microscopically it is conformed by atypical cells with hyperchromatic nuclei and a high mitotic rate.

Case: A 56-year-old man, smoker who has hematuria for six months, and dysuria and difficulty to urinate. In a cystoscopy a bladder tumor is identified and a radical cystoprostatectomy is performed.

Discussion: Small cell vesical carcinoma is uncommon and may coexist with urothelial carcinoma. The anatomical pathological study is fundamental to determine the diagnosis, requiring immunohistochemical markers such as synaptophysin, CD56, chromogranin and enolase. Surgery, chemotherapy and radiation are used to provide a multidisciplinary treatment of the disease.

Key words: Small Cell Carcinoma, Synaptophysin, Urinary Bladder Neoplasms, Prostatic Neoplasms.

Introducción

El carcinoma de células pequeñas es un tumor epitelial neuroendocrino pobremente diferenciado con un alto potencial metastásico. Puede estar a menudo acompañado de otros tipos histológicos de cáncer de vejiga: carcinoma de células transicionales de vejiga, adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas¹. Es una neoplasia agresiva y rara, constituye del 0,5 al 0,7% de los tumores vesicales primarios².

Hay que considerar la exclusión de un carcinoma de próstata ya que el 25 al 46% de los pacientes remitidos para una cistectomía por cáncer de vejiga parecen tener un cáncer de próstata en la anatomía patológica final³.

La teoría más aceptada que intenta explicar su etiología es que el carcinoma de células pequeñas de vejiga se origina de células madre multipotenciales, lo cual podría explicarse –además– porque este tipo

de carcinoma puede coexistir con otras neoplasias vesicales, como el carcinoma de células transicionales. Se relaciona, también, el consumo de tabaco con cambios en las células de la vejiga lo que causa tumores multicéntricos. El 50 al 79% de pacientes con esta neoplasia son fumadores o tienen historia de haberlo sido⁴.

El objetivo de este trabajo es comunicar el caso de un paciente con carcinoma de células pequeñas y uroteliales de vejiga con diagnóstico concomitante de cáncer de próstata, revisar sus principales características, epidemiología, las principales herramientas diagnósticas y el tratamiento.

Se trata de un paciente masculino de 56 años de edad, fumador que refiere que hace 6 meses presentó eliminación de coágulos en la orina, acompañada de disuria, dificultad y urgencia miccional.

Caso

Al examen físico abdomen globoso, regiones inguinales libres, genitales externos sin alteración al tacto rectal, próstata grado I-II bien delimitada fibroelástica.

Los hallazgos en exámenes fueron los siguientes: hemoglobina de 16,4g, hematocrito de 49,9%, examen de orina con 10-12 hematíes por campo. Cultivo de orina negativo para infección. PSA 7.50, PSA libre 0.89, eco de riñones normales, vejiga pequeña que hacia la pared superior presentó dos imágenes ecolúcidas redondeadas y bien definidas de contenido homogéneo con diámetros mayores de 11 y 5 mm respectivamente, próstata de 22g sin lesiones focales. En cistoscopia uretra prostática con ambos lóbulos prostáticos parcialmente obstructivos, hacia cara ureteral derecha se observaron lesiones arborescentes, recordando al carcinoma transicional vesical; en la cara anterior vesical y en la cúpula se observó otra lesión de superficie amarilla, redondeada, polipoidea, de 5cm aproximadamente. Se le realizó cistoprostatectomía radical obteniéndose vejiga y próstata.

Estudio anatómico patológico

La vejiga midió 7.5x6x5 cm cubierta parcialmente por tejido adiposo. Al corte se identificó tumor blanquecino que midió 6x6x4 cm al ras de la serosa, a 2 cm de la uretra prostática y a 6 cm de las vesículas seminales, en pared anterior, posterior y parte del trigono **Figura 1**.



Figura 1. Tumor vesical

La próstata midió 5,5x5x4 cm. superficie externa encapsulada que al corte fue blanquecina y compacta. En el estudio microscópico, la vejiga mostró neoplasia constituida focalmente por células uroteliales grandes, de núcleos pleomórficos, con citoplasma eosinófilo y mitosis frecuentes **Figura 2**. La mayor parte del componente tumoral infiltró difusamente a todo el espesor de la pared con células pequeñas, hiper cromáticas y de citoplasma escaso, se encontraron numerosas mitosis **Figura 3**.

La neoplasia infiltró a la capa muscular hasta la grasa. Hubo invasión linfovascular, perineural tumoral y necrosis.

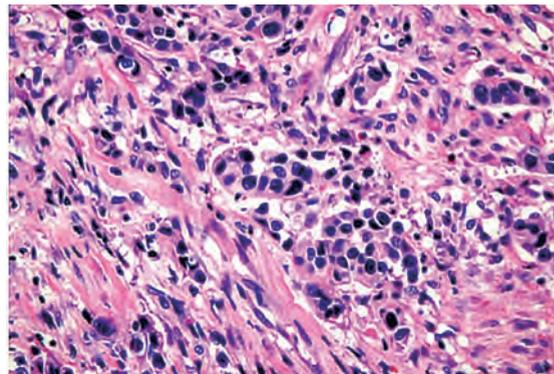


Figura 2. H/E Infiltración tumoral urotelial

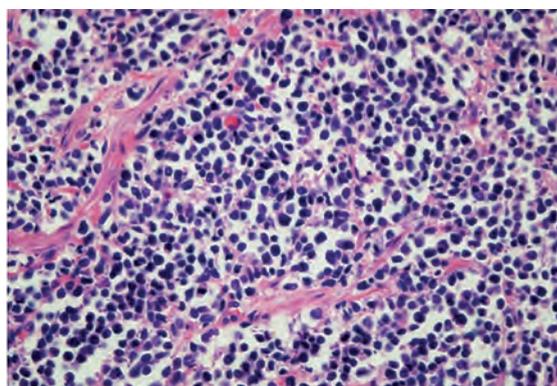


Figura 3. H/E Infiltración difusa de células tumorales pequeñas

En la próstata se observa neoplasia constituida por glándulas pequeñas e irregulares tapizadas por células con alta relación núcleo citoplasma, nucléolos prominentes **Figura 4**.

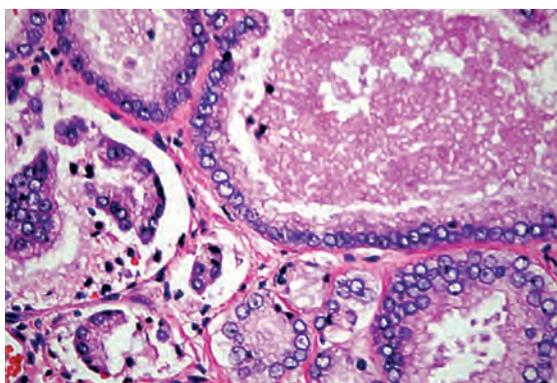


Figura 4. Adenocarcinoma de próstata Gleason 6/10

En el estudio inmunohistoquímico se realizaron: enolasa neuronal específica, cromogranina, sinaptofisina, panqueratina, CK20, ALC, TTF1, APS, desmina, CK de alto peso, CK7, P53, CD117 y Ki67 como se observa en la **Tabla 1** con sus respectivos resultados.

Tabla 1. Resultados del estudio inmunohistoquímico

Marcador	Células tumorales pequeñas	Células uroteliales tumorales
Enolasa neuronal específica	positiva	negativa
Cromogranina	positiva focal y débil	negativa
Sinaptofisina	positiva	negativa
Panqueratina	negativa	positiva
CK20	negativa	positiva
ALC	negativa	negativa
TTF1	negativa	negativa
APS	negativa	negativa
Desmina	negativa	negativa
CK alto peso	negativa	negativa
CK7	negativa	negativa
P53	negativa	negativa
CD117	negativa	negativa
KI 67	98%	60%

Los hallazgos microscópicos inmunohistoquímicos se aprecian en las figuras 5, 6, 7 y 8.

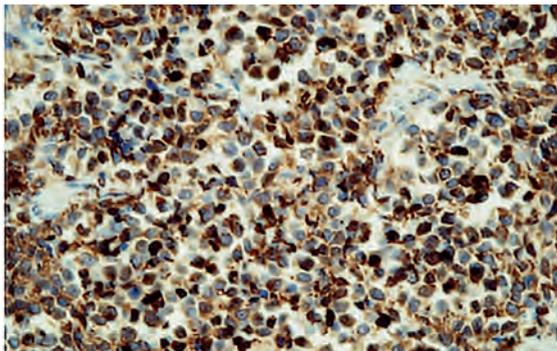


Figura 5. Enolasa: Positividad en células tumorales pequeñas

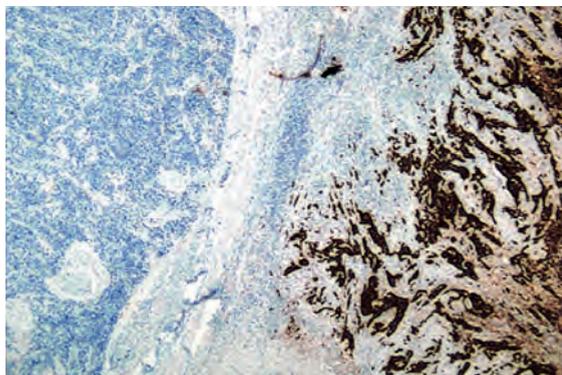


Figura 6. Panqueratina: Positividad en células uroteliales (derecha)

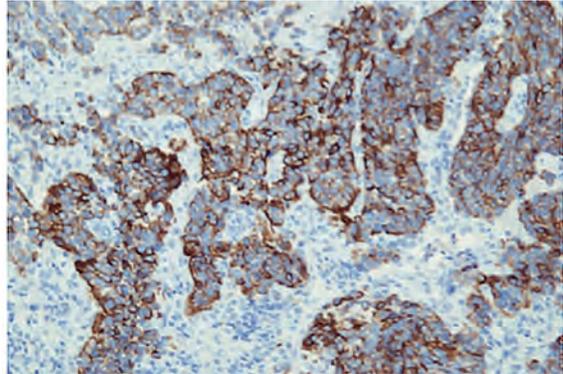


Figura 7. CK20: Positividad en células tumorales uroteliales

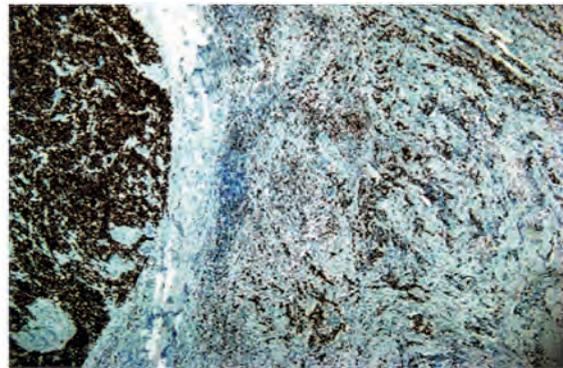


Figura 8. Ki 67 (izquierdo) células pequeñas, (derecho) células uroteliales

El diagnóstico fue carcinoma vesical de células pequeñas (90%) y urotelial (células transicionales 10%) de alto grado, estadiaje patológico PT3B, PN2, y adenocarcinoma prostático de patrón acinar, Gleason 6/10 (3+3), estadiaje patológico PT2C, PNX.

Discusión

El carcinoma de células pequeñas de vejiga comprende menos del 1% de los carcinomas vesicales⁵. La mayoría de casos ocurren en la séptima y octava décadas de vida y es más común en hombres⁶. El pronóstico es escaso con una tasa de supervivencia de 8% a 5 años, así como una supervivencia promedio de 11 meses⁷. La hematuria es el motivo de consulta de mayor frecuencia⁸.

El diagnóstico del carcinoma vesical de células pequeñas se realizó principalmente mediante el examen histopatológico del espécimen. Macroscópicamente se evidenció en la mayoría de casos una gran masa tumoral, sólida, polipoide y algunas veces necrótica. Histológicamente el tumor se compone de hojas sólidas de células atípicas adicionales, con escaso citoplasma y una alta concentración nuclear/citoplasmática en un estroma fibrovascular escaso. Núcleos hiper cromáticos con nucléolos discretos así

como la cromatina en sal y pimienta son identificados. Necrosis geográfica, alta tasa mitótica, así como áreas de artefacto de aplastamiento son patognomónicas para estos tumores. En aproximadamente la mitad de los casos existe un carcinoma urotelial asociado o incluso otro subtipo de cáncer de vejiga (diferenciación escamosa glandular). Lo cual coincide con los hallazgos en el estudio del presente caso.

La inmunohistoquímica es muy útil para establecer el diagnóstico. El carcinoma de células pequeñas de vejiga muestra reacción inmunohistoquímica positiva para sinaptofisina (64%) y para CD56 (71%) mientras que para cromogranina la reacción es débil y focal. La enolasa específica neuronal es positiva en el 80% de los tumores pero no es un marcador específico. El índice de proliferación es elevado. CK7 se expresa en aproximadamente la mitad de los casos mientras que CK20 es negativa. TTF1 puede ser positivo en alrededor del 40% de estos tumores. P53 se expresa en aproximadamente la mitad de estos casos. Este carcinoma también puede expresar c-kit y EGFR en casi el 30 % de los tumores^{1,9}.

En el diagnóstico diferencial, linfoma, carcinoma urotelial pobremente diferenciado y el carcinoma de células pequeñas neuroendócrino metastásico deben ser considerados. La mayoría de pacientes desarrollan metástasis a nódulos linfáticos, pulmón, hígado, hueso y cerebro.⁹ Aproximadamente el 40% de pacientes con esta neoplasia presentan una enfermedad avanzada al momento del diagnóstico. El pronóstico está fuertemente relacionado con el estado de la enfermedad al momento del diagnóstico^{10,11}.

En el caso reportado, el paciente presentó -además- un adenocarcinoma acinar en la próstata. Según reportes el carcinoma de próstata puede ser encontrado incidentalmente después de una cistoprostatectomía radical en pacientes en quienes no se tuvo ninguna sospecha durante el examen digital rectal o mediante examen de laboratorio o biopsia previa. Se reportaron varios casos de dobles y triples neoplasias malignas primarias sincrónicas.

Se ha descrito que luego de una cistoprostatectomía radical el cáncer de próstata incidental se diagnostica en el 23 al 54% de los pacientes. La incidencia de cáncer de próstata es 18 veces mayor en pacientes con cáncer de vejiga que en el resto de la población; la incidencia de cáncer de vejiga es 19 veces mayor en pacientes con cáncer de próstata que en el resto de la población. La combinación del cáncer de próstata y de vejiga puede deberse a su común origen embriológico y a similitudes en el nivel molecular¹².

Para el tratamiento del carcinoma de células pequeñas de vejiga muchos médicos recomiendan una terapia multidisciplinaria, que incluye cirugía, quimioterapia y radiación. El tratamiento combinado con un agente quimioterapéutico basado en platino y

etopósido es el más frecuente régimen usado por su mejor respuesta comparado con otros regímenes¹³.

La terapia usando quimioterapia y radioterapia puede resultar en un buen control local y convertirse también en uno de los tratamientos de elección¹⁴.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses. Que el artículo es original y no se ha difundido en otra revista ni es considerado para una publicación.

Correspondencia

Dra. María Cristina Estrada Jiménez
crispis_ej@hotmail.com
0995606564 / 02 2330677

Referencias

1. Ismaili N. A rare bladder cancer - small cell carcinoma: review and update. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2011 [citado 5 Mar 2017]. 6:75. Disponible en: <http://www.ojrd.com/content/6/1/75>
2. Rodríguez F, Trinidad S, Uribe N, Sotomayor M. Carcinoma de células pequeñas primario de vejiga tratado mediante cistectomía parcial. Presentación de un caso. *Actas Urol Esp* [Internet]. 2005 [citado 27 Mar 2017]; 29 (9):899-901. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-48062005000900013
3. Stenzl A, Cowan N, De Santis M, Kuczyk M, Merseburger A, Ribal M. Guía clínica sobre el cáncer de vejiga con invasión muscular y metastásico. *European Association of Urology* [Internet]. 2010 [citado 15 May 2017]. p. 275. Disponible en: <http://www.aeu.es/UserFiles/03-Guía Clínica sobre Cáncer de Vejiga con Invasión. Pdf>
4. Ghervan L, Zaharie A, Ene B, Elec FI. Small-cell carcinoma of the urinary bladder: where do we stand? *Clujul Med* [Internet]. 2017 [citado 15 Abr 2017]. 90 (1): 13-17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28246491>
5. Guerra N. Revisión sobre carcinoma vesical de células pequeñas. *Salud (ciencia)* [Internet]. 2006. [citado 16 Abr 2017] 15(1): 450-451. Disponible en: <https://www.siicsalud.com/dato/sic/151/expertos151.pdf>
6. Church DN, Bahl A. Clinical review – Small cell carcinoma of the bladder. *Cancer Treatment Reviews* [Internet]. 2006 [citado 15 Abr 2017] 32, 588– 593. Disponible en: <http://bibliomed.bib.uniud.it/utenti/2212/review06.pdf>
7. Aragón AR, Pineda ME, Puente FE, Zavala A. Carcinoma neuroendócrino vesical. *Revista Cir Cir* [Internet]. 2014 [citado 2 May 2017]. 82(3) 3. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/circir/cc-2014/cc143o.pdf>
8. Pant M, Lopez A, Montironi R, MacLennan GT, Cheng L. Small cell carcinoma of the urinary bladder. *Histol Histopathol* [Internet]. 2010 [citado 12 May 2017]. 25: 217-221. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20017108>
9. Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev*. 2014 Nov; 13(11):1121- 5
10. Ulamec M, Krušlin B. Neuroendocrine tumors in the urinary bladder: a literature review. *Endocrine Oncology and Metabolism* [Internet]. 2016 [citado 12 May 2017]. p. 43-46. Disponible en: <http://eom.hdeo.eu/wp-content/uploads/2016/04/5Ulamec.pdf>
11. Geynisman DM, Handorf E, Wong YN, Doyle J, Plimack ER, Horwitz EM. Advanced small cell carcinoma of the bladder: clinical characteristics, treatment patterns and outcomes in 960 patients and comparison with urothelial carcinoma. *Cancer Medicine* [Internet]. 2015 [citado 12 May 2017]. p. 192-199. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26679712>
12. Gkirlimis K, Miliadou A, Koukourakis G, Sotiropoulou A. Small cell carcinoma of the bladder: A search of the current Literatura. *JBUON* [Internet] 2013 [citado 12 May 2017]; 18(1):220-226. Disponible en: <http://www.jbuon.com/pdfs/220-226-Gkirlimis-Small%20cell.pdf>
13. Qarro A, Ammani A, Bazine K; Najoui M, Samir J, Alami M. Synchronous primary malignancies of the male urogenital tract. *Can Urol Assoc J* [Internet] 2014 [citado 12 May 2017] 8(5-6):e353-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.1532>
14. Ka-Siong V, Chan P. Primary Small Cell Carcinoma of the Upper Urinary Tract. *J Chin Med Assoc* [Internet]. 2010 [citado 12 May 2017]. 73(3): 173-176. Disponible en: <http://homepage.vghtpe.gov.tw/~jcma/73/3/173.pdf>
15. Akamatsu H, Nomiya T, Harada M, Oota I, Ichikawa M, Miwa M. Bladder-Sparing Approach with Radiotherapy in Patients with Small Cell Carcinoma of the Bladder. *Journal of Cancer Therapy* [Internet], 2014 [citado 112 May 2017], 5, 797-805. Disponible en: <https://www.scirp.org/journal/PaperInformation.aspx?PaperID=47881>

Adenoma de tiroides de células bizarras, a propósito de un caso

- Dr. Ricardo Yoncón Romero, Posgrado de Anatomía Patológica HCAM
- Dr. William Portilla Yépez, Patólogo HCAM

Resumen

Introducción: El adenoma folicular de núcleos bizarras es un tipo de adenoma folicular de tiroides, con apariencia histológicamente preocupante pero de curso clínico benigno.

Caso: Presentamos una paciente con antecedentes de hipertiroidismo en tratamiento con tiamazol. Debido a la presencia de un nódulo tiroideo se le practicó punción con aguja fina de la glándula. El estudio histopatológico demostró la presencia de células de Hürthle e identificó células características de adenoma folicular de núcleos bizarras. En el Ecuador no se reportó ningún caso similar.

Discusión: Las células que tienen mutaciones en el gen p53 podrían considerarse como un estadio temprano de carcinoma anaplásico.

Palabras clave: Neoplasias de la Tiroides, Tiroidectomía

Abstract

Introduction: A follicular adenoma of the thyroid gland is a kind of adenoma having bizarre nuclei with a histological worrisome appearance, though with a benign clinical evolution.

Case: We present the case of a female patient with a past history of hyperthyroidism treated with tiamazol. A fine needle aspiration of the thyroid gland was performed; the cytology showed Hürthle's cells atypia, although, the specimen displayed features of follicular adenoma with bizarre nuclei. Up to now, there have not been reports of this entity in Ecuador.

Discussion: Cells showing p53 mutations should be considered an early stage of anaplastic thyroid carcinoma.

Key words: Thyroid Neoplasms, Thyroidectomy.

Introducción

El adenoma folicular de tiroides es un tumor benigno encapsulado con diferenciación folicular, sin evidencia de invasión ni las características nucleares de la familia de neoplasias papilares. Son casi siempre solitarios, tienen tamaño variable entre 1 a más de 10 cm. y muestran un patrón histológico uniforme en todo el nódulo.^{1,2,3}

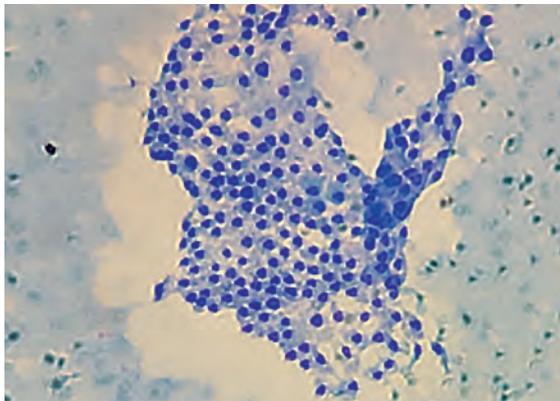
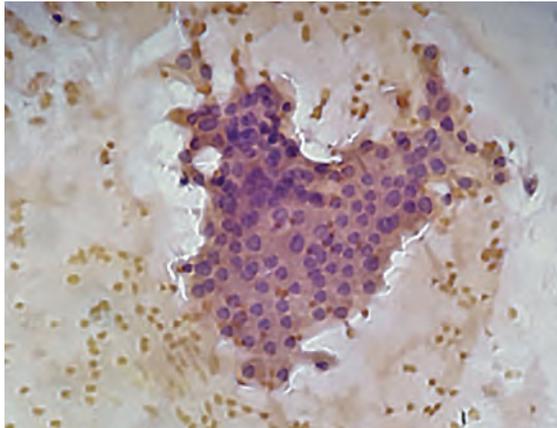
Pueden mostrar una variedad de patrones sean simples o en combinaciones, aparentemente no tienen significancia clínica.³ Dos variantes del adenoma folicular se caracterizan por atipia nuclear: el adenoma atípico y el adenoma con núcleos bizarras.⁴ Ambos términos podrían ser considerados como sinónimos de adenomas de apariencia preocupante, pero que no cumplen los criterios de malignidad.^{5,4} Para otros autores, el primero se refiere a la presencia de células gigantes con atipias nucleares sin invasión capsular y el segundo a un adenoma folicular típico con células "monstruosas" intercaladas.^{6,7}

A pesar de la apariencia histológica preocupante de estos tumores, el curso clínico es benigno. Los núcleos son similares a los vistos en otros tumores endocrinos,

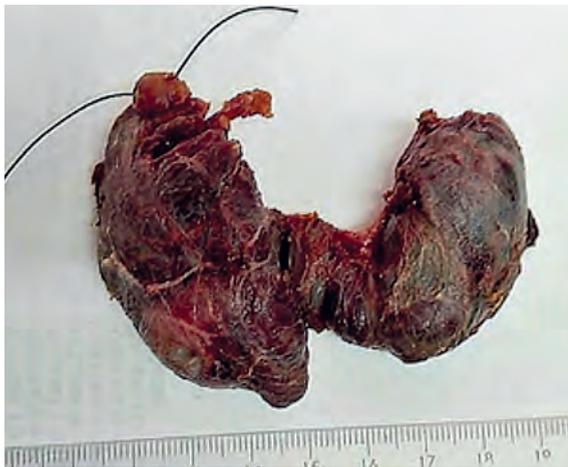
por lo tanto, no deberían tomarse por sí mismos como sinónimo de malignidad.⁴ De todas formas, la controversia no termina, por ello, el diagnóstico debería ser interpretado como de potencial maligno incierto.⁸

Caso

Se presenta el caso de una paciente femenina de 50 años, con antecedentes de hipertiroidismo en tratamiento con tiamazol. Acudió a consulta por cuadro de aproximadamente un año de evolución caracterizado por disminución de peso, sin sintomatología asociada. Fue atendida en Cirugía Oncológica en donde solicitaron estudios de imagen, los mismos que demostraron la presencia de un nódulo tiroideo benigno por lo que se realizó punción con aguja fina. El resultado del estudio histopatológico señaló: que "neoplasia de células de Hürthle, Bethesda categoría IV" **Figuras 1-2.**



Figuras 1 y 2. Citología por aspirado fino sugestiva de neoplasia de células de Hurthle

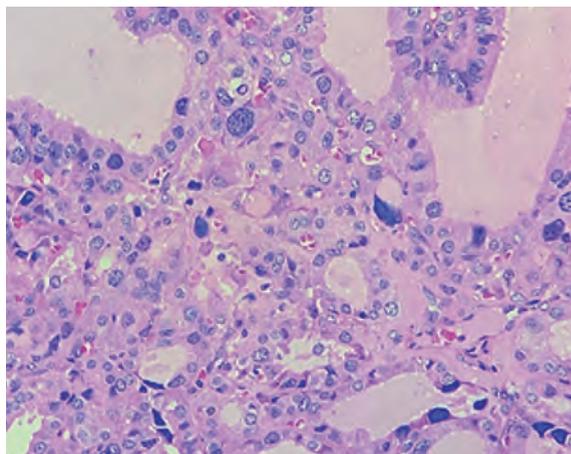


Figuras 3. Apariencia macroscópica de la glándula

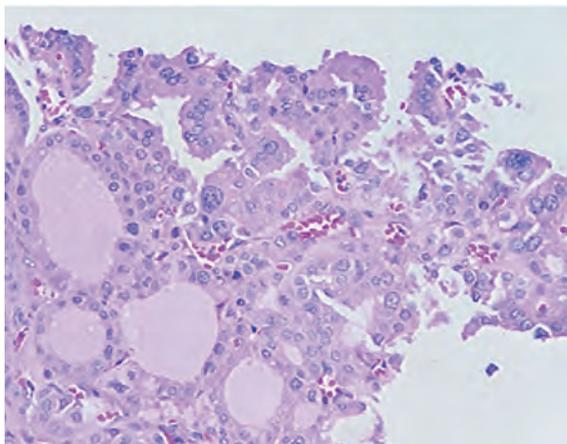


Figuras 4. Apariencia macroscópica de la glándula

La paciente fue sometida a tiroidectomía total y se envió la glándula tiroides para estudio anatomopatológico. Luego de teñir con hematoxilina y eosina (H&E), la imagen mostró arreglo papilar intraluminal con material coloide, células dispuestas en racimos con núcleos bizarros, grandes, hipercromáticos e irregulares **Figuras 3-6**. No se identificó mitosis. La cápsula no mostró compromiso del componente epitelial. Luego de la tiroidectomía, la paciente no ha tenido recidivas.



Figuras 5. Microfotografías de tiroides. Adenoma de células bizarras.



Figuras 5 y 6. Microfotografías de tiroides. Adenoma de células bizarras.

Discusión

En el Registro Ecuatoriano de Tumores Ecuador no existen casos con este diagnóstico. Además, en la literatura médica, esta es una entidad poco estudiada y la información disponible se restringe exclusivamente a reportes de casos.

En los adenomas de núcleos “bizarras” se encuentran dispersos núcleos grotescos, grandes, hiperromáticos, de forma irregular, usualmente organizados en racimos. Se los consideran benignos,

puesto que los núcleos son análogos a los encontrados en otros tumores endocrinos como los adenomas paratiroides.^{3,2}

Los núcleos son reactivos para el marcador p53, que sufre mutaciones en las células bizarras, pero no en las células sin atipias.^{5,4,7,9} Hay que resaltar que puede haber sobreexpresión de la proteína p53 sin haber mutación genética, por lo tanto, no podría detectarse en ciertos casos por inmunohistoquímica.⁹

Este marcador no es útil para diferenciar esta entidad de la variante folicular del carcinoma papilar.⁴ Estas mutaciones podrían representar un estadio temprano de carcinoma anaplásico.⁵ La malignidad de este tumor necesita de más estudios para establecerla con cierto grado de certeza.⁸

La radiación externa y el tratamiento con ¹³¹I pueden causar atipia nuclear bizarra en las células foliculares, que pueden confundirse con carcinoma anaplásico o papilar en la biopsia por aguja fina.⁹

Conflicto de intereses

Los autores declaramos que no existe conflicto de intereses de los autores en el trabajo remitido.

Correspondencia

Dr. Ricardo Yoncón Romero
09 9601 4731

Referencias

1. Scopa CD. *Histopathology of Thyroid Tumors. An Overview. Hormones.* 2004 March; 3(2): p. 100-110
2. Rosai J, Carcangiu ML, Delellis RA. *Tumors of the Thyroid Gland.* In Rosai J, editor. *Atlas of Tumor Pathology.* Washington, D.C.; 1992. p. 21-45
3. Rosai J, Tallini G. *Thyroid gland.* In Rosai J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology.* Edinburgh: Mosby Elsevier; 2011. p. 487-539
4. Pusiol T, Zorzi MG, Morichetti D. *Coexistence of atypical adenoma, adenoma with bizarre nuclei and follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid.* *Indian Journal of Pathology and Microbiology.* 2013 October-December; 56(4): p. 399-401
5. Tzen CY, Huang YW, Fu YS. *Is Atypical Follicular Adenoma of the Thyroid a Preinvasive Malignancy?* *Hum Pathol.* 2003 March;(34): p. 666-669
6. Tse LL, Chan JK. *Thyroid and Parathyroid.* In Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM. *Modern Surgical Pathology.* Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 1597-1666
7. Vasko VV, Gaudart J, Allasia C, Savchenko V, Di Cristoforo J, Saji M. *et al. Thyroid follicular adenomas may display features of follicular carcinoma and follicular variant of papillary carcinoma.* *European Journal of Endocrinology.* 2004 September;(151): p. 779-786
8. Ikarashi T, Hasegawa H. *One case of so-called thyroid adenoma with bizarre nuclei that was reconfirmed as thyroid carcinoma based on the genetic mutation of the exon 5 of p53 by Polymerase chain reaction-single strand conformational polymorphism (p53-SSCP) of the formalin-fixed.* *Koseiren Medical Journal.* 2005; 14(1): p. 55-58
9. Sato K, Shimode Y, Hirokawa M, Ueda Y, Katsuda S. *Thyroid adenomatous nodule with bizarre nuclei: A case report and mutation analysis of the p53 gene.* *Pathology Research and Practice.* 2008;(204): p. 191-195
10. Ramon S. Scielo. [Online].; 2013 [cited 2017 04 04]. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182013000600006&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182013000600006>

11. Roche DMpdiv. *Manual para diagnostico in vitro Germany; 2001*
12. Mora M. *Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en servicios de medicina. Scielo. 2008;: p. 116-120*
13. ONUSIDA. *Estimaciones sobre el VIH y el sida (2015). [Online].; 2015. Available from: <http://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/ecuador>*
14. OMS. *Organizacion Mundial de la Salud. [Online].; 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/es/>*
15. Rueda F. *Influencia del estado nutricional sobre los efectos colaterales que pueden presentar las personas viviendo con VIH/SIDA que reciben tratamiento antirretroviral en el Hospital General Enrique Garces. 2013;: p. 7-8*
16. Linares E. *Estado nutricional de las personas con VIH/ Sida; su relacion con el conteo de celuasT CD4+. Scielo. 2013*
17. M.E. Linares JFBLEP. *Influencia de la infección por VIH/ sidasobre algunos indicadores bioquimicos del estado nutricional. Revista Instituto Nacional de Salud Biomedica. 2002;: p. 116-122*
18. Linares E. *Cambios provocados por la terapia antiretroviral sobre indicadores bioquimicos del estado nutricional en personas con VIH/sida. Scielo. 2011; p. 1-12*
19. *Ministerio de Salud Pública. Normas y Protocolos para la alimentación y nutrición en la atención integral a personas que viven con VIH/SIDA Ecuador: MSP; 2010*
20. Maranto C. *Applications of music in medicine Washington, DC: National Association for Music; 1991*
21. Bisbea E, Escolano F. *Valoración de la ansiedad preoperatoria. Med Clin. 1998; 110(1): p. 38*
22. Spintge R. *The Neurophysiology of emotion and its therapeutic application to music therapy and MusicMedicine. In Maranto C. Applications of music in medicine. Washington, D.C.: National Association for Music Therapy; 1991. p. 59-72*
23. *Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes en Atención Primaria Entralgo AL, editor: Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.; 2008*
24. González F. *Instrumentos de evaluación psicológica La Habana: Ciencias Médicas; 2007*
25. Saperston B. *Music-Based Individualized Relaxation Training in medical settings: Astress-reduction approach for the behaviorally disturbed mentally retarded. Music Therapy Perspectives. 1989; (6):23-33*
26. Davis W, Thaut M. *The Influence of Preferred Relaxing Music on Measures of State Anxiety,Relaxation, and Physiological Responses. Journal of Music Therapy. 1989; 26((4):168-187)*
27. Standley J. *Music research in medical/dental treatment: Meta-analysis and clinical applications. Journal of Music Therapy. 1986; 23(2):56-122)*
28. Koch M, Kain Z, Ayoub C, Rosenbaum S. *The sedative and analgesic sparing and analgesic sparing effect of music. Anesthesiology. 1998; 89: p. 300-306*
29. Lepage C, Drolet P, Girard M, Grenier Y, DeGagné R. *Music decreases sedative requirements during spinal anesthesia. Anesthesia Analg. 2001; 93: p. 912-916*
30. Clancy C, Marti P, Mercadal M. *La musicoterapia en el contexto quirúrgico. In 6º Congreso Virtual de Psiquiatría. Interpsiquis; 2005. p. 1-5*
31. Buffum M, Sasso C, Sands L, Lanier E, Yellen M, Hayer A. *A music intervention to reduce anxiety before vascular angiography procedures. Journal of Vascular Nursing. 2006; 24(3): p. 68-73*
32. *Organización Mundial de la Salud [OMS] y Comité de Evaluación Ética de la Investigación [CEI]. Pontificia Universidad Católica Del Ecuador. [Online].; s.f. [cited 2016 Octubre 25. Available from: <http://www.puce.edu.ec/documentos/Consentimiento-Clinico.pdf>*
33. Aparicio M, Cano A, Gambin L, Méndez B, Sánchez J, Bueno L. *Cómo influye la musicoterapia en la ansiedad del paciente médico-quirúrgico en el post-operatorio inmediato. Enfermería Global. 2004; 3(2): p. 1-4*
34. Binns P, Law L, Pryor E, Boyd G. *Perioperative music and its effects on anxiety, hemodynamics, and pain in women undergoing mastectomy. Rev. American Association of Nurse Anesthetists. 2011; 79(4): p. 21-27*
35. Van Der Heijden M, Araghi S, Van Dijk M, Jeekel J, Hunink M. *The effects of perioperative music interventions in pediatric surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PloS one. 2015; 10(8): p. e013360*

FE DE ERRATAS

En la edición anterior, Volumen XVI - N° 1 de enero 2017, artículos:

1. Evaluación del estado nutricional mediante el índice de masa corporal y el método de Chang en pacientes ambulatorios con VIH SIDA en el Hospital Carlos Andrade Marín; por error constan la autoras como estudiantes, debiendo constar:
Nutrióloga Pamela Aguilar y doctora Caterine Paredes. Página 36.
2. Tumor del estroma gastrointestinal de ileon, reporte de un caso. Por error se ha omitido el nombre de uno de los autores, el doctor William Vicente Portilla. Página 73.



HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN

Av. 18 de Septiembre s/n entre Ayacucho y Av. Universitaria

Telf.: (02) 2944200 - 2944300

Quito - Ecuador