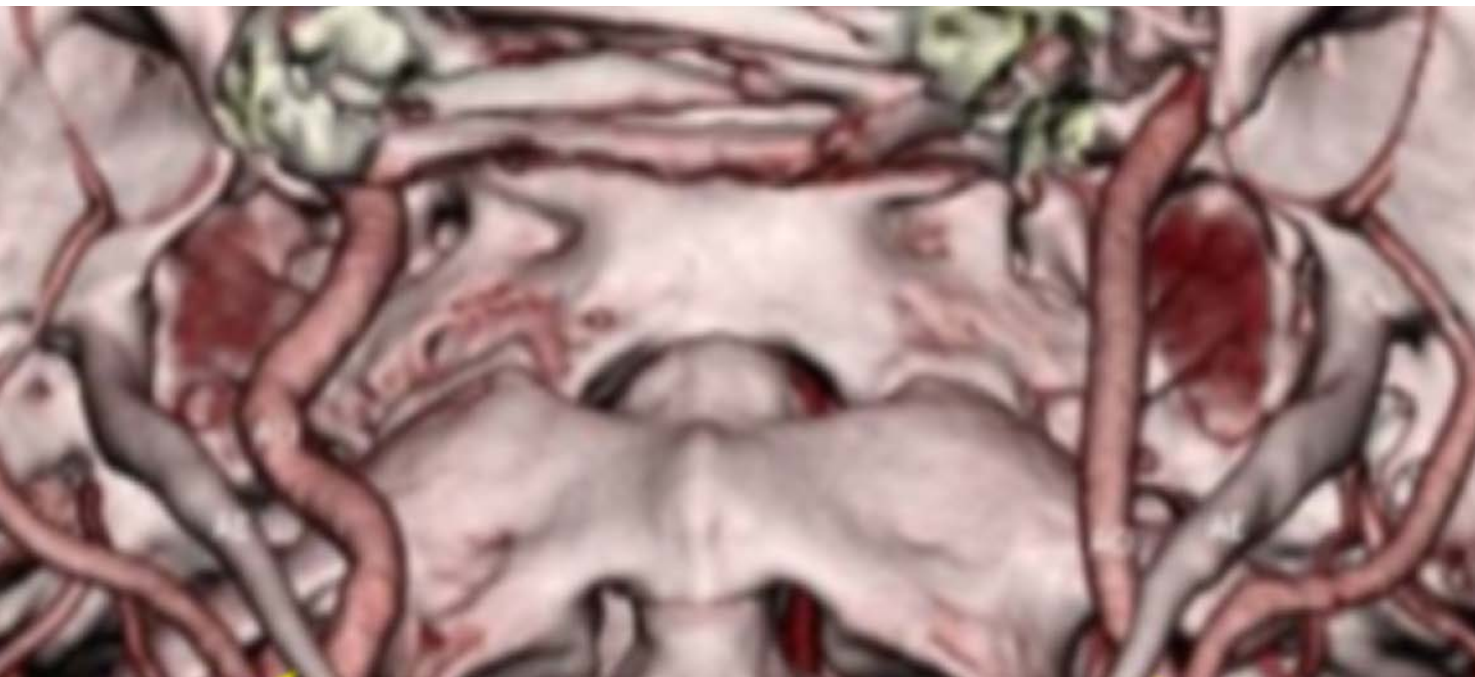


# FRONTERAS

## EN MEDICINA

REVISTA MÉDICA DEL HOSPITAL BRITANICO



### En este número

**N-acetilcisteína, niveles de creatinina y especies reactivas de oxígeno en ratas sépticas**

Burgueño AL

**N-acetilcisteína eleva los niveles de creatinina sin disminuir las especies reactivas de oxígeno en ratas sépticas**

Chapela SP y cols.

**Relación entre los componentes del síndrome metabólico y la gravedad de la apnea obstructiva del sueño**

Saban M y cols.

**Eficacia y seguridad de moléculas pequeñas para el tratamiento de la colitis ulcerosa moderada a severa**

Parks ML y cols.

**Tiempo de traslado hasta la Facultad de Medicina y rendimiento académico de estudiantes de Medicina:**

González Val MA y cols.

**Teleconsultas y experiencia de implementación en el HB**

Pellegrini D y cols.

**Síndrome de Eagle: ¡ANATODATO!**

Gómez Lastra M y cols.

**Guías de screening y valoración nutricional de pacientes internados en sala general**

Chapela SP, Reberendo MJ

**Síndrome de hipotensión intracraneal post punción lumbar**

Llobera ND y cols.

**Historia de la Epilepsia I: desde la Antigüedad a la Edad Media**

Martínez I O y cols.

**Sarcoma selar: reporte de un caso**

Alvarado Ospina YA y cols.

**José de Letamendi (1828-1897) y sus aforismos**

Young P

**Escuchando a los pacientes, el valor de la narrativa como fuente de conocimiento:**

Abuin HE

# FRONTERAS

EN MEDICINA

Publicación Científica del Hospital Británico de Buenos Aires

## Editores (Editors)

Álvarez, José A.  
*Cardiología Intervencionista*  
Ernst, Glenda  
*Docencia*  
Young, Pablo  
*Clínica Médica*

## Editores Internacionales (International Editors)

David D. Gutterman, MD,  
Master FCCP, FAPS  
*Northwestern Mutual Professor of Cardiology. Senior Associate Director, Cardiovascular Center. Medical College of Wisconsin.*

8701 Watertown Plank Rd.  
Milwaukee, WI 53226

Suresh K. Mukherji, MD,  
MBA, FACR  
*Professor of Radiology, Michigan State University. 846 Service Road East Lansing, MI 48824*

Alejandro Bruhn Cruz,  
MD, PhD  
*Profesor Asociado de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Jefe de Departamento de Medicina Intensiva, Hospital de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.*

Lluís Blanch Torra, MD, PhD  
*Critical Care Center, Hospi-*

*tal de Sabadell. Corporació Sanitari Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell, España.*

Francisco Javier Hurtado, MD  
*Director del Departamento de Fisiopatología. Hospital de la República. Montevideo, Uruguay*

## Editores Asociados (Associate Editors)

Avaca, Horacio  
*Cardiología*  
Bogetti, Diego  
*Cirugía General*  
Ceresetto, José  
*Hematología*  
Duartes Noé, Damián  
*Reumatología*

Earsman, Geoffrey  
*Reumatología*  
Fernández, Nora  
*Gastroenterología*  
Ferraro, Fernando M.  
*Diagnóstico por Imágenes*

Forrester, Mariano  
*Nefrología*  
Gómez, Teresa  
*Enfermería*

Greco, Fernanda  
*Pediatría*

Gutiérrez, Victoria  
*Clínica Médica*  
Pellegri, Debora  
*Clínica Médica*  
Pirchi, Daniel  
*Cirugía General*

Quadrelli, Silvia  
*Neumonología*

Verdaguer, María  
*Psiquiatría*

## Staff Editorial (Editorial Board)

Alak, María del Carmen  
*Medicina Nuclear*

Amido, Gustavo  
*Psiquiatría*

Avaca, Horacio  
*Cardiología*

Binetti, Carolina  
*Otorrinolaringología*

Bottaro, Federico  
*Emergencias*

Bruetman, Julio  
*Clínica Médica*  
Chimondeguy, Domingo

*Cirugía Torácica*  
Curria, Marina

*Endocrinología*  
Ebner, Roberto

*Oftalmología*  
Errea, Francisco

*Cirugía Plástica*  
Fernie, Lucila

*Pediatría*  
García, Adriana

*Imágenes*  
García De Rosa, Laura

*Genética*  
Iotti, Alejandro

*Histopatología*  
Jordán, Roxana

*Infectología*  
Machain, Héctor

*Cirugía Cardiovascular*  
Maya, Gustavo

*Ginecología*  
Murias, Gastón

*Terapia Intensiva*  
Nolazco, Alejandro

*Urología*

Noriega, Gabriel  
*Dermatología*  
Pesciallo, Cesar  
*Ortopedia y Traumatología*

Reisin, Ricardo  
*Neurología*

Rositano, Roque  
*Medicina del Trabajo*

Sáez, Diego  
*Ecografías*

Salomón, Mario  
*Coloproctología*

Salvado, Alejandro  
*Neumonología*

Scocco, Enrique  
*Anestesiología*

Stemmelin, Germán  
*Hematología*

Torino, Rafael  
*Neurocirugía*

Trimarchi, Hernán  
*Nefrología*

Uriburu, Juan  
*Mastología*

Velázquez, Humberto  
*Obstetricia*

Villamil, Federico  
*Transplante Hepático*

Zubiaurre, Ignacio  
*Gastroenterología*

## Consejo de Asesores (Advisory Board)

Bozzo, José  
*Psiquiatría*

Bullorsky, Eduardo  
*Hematología*

Chertcoff, Julio Felipe  
*Terapia Intensiva*

Colombato, Luis  
*Gastroenterología*

Efrón, Ernesto  
*Infectología*

Emery, Juan  
*Clínica Médica*  
Fernandez Pardal, Manuel  
*Neurología*

Humphreys, Juan  
*Cardiología*

Marini, Mario  
*Dermatología*

Perasso, Osvaldo  
*Anestesiología*

Sibbald, Andrés  
*Pediatría*

Speranza, Juan Carlos  
*Urología*

Spina, Juan Carlos  
*Diagnóstico por Imágenes*

Ubal dini, Jorge  
*Instituto del Corazón*

## Asesor Estadístico (Statistical Advisor)

Ernst, Glenda  
*Docencia*

## Secretaría (Secretary)

Barilá, Andrea

## Biblioteca de la Asociación de Médicos (Physicians Association Library)

García, Alejandra  
Fernández, Emilio

## Hospital Británico

### Revista FRONTERAS EN MEDICINA

Publicación trimestral. Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida en forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones y otros sistemas de información sin la autorización expresa por parte de los editores. La responsabilidad por los juicios, opiniones, puntos de vista o traducciones expresados en los artículos publicados corresponde exclusivamente a sus autores.

ISSN: 2618-2459 | 2618-2521 (en línea)

Propietario: Hospital Británico de Buenos Aires.

Se distribuye gratuitamente entre los profesionales de la medicina. Es una publicación del Hospital Británico de Buenos Aires, Perdriel 74 | C1280AEB Ciudad Autónoma de Buenos Aires.



### Producción editorial, comercial y gráfica

Piedras 1333 Piso 2° | C1240ABC Ciudad Autónoma de Buenos Aires | Argentina | Tel/fax (5411) 4362-1600 | E-mail: info@publat.com.ar | http://www.publat.com.ar

# FRONTERAS

## EN MEDICINA

### Publicación Científica del Hospital Británico de Buenos Aires

#### EDITORIAL

N-acetilcisteína eleva los niveles de creatinina sin disminuir las especies reactivas de oxígeno en ratas sépticas

*Adriana L. Burgueño*

#### ARTÍCULO ORIGINAL

N-acetilcisteína eleva los niveles de creatinina sin disminuir las especies reactivas de oxígeno en ratas sépticas

*Sebastián P. Chapela, Hilda I. Burgos, Alexis Muryan, María C. Ricart, Manuel Alonso, Carlos A. Stella*

Relación entre los componentes del síndrome metabólico y la gravedad de la apnea obstructiva del sueño

*Melina Saban, Glenda Ernst, Maricel Recalde, Miguel Schiavone, Marina Curriá, Eduardo Borsini*

Eficacia y seguridad de moléculas pequeñas para el tratamiento de la colitis ulcerosa moderada a severa: revisión sistemática y metaanálisis

*María L. Parks, Natalia Ríos Miranda, Astrid Rausch, Juan Lasa, Ignacio Zubiaurre*

Tiempo de traslado hasta la Facultad de Medicina y rendimiento académico de estudiantes de Medicina: implicancias para la virtualización de la educación universitaria en el contexto de la pandemia COVID-19

*Melisa A. González Val, María D.R. Rubinich, Sonia Rojas, Nicolás Tentoni, María T. Politi*

#### ARTÍCULO DE REVISIÓN

Evolución histórica de las teleconsultas y experiencia de implementación en el Hospital Británico de Buenos Aires

*Débora Pellegrini, Sofía Landi, Gonzalo Rojo, Claudia Tejedor*

#### IMÁGENES

Síndrome de Eagle: ¡ANATODATO! Cuando el conocimiento anatómico contribuye al diagnóstico

**168** **203**

*Martín Gómez Lastra, Martín Ferraro, Luis Miquelini, Adriana García*

#### CAMINO CRÍTICO

Guías de screening y valoración nutricional de pacientes internados en sala general

**170** **205**

*Sebastián P. Chapela, María J. Reberendo*

#### CASO CLÍNICO

Síndrome de hipotensión intracraneal post punción lumbar

**176** **210**

*Natalia D. Llobera, Karen R. Ramírez Yapura, Carlos A. Peña Puentes, Julio E. Bruetman, Ingrid Klass, Pablo Young*

#### HISTORIA DE LA MEDICINA

Historia de la Epilepsia I: desde la Antigüedad a la Edad Media

**180** **214**

*Oscar Martínez, Jazmín B. Martínez, Glenda Ernst, Pablo Young*

#### ATENEO ANATOMOCLÍNICO

Sarcoma selar: reporte de un caso

**188** **230**

*Yury A. Alvarado Ospina, Soledad Sosa, Santiago González Abbati, Karina Danilowicz*

#### CARTAS AL EDITOR

José de Letamendi (1828-1897) y sus aforismos

**234**

*Pablo Young*

Escuchando a los pacientes, el valor de la narrativa como fuente de conocimiento: de la injusticia testimonial a la sofocación emocional

**197** **237**

*Hugo Eduardo Abuin*

# FRONTERAS

## EN MEDICINA

### Publicación Científica del Hospital Británico de Buenos Aires

#### EDITORIAL

N-acetilcisteína eleva los niveles de creatinina sin disminuir las especies reactivas de oxígeno en ratas sépticas

Adriana L. Burguño

La N-acetilcisteína es un fármaco con actividad antioxidante y antiinflamatoria que favorece el mantenimiento del equilibrio redox celular. Por esta razón, su potencial terapéutico abarca una serie de enfermedades que se relacionan con el estrés oxidativo. Sus variadas acciones, seguridad y bajo costo hicieron que se convierta en un fármaco de estudio en muchas afecciones. En este sentido, el trabajo del Dr. Chapela y sus colaboradores tiene un enfoque interesante, evaluando la acción de este fármaco sobre las especies reactivas del oxígeno y la creatinina en un modelo de ratas sépticas.

#### ARTÍCULO ORIGINAL

N-acetilcisteína eleva los niveles de creatinina sin disminuir las especies reactivas de oxígeno en ratas sépticas

Sebastián P. Chapela, Hilda I. Burgos, Alexis Muryan, María C. Ricart, Manuel Alonso, Carlos A. Stella

En la sepsis se activa la cascada inflamatoria y se desencadenan múltiples procesos fisiopatológicos. Uno de esos procesos es la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Se han descrito diferentes fármacos, como la N-acetilcisteína (NAC), para reducir los niveles de ROS, pero ningún trabajo ha avalado su uso en la sepsis. Este estudio investigó la relación entre ROS y daño renal, generalmente presente en la sepsis, y su posible tratamiento con NAC en ratas.

Se utilizaron ratas Sprague Dawley machos. Los animales se dividieron en dos grupos, uno recibió 150 mg/kg de NAC y el otro no. Además, cada grupo se dividió en 4 subgrupos (control, laparotomía, sepsis y sepsis y NAC). Se midieron la creatinina sérica y las ROS.

Los subgrupos sépticos tuvieron niveles más altos de ROS que los controles y NAC no disminuyó esos niveles. No hubo diferencias en los niveles de ROS entre los subgrupos (tratados y no tratados con NAC), pero los niveles de creatinina fueron más altos. Se observó una correlación débil entre ROS y los niveles de creatinina y la administración de NAC fue un factor independiente para aumentar los niveles de creatinina. Se observó una correlación entre los niveles de ROS y la creatinina. NAC no redujo los niveles de ROS, pero aumentó los niveles de creatinina.

168

Concluimos que la administración de NAC no mejoró los niveles de ROS y disminuyó la función renal en ratas sépticas. Hubo una correlación débil entre ROS y los niveles de creatinina, lo que demuestra que otros factores pueden modificar la función renal, como la administración de NAC, que fue un factor independiente para la disminución de la función renal medida por la creatinina sérica.

Relación entre los componentes del síndrome metabólico y la gravedad de la apnea obstructiva del sueño

176

Melina Saban, Glenda Ernst, Maricel Recalde, Miguel Schiavone, Marina Curriá, Eduardo Borsini

El síndrome metabólico (SM) consiste en un conjunto de factores de riesgo asociados con la diabetes y la enfermedad cardiovascular. El objetivo de este estudio fue analizar la relación entre los componentes del SM y el síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHOS) en un entorno específico.

Estudio retrospectivo que incluyó a pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de hipertensión arterial que fueron derivados para una evaluación sistemática de factores de riesgo cardiovascular entre 2015 y 2017. El SM fue definido según la Federación Internacional de Diabetes. El SAHOS se confirmó con un índice de apnea-hipopnea (IAH) > 15 eventos/hora.

Se evaluaron 235 pacientes, que fueron agrupados según el número de componentes de SM. La prevalencia de SAHOS aumentó en pacientes con SM (74.6%) en comparación con el 52% hallado en pacientes sin SM ( $p=0.01$ ). El análisis de regresión logística multivariante ajustado por edad, sexo e índice de masa corporal mostró un aumento significativo del riesgo de IAH > 15 ev/h con la identificación de 5 componentes del SM (odds ratio: 2.86; intervalo de confianza del 95%: 1.11-7.37;  $p<0.0295$ ).

Observamos una alta prevalencia de SAHOS en pacientes con SM. El SAHOS se incrementó linealmente con el número de componentes de la SM. La presencia de 5 componentes se asoció con un mayor riesgo de tener apneas de sueño de relevancia cardiovascular.

Eficacia y seguridad de moléculas pequeñas para el tratamiento de la colitis ulcerosa moderada a severa: revisión sistemática y metaanálisis

180

María L. Parks, Natalia Ríos Miranda, Astrid Rausch, Juan Lasa, Ignacio Zubiaurre

Introducción. El uso de moléculas pequeñas es una alternativa prometedora para el tratamiento de la colitis ulcerosa moderada a severa. Su eficacia y seguridad no están del todo exploradas.

**Objetivo.** Evaluar eficacia y seguridad del uso de moléculas pequeñas en el tratamiento de la colitis ulcerosa moderada a severa.

**Materiales y métodos.** Se identificaron estudios publicados entre el 1 de enero de 1990 hasta 1 de enero de 2021 en MEDLINE, Embase y CENTRAL correspondientes a ensayos clínicos de fase 2 o 3 que comparan una molécula pequeña (inhibidores de JAK o moduladores de receptores SIP) vs. placebo. Llevamos a cabo dos análisis principales: tratamiento de inducción y de mantenimiento para la colitis ulcerosa moderada a severa. Se realizó un metaanálisis siguiendo un modelo de efecto aleatorio.

**Resultados.** Se identificaron nueve estudios que cumplieron con los criterios de inclusión; tanto los inhibidores de JAK [RR=2.93 (1.75-4.91)] como los moduladores de receptores SIP [RR=3.56 (2.19-5.81)] demostraron ser superiores al placebo para la inducción de la remisión clínica como para la curación mucosa [RR=2.34 (1.58-3.48) y RR=2.48 (1.53-4.03), respectivamente]. Cuatro estudios evaluaron la eficacia de las moléculas pequeñas para la terapia de mantenimiento, y mostraron que son superiores al placebo. No se encontró una incidencia incrementada de eventos adversos en los pacientes expuestos a las moléculas pequeñas vs. placebo.

**Conclusión.** Las moléculas pequeñas demostraron eficacia para remisión clínica y curación mucosa en pacientes con colitis ulcerosa moderada a severa con una seguridad comparable a placebo.

## Tiempo de traslado hasta la Facultad de Medicina y rendimiento académico de estudiantes de Medicina: implicancias para la virtualización de la educación universitaria en el contexto de la pandemia COVID-19

188

Melisa A. González Val, María D.R. Rubinich, Sonia Rojas, Nicolás Tentoni, María T. Politi

El objetivo de este estudio es determinar si hay una asociación entre el tiempo de traslado hasta la Facultad de Medicina y el rendimiento académico de estudiantes de Medicina.

Se realizó un estudio observacional, analítico, de corte transversal que incluyó a estudiantes de Medicina cursando el primer cuatrimestre de 2019 de Toxicología, en la Universidad de Buenos Aires (UBA).

El método de recolección de datos fue una encuesta escrita anónima autoadministrada.

La media del promedio de los exámenes finales del Ciclo Biomédico fue no significativamente menor entre los estudiantes con más de 60 minutos de traslado, en relación a aquellos con menos ( $6.51 \pm 1.14$  puntos vs.  $6.73 \pm 1.08$  puntos;  $p=0.3043$ ). La distancia en kilómetros entre el barrio y la Facultad de Medicina, se encontró que, por cada un kilómetro de distancia a la Facultad, el promedio disminuía 0.021 puntos de manera no significativa ( $\beta=-0.02$ ; IC95%:  $-0.043-0.001$ ;  $p=0.0670$ ). Al incorporar la variable edad en un modelo de regresión lineal múltiple, dicha asociación cobró relevancia estadística ( $\beta=-0.024$ ; IC95%:  $-0.046$  a  $-0.002$ ;  $p=0.0341$ ). No se pudo confirmar la relación, sin embargo, habría una tendencia a que tiempos y distancias de traslado mayores se asocien a promedios menores.

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### Evolución histórica de las teleconsultas y experiencia de implementación en el Hospital Británico de Buenos Aires

197

Débora Pellegrini 1,2, Sofía Landi 1, Gonzalo Rojo 1,3, Claudia Tejedor

La práctica de la medicina a distancia fue evolucionando a lo largo de la historia de la humanidad, apoyándose en las tecnologías de la información y comunicación. El presente artículo inicia con un recorrido histórico de esta modalidad de atención, siguiendo con la descripción del marco regulatorio y ético actual para la telemedicina en Argentina. Para finalizar, relatamos la experiencia de implementación del canal de atención por teleconsultas en el Hospital Británico de Buenos Aires, en el marco de la pandemia por Covid 19.

## IMÁGENES

### Síndrome de Eagle: ¡ANATODATO! Cuando el conocimiento anatómico contribuye al diagnóstico

203

Martín Gómez Lastra, Martín Ferraro, Luis Miquelini, Adriana García

¿Sabías que... el síndrome de Eagle es un conjunto de signos y síntomas causados por la compresión de estructuras pertenecientes al espacio retrostiloideo (espacio carotídeo), consecuente a una calcificación del ligamento estiloideo o la elongación del proceso estiloideo? Generalmente esta compresión puede ser vascular y/o nerviosa, causando disecciones vasculares, trismus, odinofagia, sensación de cuerpo extraño, etc. El conocimiento anatómico asociado a la clínica del paciente resulta una herramienta fundamental para tener en cuenta este diagnóstico.

## CAMINO CRÍTICO

### Guías de screening y valoración nutricional de pacientes internados en sala general

205

Sebastián P. Chapela, María J. Reberendo

La desnutrición hospitalaria es una patología muy frecuente, que ha sido descrita en 1974 en el artículo "Un esqueleto en el placard". Distintos estudios han evidenciado que la incidencia al ingreso puede llegar al 50% y a las 2 semanas de internación puede llegar al 80%. Las consecuencias de esta patología van desde aumento de incidencia de escaras, complicaciones posquirúrgicas como dehiscencia de anastomosis e infecciones intrahospitalarias, hasta el aumento del tiempo de internación y de mortalidad hospitalaria. Debido a estos efectos adversos en los pacientes, todo lo anteriormente descrito genera un aumento de costos en el sistema de salud.

## CASO CLÍNICO

### Síndrome de hipotensión intracraneal post punción lumbar

210

Natalia D. Llobera, Karen R. Ramírez Yápurá, Carlos A. Peña Puentes, Julio E. Bruetman, Ingrid Klass, Pablo Young

El síndrome de hipotensión de líquido cefalorraquídeo (LCR) es una afección secundaria a disminución del volumen de LCR. Puede ser

espontáneo o secundario a un traumatismo o a un procedimiento médico en donde se produzca una perforación de la duramadre, resultando así en una fuga de LCR. La cefalea post punción dural es una ocurrencia común y genera una morbilidad considerable. Presentamos un caso clínico de un paciente con hipotensión intracraneal secundaria a punción lumbar revisando las novedades a la fecha.

## HISTORIA DE LA MEDICINA

### Historia de la Epilepsia I: desde la Antigüedad a la Edad Media

214

Oscar Martínez, Jazmín B. Martínez, Glenda Ernst, Pablo Young

Este trabajo describe cómo se fue modificando la concepción de la epilepsia desde la antigüedad hasta la actualidad. La epilepsia es una enfermedad originada en una alteración de la función eléctrica cerebral. Sus manifestaciones son diversas, en ocasiones con movimientos sutiles o con crisis convulsivas con pérdida del estado de conciencia. Se describen los textos sobre la epilepsia en la Antigüedad, en los que se evidenció una fuerte asociación de esta entidad con los espíritus, con descripciones claras de signos y síntomas. Se menciona cómo el concepto fue influenciado por la medicina griega, seguido durante la Edad Media de un estancamiento en el conocimiento científico. Durante el Renacimiento y el Barroco, se eliminaron muchos prejuicios, y renació el estudio científico. Existieron grandes avances durante los siglos XVIII y XIX. Durante los siglos XX y XXI existieron desarrollos en el campo de la electrónica, asociados a nuevos métodos de diagnóstico por imagen. La inevitable y fructífera asociación entre la tecnología y la medicina ayudaron a comprender las causas, sumado a la creación de tratamientos efectivos en la actualidad.

## ATENEO ANATOMOCLÍNICO

### Sarcoma selar: reporte de un caso

230

Yury A. Alvarado Ospina, Soledad Sosa, Santiago González Abbati, Karina Danilowicz

Las neoplasias hipofisarias pobremente diferenciadas representan el 1% de las lesiones malignas, entre las cuales son reconocidos los sarcomas hipofisarios, que son extremadamente raros. Presentan un crecimiento y comportamiento local agresivo por lo que se requiere una confirmación histopatológica e inmunohistoquímica para dirigir de una manera adecuada un plan terapéutico.

Presentamos a un hombre de 21 años con síntomas caracterizados por cefalea holocraneana intensa asociada a alteraciones del campo visual y oftalmoplejía derecha. La resonancia selar evidenció una masa hipofisaria con componente invasivo por lo que se operó, documentándose por histopatología un tumor mesenquimal. Presentó recidiva, que hizo necesaria una segunda intervención quirúrgica. El estudio histológico y de inmunofenotipo resultó compatible con un sarcoma sinovial monofásico fibroso. Dado el comportamiento agresivo de este tumor, se realizó radiocirugía hipofraccionada. A pesar de una breve estabilidad clínica, evolucionó con recaída y fallecimiento.

## CARTAS AL EDITOR

### José de Letamendi (1828-1897) y sus aforismos

234

Pablo Young

Sr. Editor: Quise aquí recordar a un olvidado que por sus aportes merece reconocimiento. José de Letamendi y Manjarrés (Figura 1) nació en Barcelona el 11 de marzo de 1828 como segundo hijo del matrimonio formado por don José de Letamendi y Bore, comisario de guerra de ascendencia vasca, y doña Mariana Manjarrés y Valdés, de conocida familia riojana española. Sin embargo, el fallecimiento del padre cuando contaba escasos meses de edad, sumió a la familia en una delicada situación económica, que puso incluso en peligro su formación, que al fin fue posible tras su ingreso en 1838 en el Seminario Conciliar de Barcelona, donde cursó cuatro años y paso a la Universidad en 1842 donde cursó tres años de filosofía. En 1845 inició en la Universidad de Barcelona los estudios de medicina, que concluyó en 1852.

### Escuchando a los pacientes, el valor de la narrativa como fuente de conocimiento: de la injusticia testimonial a la sofocación emocional

237

Hugo Eduardo Abuin

Debemos a la filósofa inglesa Miranda Fricker el concepto de "injusticia testimonial". La misma tiene lugar cuando ignoramos o desacreditamos el punto de vista del otro. En el campo científico podemos encontrarla presente entre pares; algunos ejemplos son paradigmáticos. Allí por el siglo XIX, Ignaz Semmelweis (1818-1865) intentó sin éxito convencer a sus colegas vieneses de que los casos de sepsis puerperal podrían disminuir sensiblemente con una simple higiene de manos. Los médicos en aquel entonces se mostraron poco proclives a considerar que podían ser ellos los responsables de la propagación de la enfermedad.

# N-acetilcisteína eleva los niveles de creatinina sin disminuir las especies reactivas de oxígeno en ratas sépticas

## N-acetylcysteine increases creatinine levels without lowering reactive oxygen species levels

Fronteras en Medicina 2021;16(3):168-169. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/202103/0168-0169>

La N-acetilcisteína (NAC) es un fármaco con actividad antioxidante y antiinflamatoria que favorece el mantenimiento del equilibrio redox celular. Por esta razón, su potencial terapéutico abarca una serie de enfermedades que se relacionan con el estrés oxidativo<sup>1</sup>. Sus variadas acciones, seguridad y bajo costo hicieron que se convierta en un fármaco de estudio en muchas afecciones. En este sentido, el trabajo del Dr. Chapela y sus colaboradores tiene un enfoque interesante, evaluando la acción de este fármaco sobre las especies reactivas del oxígeno y la creatinina en un modelo de ratas sépticas.

La utilización de un modelo animal para este tipo de estudios permite realizar un primer acercamiento al tema, controlando diversas variables que son imposibles de controlar, o incluso de evaluar, en estudios en seres humanos. Los estudios en animales han demostrado que NAC posee diversas acciones como, por ejemplo: un potente efecto protector contra el estrés oxidativo y la inflamación en diferentes condiciones; mejora del daño cerebral inducido por la isquemia cerebral transitoria<sup>2</sup>; el control del dolor y la inflamación en el caso de infección<sup>3</sup>; y la restauración de la morfología de la tiroides mediante la reducción de la infiltración de células inflamatorias<sup>4</sup>. Sin embargo, a pesar de que varios estudios *in vivo* y *ex vivo* han demostrado que NAC desempeña importantes acciones biológicas que pueden respaldar sus propuestas funciones terapéuticas, su eficacia en los estudios clínicos para tratar diferentes condiciones patológicas sigue mostrando resultados contradictorios<sup>5,6</sup>.

En forma inesperada, Chapela y colaboradores observaron que la administración de 150 mg/kg de NAC intraperitoneal, no solo no disminuye los niveles de ROS, sino que produce un aumento de los niveles de creatinina en los animales tratados. Con el fin de dilucidar los posibles factores responsables de la falla renal observada, los autores realizaron una regresión logística múltiple, encontrando que solo el tratamiento con NAC tiene un efecto significativo sobre la falla renal. Como discuten los autores extensamente, diversos factores pueden ser responsables de estos resultados, desde la dosis de NAC empleada, su vía de administración y la ventana de tiempo en que se realiza el tratamiento, además de otros factores metodológicos de la medición de ROS. Sin embargo, vale destacar que, a pesar de los resultados adversos obtenidos, el presente trabajo ayuda a dar un paso más en el conocimiento de las acciones sistémicas de NAC en la sepsis.

**Adriana L. Burgueño**

Laboratorio de Psiconeuroendocrinoinmunología. Instituto de Investigaciones Biomédicas.  
Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)  
Pontificia Universidad Católica Argentina.

## BIBLIOGRAFIA

1. Aldini G, Altomare A, Baron G, et al. N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why. *Free Radic Res* 2018;52(7):751-62.
2. Cuzzocrea S, Mazzon E, Costantino G, et al. Beneficial effects of n-acetylcysteine on ischaemic brain injury. *Br J Pharmacol* 2000;130(6):1219-26.
3. Crupi R, Gugliandolo E, Siracusa R, et al. N-acetyl-L-cysteine reduces *Leishmania amazonensis*-induced inflammation in BALB/c mice. *BMC Vet Res* 2020;16(1):13.
4. Poncin S, Colin IM, Decallonne B, et al. N-acetylcysteine and 15 deoxy- $\Delta^1,4$ -prostaglandin J<sub>2</sub> exert a protective effect against autoimmune thyroid destruction in vivo but not against interleukin-1 $\alpha$ /interferon  $\gamma$ -induced inhibitory effects in thyrocytes in vitro. *Am J Pathol* 2010;177(1):219-28.
5. Dodd S, Dean O, Copolov DL, Malhi GS, Berk M. N-acetylcysteine for antioxidant therapy: pharmacology and clinical utility. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8(12):1955-62.
6. de Andrade KQ, Moura FA, dos Santos JM, de Araújo OR, de Farias Santos JC, Goulart MO. Oxidative Stress and Inflammation in Hepatic Diseases: Therapeutic Possibilities of N-Acetylcysteine. *Int J Mol Sci* 2015;16(12):30269-308.



# N-acetilcisteína eleva los niveles de creatinina sin disminuir las especies reactivas de oxígeno en ratas sépticas

## N-acetylcysteine increases creatinine levels without lowering reactive oxygen species levels

Sebastián P. Chapela<sup>1,2</sup>, Hilda I. Burgos<sup>1</sup>, Alexis Muryan<sup>3</sup>, María C. Ricart<sup>4</sup>, Manuel Alonso<sup>5</sup>, Carlos A. Stella<sup>1</sup>

### RESUMEN

En la sepsis se activa la cascada inflamatoria y se desencadenan múltiples procesos fisiopatológicos. Uno de esos procesos es la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Se han descrito diferentes fármacos, como la N-acetilcisteína (NAC), para reducir los niveles de ROS, pero ningún trabajo ha avalado su uso en la sepsis. Este estudio investigó la relación entre ROS y daño renal, generalmente presente en la sepsis, y su posible tratamiento con NAC en ratas.

Se utilizaron ratas Sprague Dawley machos. Los animales se dividieron en dos grupos, uno recibió 150 mg/kg de NAC y el otro no. Además, cada grupo se dividió en 4 subgrupos (control, laparotomía, sepsis y sepsis y NAC). Se midieron la creatinina sérica y las ROS.

Los subgrupos sépticos tuvieron niveles más altos de ROS que los controles y NAC no disminuyó esos niveles. No hubo diferencias en los niveles de ROS entre los subgrupos (tratados y no tratados con NAC), pero los niveles de creatinina fueron más altos. Se observó una correlación débil entre ROS y los niveles de creatinina y la administración de NAC fue un factor independiente para aumentar los niveles de creatinina. Se observó una correlación entre los niveles de ROS y la creatinina. NAC no redujo los niveles de ROS, pero aumentó los niveles de creatinina.

Concluimos que la administración de NAC no mejoró los niveles de ROS y disminuyó la función renal en ratas sépticas. Hubo una correlación débil entre ROS y los niveles de creatinina, lo que demuestra que otros factores pueden modificar la función renal, como la administración de NAC, que fue un factor independiente para la disminución de la función renal medida por la creatinina sérica.

**Palabras clave:** especies reactivas de oxígeno (ROS), N-acetilcisteína, sepsis, ratas.

### ABSTRACT

In sepsis, the entire inflammatory cascade is activated and multiple pathophysiological processes are triggered. One such process is the production of reactive oxygen species (ROS). Different drugs, such as N-acetylcysteine (NAC), have been described to reduce ROS levels, but no work has endorsed their use in sepsis. This study investigated the relationship between ROS and renal damage usually present in sepsis and its possible treatment with NAC in rats.

Male Sprague Dawley rats were used. The animals were divided into two groups, one received 150 mg/kg of NAC and the other did not. In addition, each group was divided into 4 subgroups (control, laparotomy, sepsis, and sepsis and NAC). Serum creatinine and ROS were measured.

The septic subgroups had higher levels of ROS than controls and NAC did not decrease those levels. There was no difference in ROS levels between subgroups (treated and not treated with NAC), but creatinine levels were higher. A weak correlation was observed between ROS and creatinine levels and NAC administration was an independent factor for increasing levels of creatinine. A correlation was observed between ROS levels and creatinine. NAC did not lower ROS levels but increased creatinine levels.

We conclude that the administration of NAC did not improve ROS levels and decreased kidney function in septic rats. There was a weak correlation between ROS and creatinine levels, showing that other factors can modify kidney function, such as NAC administration which was an independent factor for decreasing renal function measured by serum creatinine.

**Keywords:** reactive oxygen species (ROS), N-acetylcysteine, sepsis, rats.

Fronteras en Medicina 2021;16(3):170-175. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/202103/0170-0175>

1. Universidad de Buenos Aires, Facultad de Medicina, Departamento de Bioquímica Humana, Instituto de Investigaciones Biomédicas (INBIOMED-CONICET).
2. Hospital Británico de Buenos Aires, Equipo de Soporte Nutricional.
3. Hospital Británico de Buenos Aires, Laboratorio Central.
4. Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Veterinarias, Cátedra de Química Biológica.
5. Universidad de Buenos Aires, Ciclo Básico Común.

Correspondencia: Sebastián Pablo Chapela. Hospital Británico de Buenos Aires. Equipo de Soporte Nutricional. Perdriel 74. CPI280AEB CABA. Argentina. Tel.: +5411-43096400 sphapela@hotmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 10/07/2021 | Aceptado: 27/07/2021

### INTRODUCCIÓN

La sepsis es un estado patológico, donde está activada toda la cascada inflamatoria y se desencadenan múltiples procesos fisiopatológicos capaces de producir daño celular. Uno de esos procesos es la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS); de hecho, distintos trabajos han demostrado el aumento de la concentración de ROS en distintos tejidos durante la sepsis<sup>1,2</sup>.

Hay distintas definiciones para el estrés oxidativo, pero la más común y descripta es el desbalance entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la capacidad antioxidante celular que, potencialmente, puede dañar células y destruir tejidos<sup>3</sup>. La presencia de ROS en las células es normal, y de hecho cumplen un rol de señalización intracelular en la fisiología normal<sup>4,5</sup>.

**Tabla 1.** Resultados de concentración de radicales libres (ROS) en los grupos tratados con y sin N-acetilcisteína (NAC), expresados en mediana e intervalo de confianza.

Subgrupo #	Grupo sin tratamiento previo con NAC (n=32)	Grupo tratado con NAC (n=32)	P
Control	0.093 (IC95%: 0.064-0.12)	0.104 (IC95%: 0.063-0.1452)	0.37
Laparotomía	0.111 (IC95%: 0.093-0.13)	0.109 (IC95%: 0.075-0.144)	0.37
Sepsis	0.138 (IC95%: 0.1-0.176)	0.138 (IC95%: 0.1-0.176)	0.79
Sepsis y reanimación	0.113 (IC95%: 0.085-0.14)	0.1421 (IC95%: 0.0892-0.195)	0.59

\*Los valores se expresan en unidades de emisión de diclorofluoresceína a 525 nm. # Cada subgrupo es de 8 ratas.

**Tabla 2.** Resultados de concentración de creatinina en suero en grupos tratados con y sin N-acetilcisteína. Los mismos se expresan con mediana e intervalo de confianza.

Subgrupo #	Creatinina sin NAC (n=32)	Creatinina con NAC (n=32)	P
Control	0.4 (IC95%: 0.32-0.47)	0.63 (IC95%: 0.53-0.74)	0.0046
Laparotomía	0.5 (IC95%: 0.39-0.6)	0.81 (IC95%: 0.72-0.89)	<0.001
Sepsis	0.67 (IC95%: 0.47-0.87)	0.91 (IC95%: 0.73-1.09)	0.0038
Sepsis y reanimación	0.62 (IC95%: 0.51-0.73)	0.9 (IC95%: 0.65-1.19)	0.033

\*Los valores se expresan como concentración en suero en mg/dl. # Cada subgrupo es de 8 ratas.

Las especies reactivas de oxígeno son un grupo de moléculas que incluyen radicales de oxígeno, como el superóxido ( $O_2^{\bullet-}$ ), hidroxilo ( $OH^{\bullet}$ ), peróxido ( $RO_2^{\bullet}$ ) y alcoxilo ( $RO^{\bullet}$ ), así como no radicales que son agentes oxidantes o se convierten rápidamente en radicales como el ácido hipocloroso ( $HOCl$ ), oxígeno singlete ( $^1O_2$ ) y peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ )<sup>4</sup>. Por otro lado, también hay especies reactivas de nitrógeno (RNS), tanto radicales como no radicales, como el óxido nítrico ( $NO$ ), el peroxinitrito ( $ONOO^-$ ) y el dióxido de nitrógeno ( $NO_2^{\bullet}$ )<sup>5,6</sup>.

Los ROS son producidos principalmente en la mitocondria donde la cadena de transporte de electrones es la principal productora<sup>7</sup>. También hay fuentes extramitocondriales de ROS<sup>8,9</sup>. Asimismo, la célula tiene distintos mecanismos para amortiguar la presencia de estos ROS y mitigar así el daño<sup>9</sup>. Cuando estos mecanismos de defensa son sobrepasados, deviene el daño oxidativo<sup>6,9</sup>. Los ROS tienen vida media efímera y poco se sabe sobre la presencia y los efectos que tienen los ROS en suero o ROS sistémicos y su posible rol fisiopatológico.

Es sabido que la causa más común de insuficiencia renal en terapia intensiva es la sepsis<sup>10</sup>. Una de las posibles causas de la lesión celular a nivel renal, que lleva a la disminución de la función, es la producción de ROS<sup>10</sup>.

Se ha propuesto el uso de distintas drogas para disminuir la presencia de ROS. Una de las más estudiadas es la N-acetilcisteína (NAC). Esta droga tiene distintas indicaciones, entre ellas, el tratamiento de la intoxicación con paracetamol<sup>11,12</sup>, la prevención de la nefropatía por contraste<sup>13</sup>, tratamiento de distintas patologías respiratorias<sup>14</sup> y distintos trastornos psiquiátricos como esquizofrenia y adicciones<sup>15</sup>.

El objetivo de este trabajo consistió en explorar la relación entre la falla renal inducida por sepsis, los ROS sistémicos y su posible prevención con NAC, en un mo-

delo animal de laboratorio. Las ventajas del modelo animal consisten en que se pueden controlar variables, ya que, en los distintos trabajos en pacientes sépticos, las poblaciones son muy heterogéneas.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Animales

Se usaron 64 ratas Sprague Dawley de 8 semanas con ambientación de 4 semanas y 6 semanas, cuyos pesos se encontraban entre 300 y 400 g. Los animales estuvieron expuestos a ciclos de luz de 12 horas y fueron alimentados *ad libitum*. El uso de los animales fue aprobado por el CICUAL (Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de Experimentación) de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (EXP-UBA: 02282/2012).

Se utilizaron dos grupos de animales, uno sin premedicar y otro premedicado con N-acetilcisteína. Al grupo tratado se le administraron 150 mg/kg de N-acetilcisteína por vía intraperitoneal dos horas antes de la intervención quirúrgica, para inducir sepsis. A su vez, cada grupo se dividió en 4 subgrupos: subgrupo control (sin intervención quirúrgica), subgrupo con laparotomía simple, subgrupo con sepsis (punción y ligadura cecal), y subgrupo con sepsis seguida de reanimación con fluidos y antibióticos (Figura 1). Cada subgrupo estuvo constituido por 8 ratas.

### Inducción de sepsis

La inducción de sepsis se realizó mediante punción cecal y ligadura de ciego, según técnica descripta en bibliografía<sup>16,17</sup>. Para ello, se practicó una laparotomía mediana, se identificó el ciego, se ligaron 2 cm de este y, posteriormente, se realizó punción con aguja 20x8 G en ambas caras. Posteriormente, se realizó sutura por planos.

**Tabla 3.** Modelo multivariable para evaluar relación de diferentes factores con la insuficiencia renal (creatinina>0.68).

Variable	Coefficiente	p	IC95%
Peso	0.91	0.212	-0.51-2.34
Laparotomía	1.92	0.091	-0.31-4.16
Punción cecal	0.76	0.46	1.26-2.79
Antibióticos	0.021	0.983	-1.9-2.01
NAC	3.26	<0.001	1.48-5.05
ROS	-3.86	0.665	-5.55- -0.95

Las variables elegidas para realizar la regresión logística, con creatinina como variable de resultado, fueron el peso, laparotomía, presencia de punción cecal, uso de antibióticos, tratamiento con NAC y niveles de ROS. NAC: N-acetilcisteína; ROS: especies reactivas de oxígeno.

### Solución de NAC

Se preparó una solución que contenía 60 mg/ml de NAC (Laboratorios Casasco). El polvo se resuspendió en agua destilada. La solución se esterilizó mediante filtración a través de un filtro de 0.2  $\mu\text{m}$  (Ministart®) bajo una campana de flujo laminar.

### Reanimación con fluidos y antibióticos

Consistió en suministrar por vía intraperitoneal, inmediatamente después de la cirugía, 25 ml/kg de solución de NaCl 0.9% p/v, ceftriaxona 30 mg/kg y clindamicina 25 mg/kg. El esquema antibiótico fue elegido para cubrir el espectro de bacterias Gram negativas y anaerobias.

### Obtención de las muestras

A las 24 horas de realizado el procedimiento correspondiente a cada grupo, se extrajo una muestra de sangre por punción cardíaca y las ratas fueron sacrificadas. La sangre se centrifugó a 3000 rpm, se tomó el suero, el cual fue congelado a  $-75^{\circ}\text{C}$ , hasta realizar las determinaciones correspondientes.

### Medición de ROS en el suero

Se efectuó mediante la utilización de diclorofluoresceína-diacetato (DCFH). Se incubaron 12  $\mu\text{l}$  de suero por 10 minutos, en 1000  $\mu\text{l}$  de buffer TE y se agregaron 10  $\mu\text{l}$  de NaOH, para escindir el diacetato y así activar la diclorofluoresceína. La fluorescencia emitida se midió en equipo Jasco FP770. Con cada muestra se realizó un espectro de emisión entre 500 y 550 nm. El valor expresado es el de la emisión a 525 nm.

### Medición de creatinina sérica

Se utilizó la técnica de química seca. Los valores están expresados en mg/dl.

### Análisis estadístico de los datos

Se utilizó el software STATA 11.0. Para comparar medias se realizó test de Student (2 subgrupos) o ANOVA a 1 vía (4 subgrupos). Posteriormente, al analizar la función renal, el criterio aplicado para dividir la población de animales en un grupo con deterioro de la función

renal y otro sin deterioro de la función renal fue el punto de corte de 0.68 mg/dl, ya que este valor divide a la población en dos mitades iguales, con mayor y menor nivel de creatinina. Para analizar la correlación entre los niveles de ROS y creatinina se utilizó la correlación de Pearson. Posteriormente se realizó regresión logística múltiple. Se ingresaron las siguientes variables independientes dicotómicas: el peso de las ratas mayor a 350 gramos, la presencia de laparotomía, punción cecal, el uso de antibiótico, la administración de NAC y los niveles de ROS mayor a 0.11, medidos por emisión de DCFH. Se consideró significativo un valor de  $p<0.05$ .

## RESULTADOS

Los valores de ROS medidos por grupo (grupo sin NAC vs. grupo con NAC) y subgrupos se presentan en la c 1 (Tabla 1). Al analizar las diferencias de los niveles de ROS entre el grupo sin NAC y el grupo con NAC, no hubo diferencias significativas ( $p=0.1$ ). Se observó, en el grupo sin NAC, que la producción de ROS séricos fue mayor con la laparotomía y aún mayor en el subgrupo con sepsis, siendo el aumento de 34.19% y 57.28%, respectivamente. El subgrupo con sepsis y reanimación presentó menores niveles séricos de radicales libres con respecto al subgrupo con sepsis no reanimado, pero mayores que el subgrupo control (40.24%). No hubo diferencias significativas entre los subgrupos del grupo sin NAC ( $p=0.27$ ). En el grupo con NAC, no hubo diferencias significativas entre subgrupos, en los niveles de ROS séricos ( $p=0.73$ ). A su vez, no hubo diferencias entre los subgrupos pareados que no fueron tratados con NAC y aquellos que fueron tratados.

Por otra parte, al comparar las medias de los niveles séricos de creatinina (Tabla 2) entre el grupo con NAC y sin NAC, se observaron diferencias significativas ( $p<0.001$ ). En el grupo sin NAC, se observaron niveles séricos de creatinina mayores en el subgrupo laparotomía (17.5%) y en el subgrupo con sepsis (50%) en comparación con el subgrupo control. El análisis de los valores medidos en estos subgrupos del grupo sin NAC arroja diferencias significativas ( $p=0.003$ ). En el grupo tratado con NAC, la laparotomía aumentó los niveles de creatinina un 46.55%. Los animales del subgrupo con sepsis tuvieron un aumento del 60.34%; y, a su vez, los animales sépticos reanimados presentaron un aumento del 51.57%. Las diferencias entre los subgrupos fueron significativas ( $p=0.0019$ ). Al analizar los distintos subgrupos, aquellos que fueron tratados con NAC presentan mayores niveles de creatinina que aquellos que no fueron tratados con NAC. Estas diferencias son significativas en los subgrupos control ( $p=0.016$ ), laparotomía ( $p<0.001$ ) y sepsis ( $p=0.023$ ).

Al analizar la relación entre los niveles de DCFH y creatinina se realizó la correlación de Pearson,  $r=0.29$ , ( $p=0.013$ ).

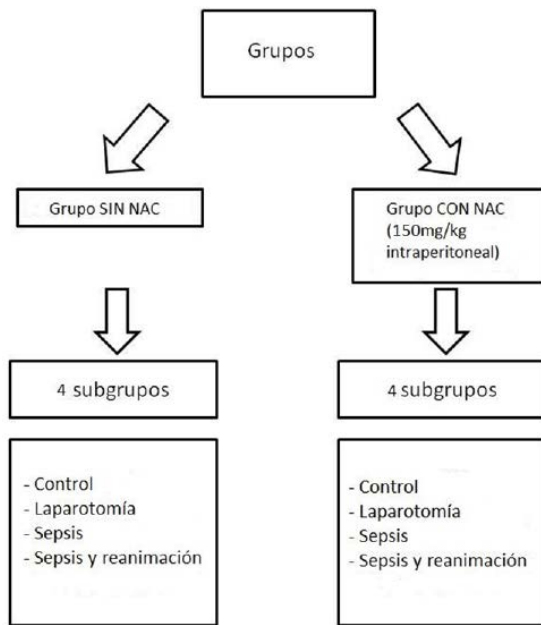


Figura 1. Diagrama de flujo que explica la división de grupos.

Se construyó un modelo de regresión logística múltiple, en el cual se dicotomizaron los valores de creatinina en 0,68 mg/dl, y, de esta forma, se divide la población de animales en 2 mitades iguales. El resultado de la regresión logística se expresa en la (Tabla 3). Se observa que NAC es el único factor que tiene una relación estadísticamente significativa con el aumento de creatinina ( $p < 0.001$ ).

## DISCUSIÓN

La sepsis es la causa más común de falla renal en terapia intensiva<sup>10</sup>. En este trabajo se ha estudiado los niveles de los ROS en suero producidos en la sepsis, posible influencia en el desarrollo de la falla renal y su posible tratamiento con NAC en ratas. Dado que la correlación de Pearson da  $r = 0.29$  ( $p = 0.013$ ), se puede afirmar que no hay relación entre los niveles de ROS sistémicos y los niveles de creatinina. Esta correlación se realizó en la población total de ratas, por lo que el resultado es independiente del tratamiento con NAC.

Se ha observado que la administración de 150 mg/kg de NAC intraperitoneal no disminuye los niveles de ROS. Además, esta misma dosis aumenta los niveles de creatinina de forma significativa. Al analizar la influencia de distintos factores que pueden ser desencadenantes de la falla renal, mediante regresión logística múltiple, la NAC fue el único factor positivo (odds ratio [OR]=26.24;  $p < 0.001$ ). Ante esta observación, se podría pensar que no hay relación entre los niveles de ROS sistémicos y el deterioro de la función renal, aunque para asegurar esto se necesitan estudios más detallados.

Numerosas publicaciones usan ratas con punción cecal como modelo de sepsis, utilizando diferentes dosis de NAC y vías de administración, ya sea vía oral con sonda<sup>18,19</sup>, en el agua que bebían dos días antes de la cirugía<sup>1</sup>, o en forma subcutánea en repetidas dosis antes de la cirugía<sup>20</sup>. En el actual trabajo se decidió usar la dosis de 150 mg/kg vía intraperitoneal, usada en varias publicaciones<sup>21,22</sup>, dado que se la consideró una vía de administración segura y exacta. En estas publicaciones no se evaluó la función renal, sino solamente parámetros relacionados con el estrés oxidativo. En un trabajo realizado por Campos<sup>1</sup> se evaluó el filtrado glomerular mediante *clearance* de inulina, el cual mejoró con la administración de NAC, pero la dosis utilizada fue menor que la del presente trabajo y la vía de administración fue distinta.

Cabe también destacar que la dosis recomendada de NAC por distintos trabajos para la intoxicación por paracetamol es un bolo de 150 mg/kg, seguido por distintos regímenes de infusión continua endovenosa<sup>11,12,23</sup>.

También hay trabajos con líneas celulares, donde la administración de NAC, disminuye la reducción de ROS mediada por lipopolisacáridos, medidos con la técnica de DCFH<sup>24</sup>. Pero esto es una línea celular, con una dosis de 1 mM de NAC, es decir que son dosis distintas y modelos distintos.

En este trabajo se ha observado que la NAC deteriora la función renal de las ratas sépticas, no así en los animales control. Distintos trabajos han mostrado la utilidad de la NAC en patologías como la intoxicación con paracetamol<sup>11,12</sup>, prevención de la nefropatía por contraste<sup>13</sup>, patologías respiratorias<sup>14</sup> y distintos trastornos psiquiátricos como esquizofrenia y adicciones<sup>15</sup>. Específicamente, en sepsis hay distintos trabajos en los cuales se evalúa mortalidad, y en 2012 un metaanálisis de la Colaboración Cochrane<sup>25</sup>, en el cual no se observó reducción de la mortalidad, tiempo de estadía, duración de la ventilación mecánica o aparición de nuevas fallas orgánicas, reportó, sin embargo, que la administración tardía de la NAC está asociada con inestabilidad cardiovascular<sup>25</sup>. Diversas publicaciones han demostrado que la NAC disminuye la producción de ROS en los tejidos y a su vez la NAC es usada como medida para la prevención de nefropatía por contraste, si bien su uso es discutido.

Hay reportes que informan distintos efectos adversos de esta droga, cuya severidad varía entre las náuseas hasta la muerte de pacientes, siendo la intolerancia digestiva y las reacciones anafilácticas las más comunes<sup>26</sup>. Además, se han reportado alteraciones electrocardiográficas, en el coagulograma, y status epiléptico<sup>26</sup>. Las reacciones adversas son más comunes vía parenteral que enteral y se relacionan también con la magnitud de la dosis<sup>11,26</sup>.

A su vez, Mant y colaboradores<sup>27</sup> publicaron un reporte de efectos adversos asociados al uso de NAC, entre los cuales se encuentran hipotensión y falla renal, siendo es-

tas las posibles causas del deterioro de la función renal encontrada en nuestro trabajo. La revisión de 2012 de la Colaboración Cochrane<sup>25</sup>, mencionada anteriormente, también reporta inestabilidad cardiovascular en la administración tardía de la NAC, pudiendo ser esta otra de las causas de deterioro de la función renal. Por otro lado, Spapen y cols.<sup>28</sup> en 2005, publicaron un reporte preliminar en el cual se les administraba a pacientes con sepsis severa NAC endovenoso. En el trabajo reporta que no hubo diferencias en el índice microalbuminuria/creatinina entre los pacientes que recibieron NAC y aquellos que recibieron placebo, además empeoró el score SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) a las 48 horas de ingreso de los pacientes que recibieron NAC, esto asociado a una mayor falla cardiovascular.

Si bien el uso de creatinina para determinar la falla renal aguda es un concepto que quedó relegado ante la presencia de nuevos marcadores como N-GAL<sup>29</sup>, el cual todavía no se usa de manera rutinaria<sup>30,31</sup>, este trabajo tiene el interés de haber analizado la influencia de la NAC en la falla renal en sepsis. Se necesitan más investigaciones que analicen la falla renal con otros marcadores o con distintas dosis y vías de administración de NAC en la sepsis.

Por otra parte, si bien la diclorofluoresceína-diacetato<sup>32</sup> es discutida como marcador de ROS, en diversas publicaciones se ha usado con éxito<sup>33,34</sup>. En nuestro laboratorio se ha demostrado con curvas de titulación con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, y realizando espectrofotometrías que es un marcador confiable para la medición de ROS (datos no publicados), y los niveles de ROS en el modelo utilizado en este trabajo se elevan de acuerdo a lo previsto.

Para concluir, tomando en cuenta los resultados presentados, en este trabajo se aspiró a relacionar los niveles de ROS sistémicos, la falla renal, una de las fallas orgánicas más frecuentes en la sepsis, y el posible tratamiento con NAC. Los resultados obtenidos no indican una disminución de los niveles de ROS sistémicos ni tampoco una mejoría en la función renal con NAC. Por el contrario, se ha observado mayor deterioro de la función renal luego de la administración de la NAC, siendo este un efecto adverso descrito, aunque poco habitual asociado a la droga, y nunca analizado en contexto de sepsis. Probablemente esto se deba a la dosis y a la vía de administración de la droga. Se necesitan más investigaciones para aclarar el rol de la NAC en la falla renal inducida por sepsis.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Campos R, Shimizu MH, Volpini RA, et al. N-acetylcysteine prevents pulmonary edema and acute kidney injury in rats with sepsis submitted to mechanical ventilation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012;302(7):L640-50.
2. Andrades M, Ritter C, de Oliveira MR, Streck EL, Fonseca Moreira JC, Dal-Pizzol F. Antioxidant treatment reverses organ failure in rat model of sepsis: role of antioxidant enzymes imbalance, neutrophil infiltration, and oxidative stress. *J Surg Res* 2011;167(2):e307-13.
3. Preiser JC. Oxidative stress. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36(2):147-54.
4. Russell EG, Cotter TG. New Insight into the Role of Reactive Oxygen Species (ROS) in Cellular Signal-Transduction Processes. *Int Rev Cell Mol Biol* 2015;319:221-54.
5. Andrades ME, Morina A, Spasic S, Spasojevic I. Bench-to-bedside review: sepsis - from the redox point of view. *Crit Care* 2011;15(5):230.
6. Berg RM, Møller K, Bailey DM. Neuro-oxidative-nitrosative stress in sepsis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011;31(7):1532-44.
7. Taylor DE, Ghio AJ, Piantadosi CA. Reactive oxygen species produced by liver mitochondria of rats in sepsis. *Arch Biochem Biophys* 1995;316(1):70-6.
8. Bayir H. Reactive oxygen species. *Crit Care Med* 2005;33(12 Suppl):S498-501.
9. Fink MP. Reactive oxygen species as mediators of organ dysfunction caused by sepsis, acute respiratory distress syndrome, or hemorrhagic shock: potential benefits of resuscitation with Ringer's ethyl pyruvate solution. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5(2):167-74.
10. Zarbock A, Gomez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury revisited: pathophysiology, prevention and future therapies. *Curr Opin Crit Care* 2014;20(6):588-95.
11. Kanter MZ. Comparison of oral and i.v. acetylcysteine in the treatment of acetaminophen poisoning. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63(19):1821-7.
12. Whyte IM, Francis B, Dawson AH. Safety and efficacy of intravenous N-acetylcysteine for acetaminophen overdose: analysis of the Hunter Area Toxicology Service (HATS) database. *Curr Med Res Opin* 2007;23(10):2359-68.
13. Weisbord SD, Gallagher M, Kaufman J, et al. Prevention of contrast-induced AKI: a review of published trials and the design of the prevention of serious adverse events following angiography (PRESERVE) trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(9):1618-31.
14. Tse HN, Tseng CZ. Update on the pathological processes, molecular biology, and clinical utility of N-acetylcysteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:825-36.
15. Berk M, Malhi GS, Gray LJ, Dean OM. The promise of N-acetylcysteine in neuropsychiatry. *Trends Pharmacol Sci* 2013;34(3):167-77.
16. Doi K, Leelahavanichkul A, Yuen PS, Star RA. Animal models of sepsis and sepsis-induced kidney injury. *J Clin Invest* 2009;119(10):2868-78.
17. Toscano MG, Ganea D, Gamero AM. Cecal ligation puncture procedure. *J Vis Exp* 2011;(51):2860.
18. Gül M, Ayan M, Seydanoglu A, et al. The effect of N-acetyl cysteine on serum glutathione, TNF-alpha and tissue malondialdehyde levels in the treatment of sepsis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2011;17(4):293-7.
19. Barreiro E, Sánchez D, Gáldiz JB, Hussain SN, Gea J; ENIGMA in COPD project. N-acetylcysteine increases manganese superoxide dismutase activity in septic rat diaphragms. *Eur Respir J* 2005;26(6):1032-9.
20. Ritter C, Andrades ME, Reinke A, Menna-Barreto S, Moreira JC, Dal-Pizzol F. Treatment with N-acetylcysteine plus deferoxamine protects rats against oxidative stress and improves survival in sepsis. *Crit Care Med* 2004;32(2):342-9.
21. Casarin AL, Lopes-Pires ME, Morganti RP, Antunes E, Marcondes S. Reactive oxygen and nitrogen species modulate the ex vivo effects of LPS on platelet adhesion to fibrinogen. *Life Sci* 2011;89(21-22):773-8.

22. Gülbahar O, Arikök AT, Kulaçoğlu H, Aydın R. Tissue oxidative stress level and remote organ injury in two-hit trauma model of sequential burn injury and peritoneal sepsis are attenuated with N-acetylcysteine treatment in rats. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2009;15(1):1-6.
23. Green JL, Heard KJ, Reynolds KM, Albert D. Oral and Intravenous Acetylcysteine for Treatment of Acetaminophen Toxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *West J Emerg Med* 2013;14(3):218-26.
24. Chuang CY, Chen TL, Cherng YG, Tai YT, Chen TG, Chen RM. Lipopolysaccharide induces apoptotic insults to human alveolar epithelial A549 cells through reactive oxygen species-mediated activation of an intrinsic mitochondrion-dependent pathway. *Arch Toxicol* 2011;85(3):209-18.
25. Szakmany T, Hauser B, Radermacher P. N-acetylcysteine for sepsis and systemic inflammatory response in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2012(9):CD006616.
26. Sandilands EA, Bateman DN. Adverse reactions associated with acetylcysteine. *Clin Toxicol (Phila)* 2009;47(2):81-8.
27. Mant TG, Tempowski JH, Volans GN, Talbot JC. Adverse reactions to acetylcysteine and effects of overdose. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289(6439):217-9.
28. Spapen HD, Dilltoer MW, Nguyen DN, Hendrickx I, Huyghens LP. Effects of N-acetylcysteine on microalbuminuria and organ failure in acute severe sepsis: results of a pilot study. *Chest* 2005;127(4):1413-9.
29. Haase-Fielitz A, Haase M, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. *Ann Clin Biochem* 2014;51(Pt 3):335-51.
30. Peacock WF 4th, Maisel A, Kim J, Ronco C. Neutrophil gelatinase associated lipocalin in acute kidney injury. *Postgrad Med* 2013;125(6):82-93.
31. Mårtensson J, Bellomo R. The rise and fall of NGAL in acute kidney injury. *Blood Purif* 2014;37(4):304-10.
32. LeBel CP, Ischiropoulos H, Bondy SC. Evaluation of the probe 2',7'-dichlorofluorescein as an indicator of reactive oxygen species formation and oxidative stress. *Chem Res Toxicol* 1992;5(2):227-31.
33. Tominaga H, Kato H, Odagiri K, et al. Different effects of palmitoyl-L-carnitine and palmitoyl-CoA on mitochondrial function in rat ventricular myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295(1):H105-12.
34. Valkonen M, Kuusi T. Spectrophotometric assay for total peroxyl radical-trapping antioxidant potential in human serum. *J Lipid Res* 1997;38(4):823-33.

# Relación entre los componentes del síndrome metabólico y la gravedad de la apnea obstructiva del sueño

## Relationship between metabolic syndrome components and obstructive sleep apnea severity

Melina Saban<sup>1,4</sup>, Glenda Ernst<sup>2,4</sup>, Maricel Recalde<sup>1</sup>, Miguel Schiavone<sup>3</sup>, Marina Curriá<sup>1</sup>, Eduardo Borsini<sup>2,5</sup>

### RESUMEN

El síndrome metabólico (SM) consiste en un conjunto de factores de riesgo asociados con la diabetes y la enfermedad cardiovascular. El objetivo de este estudio fue analizar la relación entre los componentes del SM y el síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHOS) en un entorno específico.

Estudio retrospectivo que incluyó a pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de hipertensión arterial que fueron derivados para una evaluación sistemática de factores de riesgo cardiovascular entre 2015 y 2017. El SM fue definido según la Federación Internacional de Diabetes. El SAHOS se confirmó con un índice de apnea-hipopnea (IAH) >15 eventos/hora.

Se evaluaron 235 pacientes, que fueron agrupados según el número de componentes de SM. La prevalencia de SAHOS aumentó en pacientes con SM (74.6%) en comparación con el 52% hallado en pacientes sin SM ( $p=0.01$ ). El análisis de regresión logística multivariante ajustado por edad, sexo e índice de masa corporal mostró un aumento significativo del riesgo de IAH >15 ev/h con la identificación de 5 componentes del SM (odds ratio: 2.86; intervalo de confianza del 95%: 1.11-7.37;  $p<0.0295$ ).

Observamos una alta prevalencia de SAHOS en pacientes con SM. El SAHOS se incrementó linealmente con el número de componentes de la SM. La presencia de 5 componentes se asoció con un mayor riesgo de tener apneas de sueño de relevancia cardiovascular.

**Palabras clave:** síndrome metabólico, síndrome de apnea del sueño, hipertensión.

### ABSTRACT

Metabolic syndrome (MS) consists of a cluster of risk factors associated with diabetes and cardiovascular disease. The aim of this study is to analyze the relationship between MS components and Sleep apnea-hypopnea syndrome (OSA) in specific settings as in a hypertension center.

Retrospective study included >18 years old patients derived from the evaluation of cardiovascular risk factors between 2015 and 2017, with diagnosis of hypertension and OSA suspicion. MS was defined by the International Diabetes Federation. OSA was confirmed at an apnea-hypopnea index (AHI) >15 events/hour.

235 patients were evaluated. Patients were grouped according to the number of MS components. OSA prevalence was increased in MS patients (74.6%) compared with 52% in non-MS ( $p 0.01$ ). The multivariate logistic regression analysis adjusted for age, gender and body mass index, showed a significant increase of risk for AHI >15 ev/h by presence of 5 components of MS (OR: 2.86; CI95%: 1.11-7.37;  $p < 0.0295$ ).

High prevalence of OSA was observed in patients with MS. OSA was increased linearly with the number of MS components. Presence of the 5 components was associated with greater risk to have OSA.

**Keywords:** Metabolic Syndrome; Sleep Apnea Syndrome; Hypertension.

Fronteras en Medicina 2021;16(3):176-179. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/202103/0176-0179>

1. Servicio de Endocrinología, Metabolismo, Nutrición y Diabetes.
  2. Centro de Medicina Respiratoria.
  3. Centro de Hipertensión Arterial. Servicio de Cardiología.
  4. Comité Asesor Científico. Departamento de Docencia e Investigación.
  5. Unidad de Sueño y Ventilación.
- Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Melina Saban. Servicio de Endocrinología, Metabolismo, Nutrición y Diabetes. Hospital Británico. Perdriel 74, C1280AEB CABA. Argentina. Tel.: +54 11 4309-6400, Ext: 6430. [sabanmelina@gmail.com](mailto:sabanmelina@gmail.com)

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 12/05/2021 | Aceptado: 10/06/2021

### INTRODUCCIÓN

El SAHOS se caracteriza por períodos recurrentes de colapso total o parcial de la vía aérea superior durante el sueño (apneas e hipopneas), que provocan fragmentación del sueño y despertares frecuentes que a menudo resultan en una somnolencia diurna excesiva<sup>1</sup>.

Los pacientes con SAHOS son típicamente obesos y muestran una distribución central del tejido adiposo con una o más comorbilidades que incluyen dislipidemia, intolerancia a la glucosa e hipertensión<sup>2</sup>, que son componentes clave del síndrome metabólico (SM)<sup>3-5</sup>.

Existe escasa información sobre la relación entre los factores de riesgo cardiovascular y SM en poblaciones seleccionadas de pacientes con HTA, y esta relación no ha sido mencionada en nuestro país.

El objetivo de este estudio fue describir la relación entre SM y SAHOS como predictor de riesgo de enfer-

**Tabla 1.** Número de componentes del SM en cuanto a variables antropométricas, de laboratorio e indicadores del estudio de sueño. (Pacientes con diagnóstico de SM en celdas resaltadas de amarillo).

Número de componentes del síndrome metabólico						
	1	2	3	4	5	p
N	20	49	53	86	27	
Edad (años)	53.10±12.84	54.55±12.46	59.06±13.24	56.22±11.25	58.67±8.98	0.26
Peso (kg)	86.61±21.64*	101.55±28.85	95.12±22.25	100.95±19.85	101.68±19.09	0.027
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	31.91±8.10*	36.28±10	33.31±7.11	35.26±6.01	36.53±5.91	0.019
Perímetro de cintura (cm)	97.37±17.04*	112.13±19.27	108.47±15.39	112.16±12.24	117.30±13.47	0.004
Circunf. del cuello (cm)	39.80±4.19	41.44±3.88	41.74±4.00	43.14±4.04	44.13±4.00	0.009
Glucemia (mg/dl)	91.85±6.78*	98.29±20.70*	108.42±37.89	116.84±59.33	116.19±26.48	0.001
Triglicéridos (mg/dl)	101.15±29.70*	112.78±38.39*	124.29±51.58*	203.12±97.67	241.59±110.19	0.001
HDL (mg/dl)	55.85±12.15*	49.43±10.04*	48.71±12.53*	42.56±10.18*	35.81±5.65	0.001
PA sistólica (mmHg)	127.14±21.00	135.39±23.36	136.16±15.93	136.38±14.09	138.96±16.45	0.28
PA diastólica (mmHg)	81.33±7.60	85.64±13.11	87.96±10.80	88.39±10.03*	91.40±9.92	0.0046
Antihipertensivos (n;%)	8 (40%)*	18 (36.7%)*	23 (43.3%)*	36 (41.8%)*	22 (81.4%)	0.0025
Hipolipemiantes (n;%)	0 (0%)*	0 (0%)*	12 (22.6%)*	45 (52.3%)*	12 (44.4%)	0.0001
Antidiabéticos (n;%)	9 (45%)	17 (34.7%)	23 (43.4%)	45 (52.3%)	17 (63%)	0.13
IAH > 15 ev/h (n;%)	7 (35%)*	21 (42.8%)*	20 (37.7%)*	50 (58.1%)	19 (70.3%)	0.01

(\*) Prueba de Kruskal-Wallis para comparaciones entre grupos de variables numéricas y prueba de Fisher para variables categóricas

Valores expresados como media ± desvío estándar. IMC: índice de masa corporal. HDL: lipoproteínas de alta densidad. Hb1Ac: hemoglobina glicosilada. PA: presión arterial (sistólica y diastólica como media de 3 lecturas). IAH: índice de apnea-hipopnea por tiempo de registro válido total (TRT).

medad cardiovascular en pacientes de un centro cardiológico de abordaje de la hipertensión arterial.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, en pacientes de entre 18 y 80 años, quienes acudieron a un centro especializado en seguimiento de HTA y realizaron y completaron evaluación metabólica y respiratoria del sueño, entre septiembre de 2015 y marzo de 2017. Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Revisión Institucional.

Se incluyeron pacientes que presentaron una Escala de Somnolencia de Epworth (ESS) > 10 puntos y/o una puntuación en el cuestionario de Berlín de alto riesgo de padecer SAHOS y/o 5 o más componentes del cuestionario STOP-BANG (SBQ) y que realizaron poligrafía respiratoria domiciliaria.

También se consideraron los antecedentes clínicos, factores de riesgo y datos antropométricos. Se tomaron muestras de sangre venosa en ayunas por la mañana, antes de la poligrafía respiratoria.

Se utilizaron dispositivos de poligrafía de nivel III, solo se consideraron válidos los registros con un tiempo total de grabación (TRT) >240 minutos (>4 horas) después del análisis manual. Las apneas y las hipopneas se definieron como una disminución superior al 80 y 50% en el flujo aéreo, respectivamente, durante 10 o más segundos<sup>6</sup>. Las hipopneas se asociaron con una desaturación de O<sub>2</sub> ≥ 3%<sup>6</sup>.

El síndrome metabólico se definió según los criterios de la Federación Internacional de Diabetes (IDF), modificada en 2009 junto con la *American Heart Association* (AHA) y el *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI)<sup>3,7</sup>.

Las variables categóricas se expresan como porcentajes y los valores numéricos como media ± desvío estándar (DE). Para comparar las diferencias en las estadísticas descriptivas, utilizamos la prueba exacta de Fisher y Mann-Whitney.

Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para comparar las diferencias entre los grupos y el análisis de Dunn's para comparaciones múltiples entre los diferentes componentes del síndrome metabólico mediante el software GraphPad Prism-8.0.2™.

Se utilizaron modelos de regresión logística univariada y multivariada (regresión múltiple) para evaluar la presencia de un IAH >15 ev/h mediante el software Statistix 7.0™.

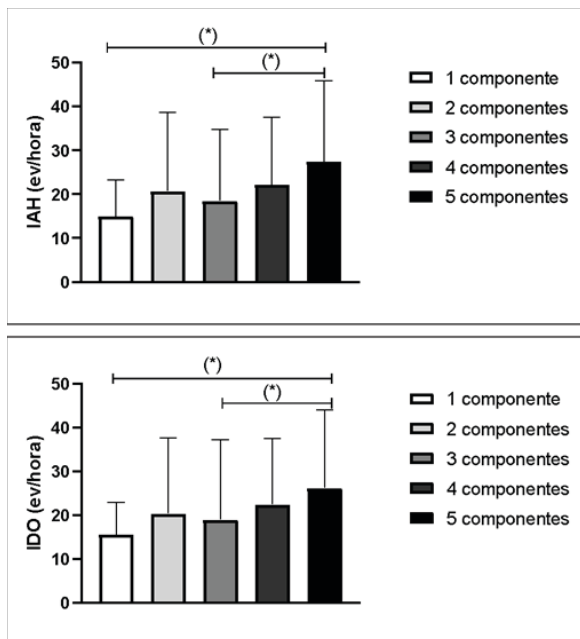
## RESULTADOS

Se incluyeron 235 pacientes (161 hombres, 68.52%) y 74 mujeres, con una media en la edad de 56.52±11.95 años.

La prevalencia de SM en toda la población fue del 70% (n=166). Los pacientes con SM mostraron mayor prevalencia de diabetes (19 vs. 71%; p≤0.001), valor de presión arterial (PA) sistólica >130 mmHg y/o PA diastólica >85 mmHg (50 vs. 92.2% y 83 vs. 98%, respectivamente; p≤0.001), mayor circunferencia de cintura en centímetros (107 vs. 109 cm; p≤0.01) y circunferencia del cuello en centímetros (44.2±3.2 vs. 42.9±3.4; p=0.07).

Observamos un aumento proporcional entre el número de componentes del síndrome metabólico y la proporción de pacientes con IAH>15 ev/hora. Resultados similares se observaron con circunferencia de cintura y cuello, valores de PA, glucosa en ayunas e índice de desaturación de O<sub>2</sub> nocturna (IDO en ev/hora) (Tabla 1).





**Figura 1.** Relación entre el IAH y el número de componentes del síndrome metabólico (panel superior). Relación entre el IDO y el número de componentes del SM (panel inferior). (\*) significancia estadística:  $p < 0.05$ .

Además, hallamos un aumento proporcional del IAH con el aumento del número de componentes;  $17.21 \pm 14.87$  para un componente,  $20.59 \pm 16.66$  para dos,  $18.21 \pm 16.46$  para tres,  $22.02 \pm 15.19$  para cuatro y  $28.52 \pm 18.93$  para cinco,  $p < 0.05$ . Resultados similares fueron observados en el IDO;  $17.49 \pm 18.84$ ,  $20.79 \pm 16.96$ ,  $18.33 \pm 17.87$ ,  $22.14 \pm 14.94$  y  $27.94 \pm 17.96$ ,  $p < 0.05$ , respectivamente) (**Figura 1 A y B**).

El análisis de regresión logística multivariada ajustada para la variable objetivo en el  $IAH > 15$  ev/h (*forward stepwise*) mostró resultados estadísticamente significativos como predictores para las siguientes variables clínicas: sexo masculino (odds ratio [OR]=8.44; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 4.12-17.31;  $p \leq 0.000$ ), IMC (OR=1.09; IC95%: 1.04-1.14;  $p=0.0004$ ), edad (OR=1.02; IC95%: 0.99-1.04;  $p=0.1724$ ) y 5 componentes del síndrome metabólico (OR=2.86; IC95%: 1.11-7.37;  $p \leq 0.0295$ ). La selección por pasos hacia atrás (*backward stepwise*) mostró las mismas variables con significación estadística, comprobando la estabilidad del modelo.

## DISCUSIÓN

Este estudio se llevó a cabo a partir de la población de una unidad cardiológica de hipertensión arterial. Muestra que el SM (según criterios IDF) se identificó en el 70% de los sujetos, lo cual evidencia que el riesgo cardiovascular relacionado con las apneas del sueño de relevancia ( $>15$  ev/h) están significativamente asociados.

Nuestra población pertenecía a un centro especializado y estaba compuesta mayoritariamente por sujetos de mediana edad, con sobrepeso u obesidad con una alta prevalencia de SAHOS, como lo evidencia su elevado IAH global<sup>8</sup>.

Los estudios basados en polisomnografía (PSG) y síndrome metabólico (criterios NCEP-ATP III MS) han informado una prevalencia variable 23-87%<sup>9-13</sup>. Sin embargo, no hay datos de América Latina para esta población específica.

De acuerdo con nuestros resultados, el sexo masculino, la obesidad y la presencia de 5 componentes del síndrome metabólico se relacionaron con SAHOS de grado moderado a severo en una población cardiológica.

En nuestro estudio, un mayor número de componentes de SM se correlacionó significativamente con los marcadores de severidad del SAHOS y la hipoxemia nocturna, así como con el control de la PA y otros factores de riesgo. Un número elevado de componentes de SM tiene implicaciones pronósticas en términos de morbilidad cardiovascular debido al efecto combinado de HTA, obesidad abdominal y disfunción endotelial. Algunos estudios sugieren que  $\geq 3$  componentes están relacionados con la progresión de las lesiones arterioscleróticas y peor pronóstico<sup>8,14</sup>. Adicionalmente, pudimos relacionar el mayor número de componentes de SM con marcadores de severidad del SAHOS y el grado de hipoxemia nocturna.

El índice de desaturaciones de oxígeno constituye un indicador de hipoxemia porque es un subrogante del IAH ya que la mayoría de las apneas/hipopneas se acompañan de descensos de la saturación de oxígeno superiores al 3% y por ende nos da una idea de la frecuencia del fenómeno y de la magnitud de la hipoxia intermitente. Existe evidencia creciente que apoya la relación de la hipoxemia nocturna y el desarrollo de HTA, aunque su vinculación con el SM en poblaciones de riesgo no ha sido suficientemente estudiada. Nuestros hallazgos exponen mayor grado de exposición a la hipoxia en el grupo con síndrome metabólico.

La búsqueda y detección sistemática de apneas del sueño no se realizan de forma rutinaria en unidades cardiológicas ni en los centros de hipertensión. El SAHOS y el SM a menudo están relacionados y permanecen subdiagnosticados. El uso de cuestionarios estandarizados con adecuada validación y el conocimiento de predictores clínicos podrían facilitar la identificación de candidatos y su priorización para la realización de estudios del sueño<sup>8</sup>. En nuestra unidad, un varón con obesidad y 5 componentes del SM tiene mayores posibilidades de padecer SAHOS e hipoxemia intermitente de relevancia cardiovascular.

Es necesario un abordaje multidisciplinario y la implementación de programas de manejo de hábitos saludables para prevenir complicaciones de ambas patologías.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ralls F, Cutchen L. A contemporary review of obstructive sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med* 2019;25:578-93.
2. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011;58:811-17.
3. Silva V, Stanton KR, Grande AJ. Harmonizing the diagnosis of metabolic syndrome-focusing on abdominal obesity. *Metab Syndr Relat Disord* 2013;11:102-8.
4. Simmons RK, Alberti KG, Gale EA, et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia* 2010;53:600-5.
5. Bonsignore MR, Esquinas C, Barceló A, et al. Metabolic syndrome, insulin resistance and sleepiness in real-life obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2012;39:1136-43.
6. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, et al. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2007;3:737-47.
7. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:640-5.
8. Borsini E, Blanco M, Bosio M, et al. Prevalence of sleep apnea and cardiovascular risk factors in patients with hypertension in a day hospital model. *Clin Exp Hypertens* 2018;40:231-7.
9. Parish JM, Adam T, Facchiano L. Relationship of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2007;3:467-72.
10. Akahoshi T, Uematsu A, Akashiba T, et al. Obstructive sleep apnoea is associated with risk factors comprising the metabolic syndrome. *Respirology* 2010;15:1122-6.
11. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004;25:735-41.
12. Sasanabe R, Banno K, Otake K, et al. Metabolic syndrome in Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res* 2006;29:315-22.
13. Peled N, Kassirer M, Shitrit D, et al. The association of OSAS with insulin resistance, inflammation and metabolic syndrome. *Respir Med* 2007;101:1696-701.
14. Sundström J, Vallhagen E, Risérus U, et al. Risk associated with the metabolic syndrome versus the sum of its individual components. *Diabetes Care* 2006;29:1673-4.
15. Marrone O, Bonsignore MA. Blood-pressure variability in patients with obstructive sleep apnea: current perspectives. *Nat Sci Sleep* 2018;10:229-42.

# Eficacia y seguridad de moléculas pequeñas para el tratamiento de la colitis ulcerosa moderada a severa: revisión sistemática y metaanálisis

## Efficacy and safety of small molecule drugs for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis

María L. Parks, Natalia Ríos Miranda, Astrid Rausch, Juan Lasa, Ignacio Zubiaurre

### RESUMEN

**Introducción.** El uso de moléculas pequeñas es una alternativa prometedora para el tratamiento de la colitis ulcerosa moderada a severa. Su eficacia y seguridad no están del todo exploradas.

**Objetivo.** Evaluar eficacia y seguridad del uso de moléculas pequeñas en el tratamiento de la colitis ulcerosa moderada a severa.

**Materiales y métodos.** Se identificaron estudios publicados entre el 1 de enero de 1990 hasta 1 de enero de 2021 en MEDLINE, Embase y CENTRAL correspondientes a ensayos clínicos de fase 2 o 3 que comparan una molécula pequeña (inhibidores de JAK o moduladores de receptores SIP) vs. placebo. Llevamos a cabo dos análisis principales: tratamiento de inducción y de mantenimiento para la colitis ulcerosa moderada a severa. Se realizó un metaanálisis siguiendo un modelo de efecto aleatorio.

**Resultados.** Se identificaron nueve estudios que cumplieron con los criterios de inclusión; tanto los inhibidores de JAK [RR=2.93 (1.75-4.91)] como los moduladores de receptores SIP [RR=3.56 (2.19-5.81)] demostraron ser superiores al placebo para la inducción de la remisión clínica como para la curación mucosa [RR=2.34 (1.58-3.48) y RR=2.48 (1.53-4.03), respectivamente]. Cuatro estudios evaluaron la eficacia de las moléculas pequeñas para la terapia de mantenimiento, y mostraron que son superiores al placebo. No se encontró una incidencia incrementada de eventos adversos en los pacientes expuestos a las moléculas pequeñas vs. placebo.

**Conclusión.** Las moléculas pequeñas demostraron eficacia para remisión clínica y curación mucosa en pacientes con colitis ulcerosa moderada a severa con una seguridad comparable a placebo.

**Palabras clave:** enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, cinasas Janus.

### ABSTRACT

**Introduction.** The use of small-molecule drugs (SMDs) is a promising alternative for the treatment of moderate-to-severe ulcerative colitis. Their efficacy and safety have not been thoroughly assessed.

**Objective.** To evaluate the pooled efficacy and safety of the use of SMDs in the treatment of moderate-to-severe ulcerative colitis.

**Materials and methods.** Studies published between January 1, 1990 and January 1, 2021 in MEDLINE, Embase and CENTRAL were identified. We included phase 2 or phase 3 clinical trials that compared SMDs (JAK inhibitors or SIP receptor modulators) versus placebo. We conducted two main analyzes: induction and maintenance treatment for moderate to severe ulcerative colitis. A meta-analysis was performed following a random effects model.

**Results.** Nine studies were identified that met the inclusion criteria; both JAK inhibitors [RR 2.93 (1.75-4.91)] and SIP receptor modulators [RR 3.56 (2.19-5.81)] were superior versus placebo for the induction of clinical remission and mucosal healing [RR 2.34 (1.58-3.48) and RR 2.48 (1.53-4.03), respectively]. Four studies evaluated the efficacy of SMDs for maintenance therapy, being superior to placebo. We did not find an increased incidence of adverse events in patients exposed to the SMDs when compared to placebo.

**Conclusion.** SMDs showed an increased efficacy for the treatment of moderate-to-severe ulcerative colitis when compared to placebo, with a comparable safety profile.

**Keywords:** inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Janus kinase.

Fronteras en Medicina 2021;16(3):180-187. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/202103/0180-0187>

### INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inmuno-mediada que corresponde al espectro de enfermedades inflamatorias intestinales (EII)<sup>1</sup>. Como característica principal, presenta un compromiso de la mucosa del colon desde el recto hacia extensiones variables del colon. Asimismo, puede vincularse en algunos casos a un deterioro significativo de la calidad de vida de quien la padece, así como un incremento en el riesgo de hospitalizaciones, requerimiento de cirugía e incluso de desarrollo de cáncer colorrectal<sup>2</sup>.

Servicio de Gastroenterología. Hospital Británico de Buenos Aires. CABA, Argentina

Correspondencia: María Laura Parks. General Hornos 864 5c, C1272ACP CABA, Argentina. [mlauraparks@gmail.com](mailto:mlauraparks@gmail.com)

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 11/07/2021 | Aceptado: 02/08/2021

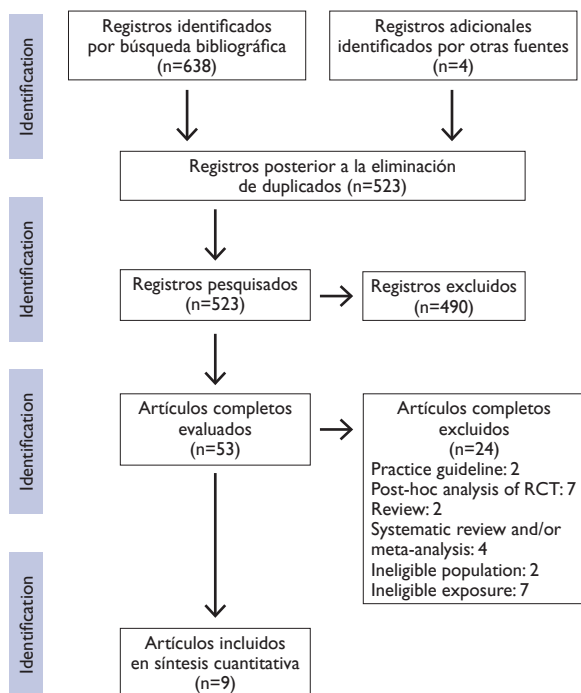


Figura 1. Diagrama de la búsqueda.

El tratamiento se basa en la administración de medicaciones que produzcan una modulación de la respuesta inmune. Una proporción no despreciable de pacientes con CU va a recibir tratamiento con biológicos. Los biológicos han cambiado la historia natural de la CU, con un impacto positivo en el riesgo de hospitalizaciones y requerimiento de cirugía. Sin embargo, presentan varias limitaciones como alternativas terapéuticas, ya que no es infrecuente la falta de respuesta inicial a los mismos o, lo que es más frecuente, la pérdida de respuesta luego de un tiempo de ser administrados<sup>3</sup>.

Los biológicos son compuestos que, por su peso molecular, deben ser administrados por vía parenteral, y su elaboración es compleja y costosa. Todos estos puntos son argumentos para pensar que nuevas alternativas terapéuticas son necesarias para el tratamiento de esta condición crónica.

El uso de moléculas pequeñas que permitan la modulación de diferentes componentes de la cascada inflamatoria ha sido crecientemente explorado en los últimos años en enfermedades inmunomediadas como la artritis reumatoidea. Ofrecen diferentes ventajas frente a los biológicos, como su administración por vía oral o el costo de elaboración<sup>4</sup>.

Las dos familias de moléculas pequeñas que se han investigado hasta ahora para el tratamiento de la CU son los inhibidores de la Jano-quinasa (JAK)<sup>5</sup> y, por otro lado, los moduladores de receptores de esfingosina-1-fosfato (S1P)<sup>6</sup>. La eficacia de este tipo de moléculas para pacientes con CU moderada a severa así como su seguridad no son del todo conocidas y han sido reportadas en algunas revisiones sistemáticas previas.

Nuestro objetivo es analizar de manera actualizada la eficacia y seguridad de este grupo de medicaciones para el tratamiento de pacientes con CU moderada a severa.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión sistemática y posterior metaanálisis. Su protocolo fue previamente registrado en el International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO - <http://www.crd.york.ac.uk/prospere>). Esta revisión fue llevada a cabo siguiendo la metodología descrita en el *Handbook* de Cochrane, la propuesta MOOSE y los enunciados de PRISMA.

### Fuentes de datos y búsqueda bibliográfica

Se identificaron estudios publicados entre el 1 de enero de 1990 hasta 1 de enero de 2021 en MEDLINE, Embase y CENTRAL (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*). A su vez, se revisaron las bases de datos de los congresos de la especialidad más importantes (*European Crohn's and Colitis Organization, Digestive Disease Week, United European Gastroenterology Week*) entre 2018 y 2020 para la identificación de resúmenes de trabajos. El algoritmo de búsqueda incluyó los siguientes términos MESH: ["*JAK inhibitor*" OR ("*tofacitinib*" OR "*CP-690550*") OR ("*filgotinib*" OR "*GLPG0634*") OR ("*peficitinib*" OR "*ASP015K*") OR ("*upadacitinib*" OR "*ABT-494*") OR "*sphingosine-1-phosphate receptor modulators*" OR ("*ozanimod*" OR "*RPC1063*") OR ("*etrasimod*" OR "*APD334*") OR "*TD-1473*"] AND ["*ulcerative colitis*" OR "*inflammatory bowel disease*"] AND ["*efficacy*" OR "*safety*" OR "*adverse events*"].

### Selección de estudios

Llevamos a cabo dos análisis principales: tratamiento de inducción y de mantenimiento para la CU moderada a severa. Incluimos ensayos clínicos de fase 2 y 3 que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: 1) estudios en adultos con diagnóstico de CU moderada a severa (definida como un puntaje de Mayo de 6 a 12 más un *subscore* endoscópico de 2 a 3); 2) estudios que evaluaran al menos una molécula pequeña consistente en un inhibidor de JAK o un modulador de receptor S1P; 3) estudios que incluyeran un comparador activo o placebo; 4) estudios que evaluaran las siguientes medidas de efecto: remisión clínica (definida como un puntaje de Mayo menor o igual a 2 con ningún *subscore* por encima de 1) y curación mucosa (*subscore* endoscópico de Mayo de 0 o 1), incidencia de eventos adversos y de eventos adversos serios. En el caso de los ensayos clínicos de fase 2 en los que se usaran más de una dosis experimental del tratamiento activo, se utilizaron para fines comparativos aquellos pacientes expuestos a la dosis del fármaco en cuestión utilizada en los estu-

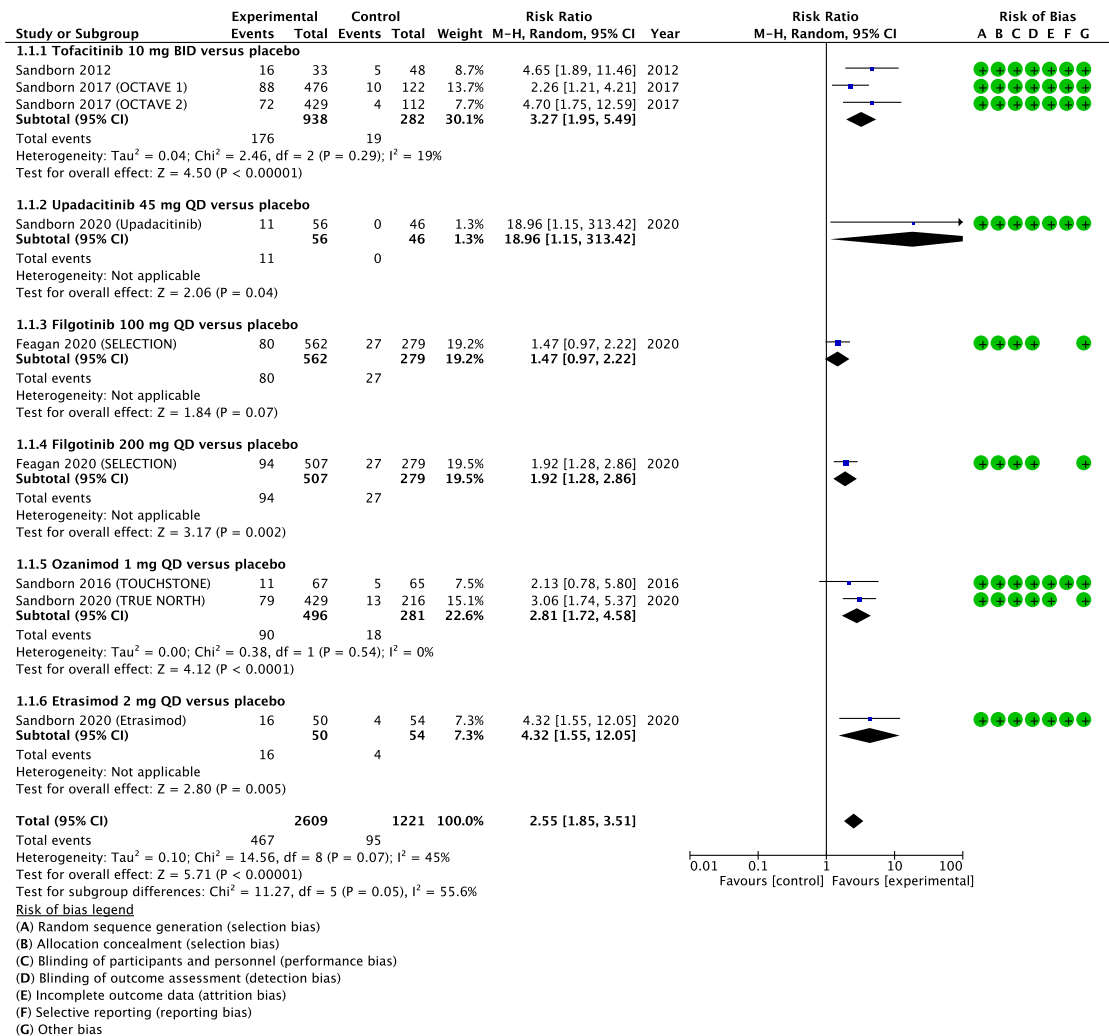


Figura 2. Eficacia de moléculas pequeñas para la inducción de la remisión clínica.

dios de fase 3 o bien a la dosis aprobada por parte de las agencias regulatorias. Los estudios de fase 2 con múltiples dosis del fármaco experimental de los que no existe un estudio de fase 3 posterior fueron excluidos del análisis.

### Extracción de datos y evaluación metodológica

Tres autores (MLP, NR, JL) revisaron de manera independiente los títulos y resúmenes de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica y excluyeron aquellos considerados irrelevantes. El texto completo de los estudios seleccionados fue revisado para determinar si contenía información relevante al tópico de interés. Las referencias de estos estudios (y de las revisiones sistemáticas previamente publicadas del tema) fueron revisadas para identificar publicaciones potencialmente relevantes.

La siguiente información de cada estudio fue extraída para su análisis: primer nombre del autor y año de publicación, diseño del estudio, número de pacientes, duración de la intervención del estudio y seguimiento, características de la población estudiada, definición de ex-

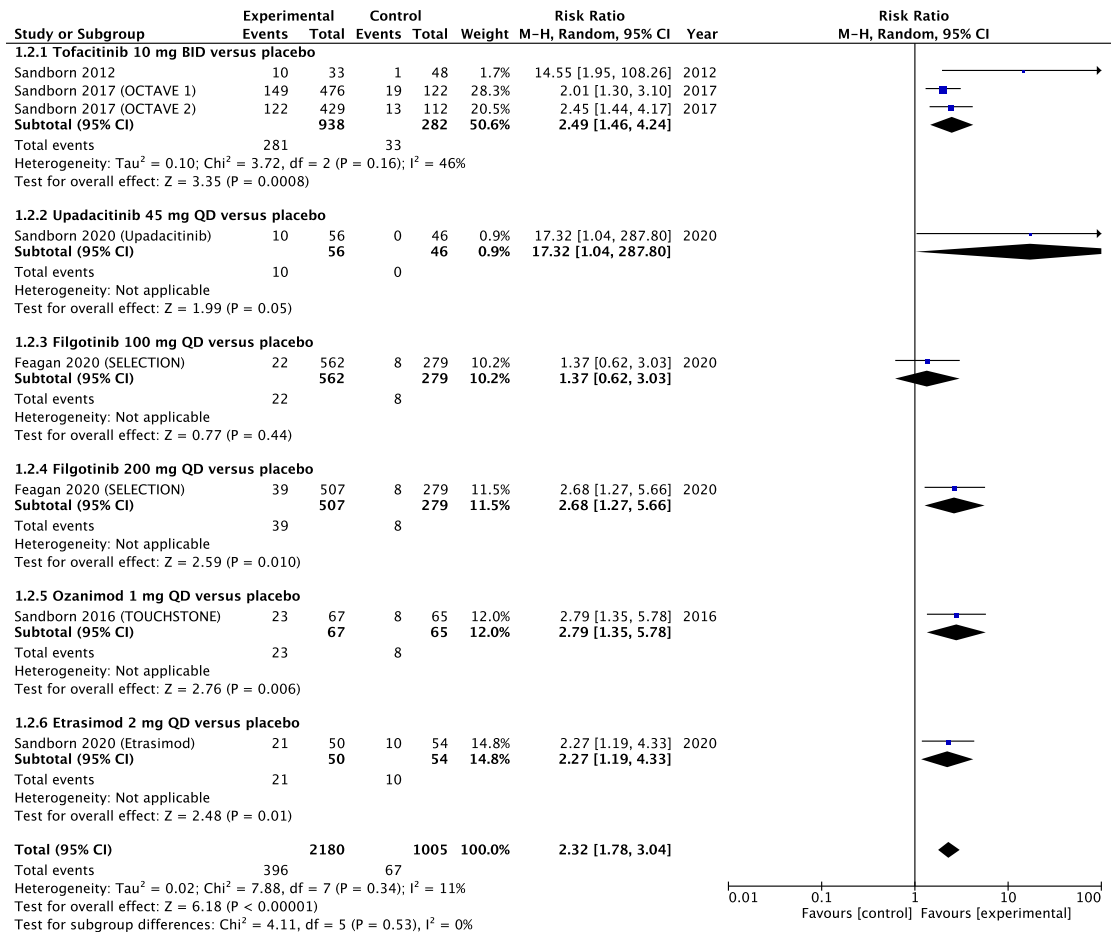
posición (droga, dosis, duración) y medidas de eficacia y seguridad mencionadas anteriormente. Las diferencias en la extracción de datos por parte de los autores fueron resueltas por consenso y luego de la discusión de las mismas con otros dos autores (IZ, AR). Tres autores (MLP, NR, JL) evaluaron y estadificaron de manera independiente la calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión sistemática utilizando la herramienta de evaluación de riesgo de sesgos de Cochrane. Las diferencias al respecto fueron resueltas por consenso y luego de la discusión de las mismas con otros dos autores (IZ, AR).

### Síntesis de datos y análisis

Para la realización del metaanálisis, se utilizó el software RevMan (versión 5.4, The Nordic Cochrane Center, the Cochrane Collaboration, Copenhagen, Dinamarca). La heterogeneidad entre estudios fue evaluada mediante el test de I<sup>2</sup>; valores por encima del 50% fueron tomados como sugestivos de heterogeneidad sustancial. Se utilizó un modelo de efecto alea-

**Tabla 1.** Características de los estudios incluidos.

ID del estudio	Intervención	Comparador	Edad (años)	Género femenino (%)	Duración de enfermedad (años)	Uso previo de biológicos (%)	Seguimiento (semanas)
Sandborn 2012	Tofacitinib 10 mg cada 12 hs	Placebo	43.2	36	10.9	30	8
Sandborn 2016 (TOUCHSTONE)	Ozanimod 1 mg/día	Placebo	41.8	38	6.7	19	8
Sandborn 2017 (OCTAVE 1)	Tofacitinib 10 mg cada 12 hs	Placebo	41.5	40.8	6.2	51.33	8
Sandborn 2017 (OCTAVE 2)	Tofacitinib 10 mg cada 12 hs	Placebo	40.7	36.9	6.1	52.12	8
Sandborn 2017 (OCTAVE SUSTAIN)	Tofacitinib 5 o 10 mg casa 12 hs	Placebo	42.7	46.1	6.8	44.68	52
Sandborn 2020 (TRUE NORTH)	Ozanimod 1 mg/día	Placebo	N/A	N/A	N/A	N/A	10 (inducción) y 52 (mantenimiento)
Sandborn 2020	Upadacitinib 45 mg/día	Placebo	37	33.9	6.4	76.8	8
Sandborn 2020	Etrasimod 2 mg/día	Placebo	40.4	46	6.2	48	12
Feagan 2020 (SELECTION)	Filgotinib 100 mg ó 200 mg/día	Placebo	N/A	N/A	N/A	51.1	10 (inducción) y 52 (mantenimiento)



**Figura 3.** Eficacia de las moléculas pequeñas para la inducción de la curación mucosa.

torio para obtener un estimado más conservador del efecto de cada terapéutica individual, permitiendo a su vez heterogeneidad entre estudios. Las medidas de efecto fueron descritas como riesgos relativos (RR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC95%) correspondientes. Se realizó un análisis de sensibilidad tomando a la población. El sesgo de publicación fue evaluado por medio del test de Egger.

## RESULTADOS

La búsqueda bibliográfica dio como resultado 642 citas, de las cuales se identificaron nueve estudios que cumplieron con los criterios de inclusión, como se observa en la **Figura 1**. De estos nueve estudios, 8 evaluaban resultados en inducción (3 con tofacitinib, Sandborn 2012, OCTAVE-1 y OCTAVE-2; 1

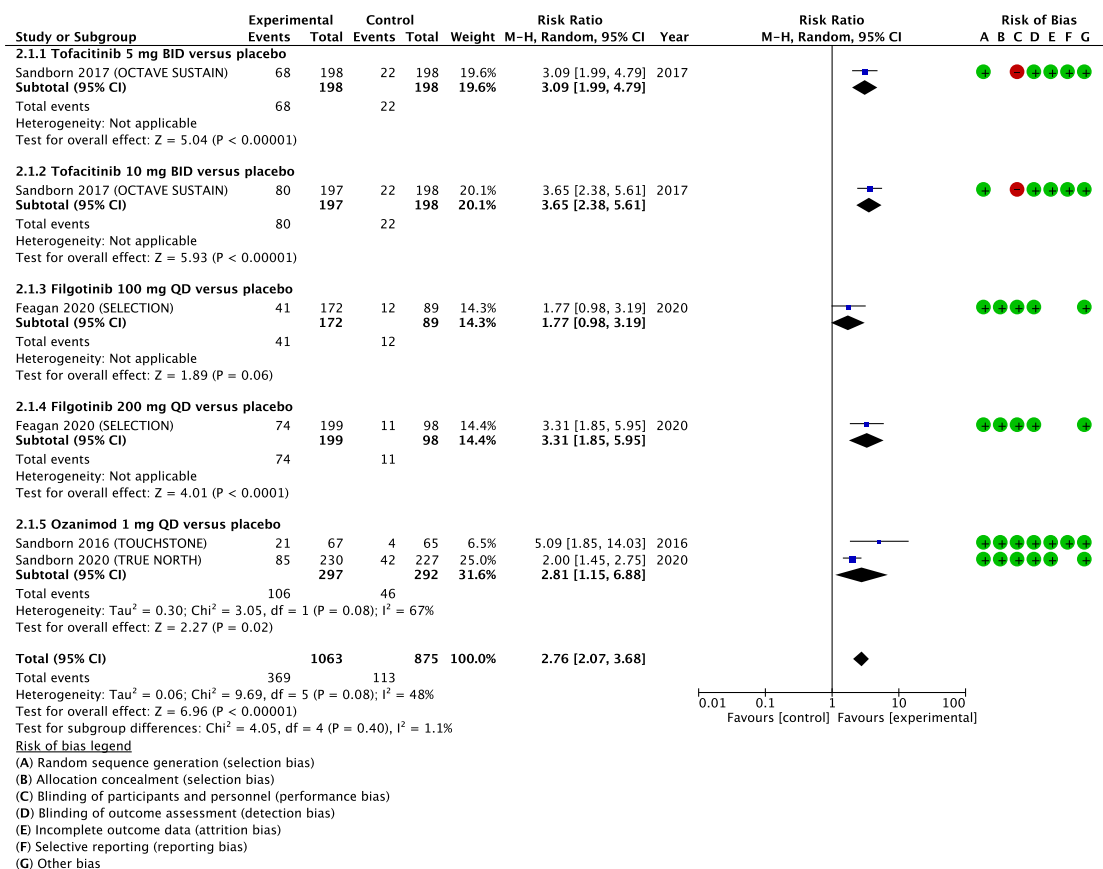


Figura 4. Eficacia de las moléculas pequeñas para el mantenimiento de la remisión clínica.

con upadacitinib, Sandborn 2020; 1 con filgotinib, SELECTION; 2 con ozanimod, TOUCHSTONE y TRUE NORTH; 1 con etrasimod, Sandborn 2020) y 4 evaluaban los resultados en mantenimiento (1 con tofacitinib, OCTAVE SUSTAIN; 1 con filgotinib, SELECTION; 2 con ozanimod, TOUCHSTONE y TRUE NORTH<sup>7-13</sup>).

Las características generales de los estudios y de la población estudiada en ellos se describen en la **Tabla 1**. La mediana de edad de los pacientes fue de 41.5 años (rango intercuartílico 25-75%: 37-42.25) y 39.67% eran mujeres. La mediana de duración de la CU fue de 6.4 años (rango intercuartílico 25-75%: 6.1-6.75). En forma global, el 46.7% de los pacientes había fallado al menos al tratamiento con un biológico previamente. La mediana de tiempo de seguimiento en estudios de inducción fue de 8 semanas, mientras que para los estudios de mantenimiento fue de 52 semanas.

Todos los estudios incluidos fueron patrocinados por la industria farmacéutica. El riesgo de sesgos se describe en las **Figuras 2 y 4**; todos los estudios fueron catalogados como de bajo riesgo para sesgos. El test de Egger para la evaluación de sesgo de publicación fue no significativo ( $p > 0.05$ ).

## TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN

**Remisión clínica.** Ocho estudios incluyendo 3551 pacientes con CU moderada a severa fueron incluidos en el análisis. La **Figura 2** resume los resultados del metaanálisis: las moléculas pequeñas demostraron ser significativamente superior al placebo para inducir la remisión clínica [RR=3.04 (2.07-4.47)]. La heterogeneidad fue significativa ( $I^2=52\%$ ). El número necesario a tratar (NNT) para inducción de remisión clínica fue de 10. En los análisis de sensibilidad, tanto los inhibidores de JAK [RR=2.93 (1.75-4.91)] como los moduladores de receptores S1P [RR=3.56 (2.19-5.81)] demostraron ser superiores al placebo. Solo los estudios sobre inhibidores de JAK evaluaron la proporción de remisión clínica en 1356 pacientes con antecedentes de exposición a biológicos: nuevamente, los inhibidores de JAK demostraron ser superiores al placebo para la inducción de la remisión clínica en este grupo de pacientes [RR=3.02 (1.73-5.27)].

**Curación mucosa.** Siete estudios incluyendo 2906 pacientes con CU moderada a severa fueron incluidos en este análisis. La **Figura 3** resume los resulta-

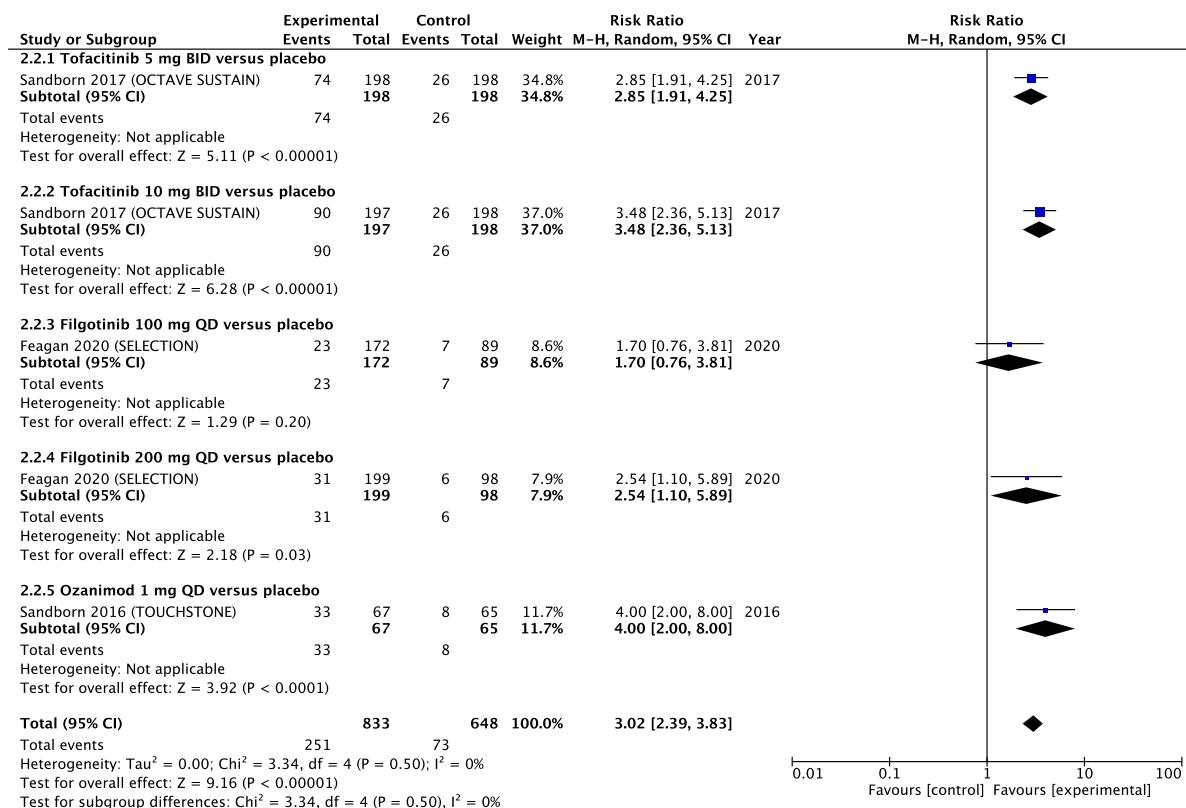


Figura 5. Eficacia de las moléculas pequeñas para el mantenimiento de la cura

dos: las moléculas pequeñas fueron significativamente mejores que el placebo para la inducción de la curación mucosa [RR=2.32 (1.78-3.04)], con una heterogeneidad no significativa (I<sup>2</sup>=11%). El NNT fue de 8. Los inhibidores de JAK fueron superiores al placebo [RR=2.34 (1.58-3.48)], así como los moduladores de receptores S1P [RR=2.48 (1.53-4.03)]. Solo los estudios en inhibidores de JAK evaluaron inducción de curación mucosa en sujetos expuestos previamente a biológicos: estos demostraron ser superiores al placebo en esta población [RR=2.72 (1.39-5.33)].

## TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

**Remisión clínica.** Cuatro estudios involucrando a 1740 pacientes fueron incluidos en el análisis. La Figura 4 resume los resultados del metaanálisis: las moléculas pequeñas demostraron ser superiores al placebo para el mantenimiento de la remisión clínica [RR=2.76 (2.07-3.68)], con un I<sup>2</sup> de 48%. El NNT fue de 4.6. Tanto los inhibidores de JAK como el ozanimod –el único de los moduladores de receptores S1P incluido en el análisis– demostraron ser superiores al placebo al ser analizados por separado. No encontramos suficiente información para definir el impacto en el mantenimiento de la remisión clínica en pacientes con antecedentes de exposición a biológicos.

**Curación mucosa.** Cuatro estudios involucrando a 1283 pacientes fueron incluidos en el análisis. La Figura 5 resume los resultados del metaanálisis: las moléculas pequeñas demostraron ser superiores al placebo para el mantenimiento de la curación mucosa [RR=3.02 (2.39-3.83)], con una heterogeneidad poco significativa (I<sup>2</sup>=0%). El NNT fue de 5.3. En el análisis de sensibilidad, tanto los inhibidores de JAK como el ozanimod resultaron mejores que el placebo al ser analizados por separado; no encontramos información suficiente para definir el impacto en el mantenimiento de la curación mucosa en pacientes con exposición previa a biológicos.

**Seguridad.** El riesgo de eventos adversos en los estudios de inducción fue similar entre pacientes expuestos a moléculas pequeñas vs. placebo [RR=0.95 (0.88-1.02)], con una heterogeneidad no significativa (I<sup>2</sup>=0%). De la misma manera ocurre al analizar la incidencia de eventos adversos serios [RR=0.71 (0.48-1.03), I<sup>2</sup>=0%]. No encontramos información suficiente para evaluar la incidencia comparativa de eventos adversos y eventos adversos serios en estudios de mantenimiento.

## DISCUSIÓN

La incidencia y prevalencia de la CU ha aumentado en todo el mundo durante las últimas décadas. El ob-



jetivo más importante en el tratamiento de la CU es mejorar la calidad de vida del paciente y prevenir el desarrollo de complicaciones, especialmente el cáncer colorrectal.

Históricamente, el manejo médico de la CU se ha basado en el uso de varios fármacos, incluidos corticosteroides, inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina y metotrexato) y aminosalicilatos. La introducción del inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) en los primeros años de este siglo ha revolucionado el manejo clínico de esta enfermedad (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol y golimumab) así como el uso de anticuerpos monoclonales como el vedolizumab y el ustekinumab en los últimos 20 años.

Sin embargo, los anticuerpos monoclonales mostraron limitaciones en términos de eficacia, seguridad y costo. Un 30% de los pacientes muestran una falta de mejoría después de la terapia de inducción con anti-TNF. Además, una proporción significativa de pacientes (entre 13 y 25% por año) puede desarrollar una pérdida de respuesta a los agentes anti-TNF a lo largo del tiempo. Esta pérdida de respuesta puede deberse a la farmacodinamia, farmacocinética y/o factores inmunológicos<sup>14</sup>.

Además de requerir estos pacientes tratamientos duraderos, lo que implica un elevado costo, las drogas anteriormente mencionadas son de uso parenteral.

Por estas razones se realizaron varios estudios con moléculas pequeñas (inhibidores de JAK 2 y moduladores de S1P), ya empleadas en otras patologías como la artritis reumatoidea, la psoriasis y la esclerosis múltiple, donde demostraron eficacia y seguridad<sup>15,16</sup>.

Las moléculas pequeñas son fármacos con un peso molecular menor a 1 kDa (a menudo por debajo de 500 Da), son capaces de difundir fácilmente a través de las membranas celulares, lo que proporciona ventajas potenciales sobre los biológicos en términos de vía de administración, características farmacocinéticas y antigenicidad. Además, estas pequeñas moléculas también son más sencillas de producir, en comparación con la producción de biológicos, por lo que se espera que los costos generales de estos medicamentos sean menores<sup>17,18</sup>.

De acuerdo a nuestros resultados, observamos que tanto los inhibidores de JAK como los moduladores de S1P resultaron superiores a placebo en cuanto a remisión clínica y curación mucosa, tanto en inducción como en mantenimiento en pacientes con CU moderada a severa. Advertimos que en particular el

figotinib a una dosis de 100 mg por día no mostró eficacia diferente a placebo, a diferencia de una dosis de 200 mg por día.

Tanto los inhibidores de JAK como los moduladores de S1P demostraron un perfil de seguridad similar a la administración de placebo. En cuanto al tofacitinib, el efecto adverso más frecuente se encuentra relacionado a infecciones, desde nasofaringitis por Influenza hasta cuadros más severos con infección por *Herpes zoster*, neumonía o infecciones del tracto urinario. Se observó también un aumento en los niveles de LDL, HDL y colesterol total, pero pese a ello el riesgo de efectos adversos cardiovasculares graves es bajo<sup>14</sup>.

Por otro lado, se observó un riesgo aumentado de desarrollar tromboembolismo pulmonar con dosis de 10 mg dos veces por día a raíz de estudios de cohorte, por lo que pacientes con riesgo aumentado deberían ser cuidadosamente monitorizados<sup>9</sup>. Con respecto al ozanimod, es importante remarcar que los efectos adversos más frecuentes fueron el brote de colitis ulcerosa, anemia y cefalea, y en menor medida bloqueo auriculoventricular y bradicardia sinusal, y el aumento de transaminasas hepáticas, los cuales fueron cuadros asintomáticos y transitorios<sup>18</sup>.

El riesgo de sesgo de nuestro estudio fue catalogado como bajo riesgo, debido a que todos los estudios incluyeron ensayos clínicos con bajo riesgo de sesgo evaluados por una herramienta válida desde el punto de vista metodológico; además, fueron incluidos trabajos aún no publicados en formato completo por lo que el sesgo de publicación es también bajo.

Observamos una heterogeneidad en el uso de biológicos previo al tratamiento con pequeñas moléculas en los distintos estudios (upadacitinib 76.8 *vs.* ozanimod 19), lo cual puede tener injerencia en la evaluación del impacto en la eficacia individual de cada molécula pequeña; algunos estudios no describieron de manera diferencial los resultados de eficacia entre pacientes con y sin fallo previo a biológicos. Por otro lado, consideramos que el tiempo de exposición a estas drogas fue relativamente corto, por lo que se necesitan más estudios para tener un panorama adecuado en cuanto al perfil de seguridad.

En conclusión, las moléculas pequeñas demostraron eficacia para la remisión clínica y curación mucosa tanto en la terapia de inducción como la de mantenimiento en pacientes con colitis ulcerosa moderada a severa, con una seguridad comparable a placebo; creemos que se necesita más evidencia al respecto.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017;389:1756-770.
2. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010;105:501-23.
3. Danese S, Vuitton L, Peyrin-Biroulet L. Biologic agents for IBD: practical insights. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:537-45.
4. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune mediated inflammatory diseases: what can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis* 2018;77:175-87.
5. O'Shea JJ, Holland SM, Staudt LM. JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency, and cancer. *N Engl J Med* 2013;368:161-70.
6. Fyrst H, Saba JD. An update on sphingosine-1-phosphate and other sphingolipid mediators. *Nat Chem Biol* 2010;6(7):489-97.
7. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. Study A3921063 Investigators. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2012;367(7):616-24.
8. Dai C, Jiang M, Sun MJ. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2017;377(5):496.
9. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. Efficacy of Upadacitinib in a Randomized Trial of Patients with Active Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020;158(8):2139-2149.e14.
10. Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, et al. TOUCHSTONE Study Group. Ozanimod Induction and Maintenance Treatment for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2016;374(18):1754-62.
11. Silvio D, Brian F, Stephen H, et al. P030 Ozanimod Efficacy, Safety, and Histology in Patients with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis During Maintenance in the Phase 3 True North Study. *Am J Gastroenterol* 2020;115(Suppl 1):S8.
12. Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Zhang J, et al. Efficacy and Safety of Etrasimod in a Phase 2 Randomized Trial of Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020;158(3):550-561.
13. Feagan B, Danese S, Loftus Jr EV, et al. Combined Phase 2b/3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Studies Evaluating the Efficacy and Safety of Filgotinib in the Induction and Maintenance of Remission in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. *Lancet* 2021;397(10292):2372-2384.
14. Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Next generation of small molecules in inflammatory bowel disease. *Gut* 2017;66:199-209.
15. Angelini J, Talotta R, Roncato R, et al. JAK-Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Focus on the Present and an Outlook on the Future. *Biomolecules* 2020;10(7):1002.
16. Subei AM, Cohen JA. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2015;29(7):565-75.
17. Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. JAK inhibition in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13(7):693-703.
18. Peyrin-Biroulet L, Christopher R, Behan D, Lassen C. Modulation of sphingosine-1-phosphate in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 2017;16(5):495-503.

# Tiempo de traslado hasta la Facultad de Medicina y rendimiento académico de estudiantes de Medicina: implicancias para la virtualización de la educación universitaria en el contexto de la pandemia COVID-19

## Travel time to medical school and academic performance of medical students: implications for the virtualization of university education in the context of the COVID-19 pandemic

Melisa A. González Val, María D.R. Rubinich, Sonia Rojas, Nicolás Tentoni, María T. Politi.

### RESUMEN

El objetivo de este estudio es determinar si hay una asociación entre el tiempo de traslado hasta la Facultad de Medicina y el rendimiento académico de estudiantes de Medicina.

Se realizó un estudio observacional, analítico, de corte transversal que incluyó a estudiantes de Medicina cursando el primer cuatrimestre de 2019 de Toxicología, en la Universidad de Buenos Aires (UBA).

El método de recolección de datos fue una encuesta escrita anónima autoadministrada.

La media del promedio de los exámenes finales del Ciclo Biomédico fue no significativamente menor entre los estudiantes con más de 60 minutos de traslado, en relación a aquellos con menos ( $6.51 \pm 1.14$  puntos vs.  $6.73 \pm 1.08$  puntos;  $p=0.3043$ ). La distancia en kilómetros entre el barrio y la Facultad de Medicina, se encontró que, por cada un kilómetro de distancia a la Facultad, el promedio disminuía 0.021 puntos de manera no significativa ( $\beta=-0.02$ ; IC95%:  $-0.043-0.001$ ;  $p=0.0670$ ). Al incorporar la variable edad en un modelo de regresión lineal múltiple, dicha asociación cobró relevancia estadística ( $\beta=-0.024$ ; IC95%:  $-0.046$  a  $-0.002$ ;  $p=0.0341$ ). No se pudo confirmar la relación, sin embargo, habría una tendencia a que tiempos y distancias de traslado mayores se asocien a promedios menores.

**Palabras clave:** educación médica, educación médica de pregrado, desempeño académico, viaje, ubicaciones geográficas.

### ABSTRACT

The objective of this study is to determine if there is an association between commute time to Medical School and the academic performance of Medical students. Observational, analytical, cross-sectional study that included Medical students studying Toxicology in the first semester of 2019 at the University of Buenos Aires (UBA). Data collection was carried out through a self-administered anonymous written survey.

There were no differences in the mean grade point average (GPA) of the final exams of the Biomedical stage among students with a commute time over 60 minutes, as compared to those with less commute time ( $6.51 \pm 1.14$  points vs  $6.73 \pm 1.08$  points;  $p=0.3043$ ). On performing an exploratory analysis of the distance in kilometers between each students' neighborhood and the School of Medicine, the GPA decreased non-significantly 0.021 points for each kilometer increase in the distance between students' neighborhood and the School of Medicine ( $\beta=-0.02$ ; 95%CI:  $-0.043$  to  $0.001$ ;  $p=0.0670$ ). By incorporating the age variable in a multiple linear regression model, this association gained statistical significance ( $\beta=-0.024$ ; 95%CI:  $-0.046$  to  $-0.002$ ;  $p=0.0341$ ).

This study could not confirm a relationship. However, it suggests that there would be a tendency for longer commute times and larger distances to be associated with lower GPAs.

**Keywords:** medical education, undergraduate medical education, academic performance, travel, geographic locations.

Fronteras en Medicina 2021;16(3):188-196. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/202103/0188-0196>

### INTRODUCCIÓN

Laboratorio de Estadística Aplicada a las Ciencias de la Salud (LEACS), Cátedra II de Farmacología, Departamento de Toxicología y Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Correspondencia: Melisa A. González Val. Thames 260 B1753BQF CABA, Argentina. [melisa.gonzalez.val@campus.fmed.uba.ar](mailto:melisa.gonzalez.val@campus.fmed.uba.ar)

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 14/08/2021 | Aceptado: 31/08/2021

El rendimiento académico de estudiantes universitarios constituye un indicador universal de calidad en la educación superior<sup>1</sup>. Existe evidencia de que el mismo está influenciado por distintos factores sociales, socioeconómicos y demográficos: la necesidad de trabajar, la carga doméstica, el apoyo emocional del entorno familiar y el nivel educativo/socioeconómico de los progenitores o adultos responsables del estudiante<sup>2</sup>.

**Tabla I.** Características sociodemográficas de estudiantes de Medicina, detallado según el tiempo de traslado durante el Ciclo Biomédico.

	Traslado <60 min (n = 80)	Traslado >60 min (n = 46)	P
Mujeres - n (%)	51 (63.8)	26 (56.5)	0.5409
Edad – años *	24 [23- 26]	24 [23- 25]	0.1848
Nacionalidad - n (%)			
Argentina - n (%)	70 (87.5)	44 (95.6)	0.2357
Otra nacionalidad de habla española – n (%)	4 (5.0)	2 (4.3)	1.000
Otra nacionalidad de habla no española – n (%)	6 (7.5)	0 (0.0)	0.1419
Actividad laboral - n (%)	36 (45.0)	12 (38.7)	0.6670
Horas semanales de actividad laboral			
<10 hs/semana	12 (33.3)	9 (47.3)	
10-20 hs/semana	7 (19.4)	3 (15.8)	
20-30 hs /semana	13 (36.1)	7 (36.8)	
≥ 40 hs/semana	4 (11.1)	0 (0.0)	
Convivientes - n (%)			
Ninguno	14 (17.5)	0 (0.0)	
Padres	15 (18.8)	17 (37.0)	
Hermanos/as	6 (7.5)	0 (0.0)	
Padres y hermanos/as	30 (37.5)	24 (52.2)	
Padres y abuelos/as	1 (1.3)	0 (0.0)	
Padres, hermanos y abuelos/as	0 (0.0)	3 (6.5)	
Padres y pareja	1 (1.3)	0 (0.0)	
Amigo/a	8 (10)	0 (0.0)	
Pareja	4 (5.0)	2 (4.3)	
Hijos	1 (1.3)	0 (0.0)	
Personas a cargo - n (%)	5 (6.3)	1 (2.2)	0.5485

\*Variable de distribución no normal, expresada como mediana y rango intercuartílico.

Con la irrupción de la crisis sanitaria como consecuencia de la pandemia COVID-19, su rápida progresión mundial y el aislamiento social preventivo y obligatorio (ASPO) como una de las herramientas más importantes en su prevención, la educación médica se vio obligada a modificar y adaptar su forma de enseñanza a la “nueva normalidad”, basándose en la virtualización y la educación a distancia<sup>3</sup>. Teniendo en cuenta que en este marco los factores que influyen en el rendimiento académico se modifican, cambian en orden de jerarquía y adquieren otra relevancia, es necesario profundizar en la comprensión de los condicionantes y las posibles consecuencias que traerán, para el sistema educativo, estas experiencias pedagógicas en aislamiento social<sup>4</sup>. Por otro lado, existe evidencia de que el tiempo de traslado al lugar de estudios tiene un efecto negativo pequeño, pero significativo, sobre el rendimiento académico de estudiantes secundarios noruegos<sup>5</sup>. En una cohorte de estudiantes universitarios holandeses, un mayor tiempo de viaje al lugar de estudios también se asoció con un rendimiento académico levemente menor<sup>6</sup>. De manera similar, en un estudio de estudiantes universitarios portugueses, las calificaciones de los exámenes fueron más bajas cuanto mayor fuera la distancia kilométrica entre la casa de los estudiantes y la universidad<sup>7</sup>. A pesar de esta evidencia generada en otros países con una organización urbana muy diferente a la nuestra, se desconoce si el tiempo invertido en el traslado hacia el lugar de estudio influye en el rendimiento académico de

estudiantes universitarios en Argentina. Por este motivo, diseñamos un estudio con el fin de determinar si hay una asociación entre el tiempo invertido en el traslado hacia la Facultad de Medicina y el rendimiento académico de estudiantes de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (UBA), reivindicando el valor de esta pregunta en el marco actual de la disputa entre la educación presencial y la educación virtual.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño del estudio y características de la muestra

Este es un estudio observacional, analítico, de corte transversal, en el que se incluyó a estudiantes de Medicina cursando Toxicología en la Cátedra I, con sede en la Facultad de Medicina de la UBA, durante el primer cuatrimestre del año 2019. Se eligió a este subgrupo de estudiantes ya que en dicho momento de la carrera de Medicina todos ellos necesariamente habrían completado el Ciclo Biomédico de formación en Ciencias Básicas. El período de interés a evaluar en este estudio fue el Ciclo Biomédico, dado que durante el mismo todos los estudiantes cursan sus materias en el mismo lugar físico, es decir, en el edificio de la Facultad de Medicina de la UBA, permitiendo homogeneizar el análisis. Asimismo, Toxicología es una de las únicas materias que nuclea en una sola cursada a la mayoría de los estudiantes de Medicina de la UBA provenientes de diferentes unidades docentes hospitalarias (UDH). Esta

**Tabla 2.** Características académicas y de traslado hacia la Facultad de estudiantes de Medicina, detallado según el tiempo de traslado durante el Ciclo Biomédico.

	Traslado <60 min (n = 80)	Traslado >60 min (n = 46)	P
Años desde el ingreso a la carrera – años *	5 [4-6]	5 [4-6]	0.4018
Años en completar el Ciclo Biomédico - n (%)			1.000
<3 años	0 (0.0)	2 (2.0)	
3 años	50 (62.5)	22 (47.8)	
>3 años	30 (37.5)	22 (47.8)	
Recursó alguna materia - n (%)	38 (47.5)	23 (50.0)	0.9321
Número de materias recursadas - materias*	0 [0 - 1]	1 [0 - 1]	0.9067
Ayudantía - n (%)	19 (23.8)	7 (15.2)	0.3624
Actividades extracurriculares - n (%)	56 (70)	23 (50)	0.1476
Distancia a la Facultad de Medicina - km*	7.1 [3.7-9.6]	20.2 [12.3-26.6]	<0.001
Medio de transporte utilizado - n (%)			
Tren	1 (1.3)	0 (0.0)	
Colectivo	19 (23.6)	8 (17.4)	
Subte	14 (17.5)	0 (0.0)	
Caminando	9 (11.3)	0 (0.0)	
Mas de un medio de transporte	37 (46.3)	38 (82.6)	
Posibilidad de estudiar durante el viaje - n (%)	28 (35)	23 (50)	0.1435

\* Variable de distribución no normal expresada como mediana y rango intercuartílico.

característica de la cursada facilitar la selección de una muestra representativa de todo el cuerpo estudiantil, independientemente de su UDH asignada. Se excluyeron del estudio a aquellos estudiantes que fueron imposibles de contactar, se negaron a participar y a los que les faltara completar en la encuesta tres o más notas de sus exámenes finales del Ciclo Biomédico.

La recolección de datos se realizó de manera prospectiva a través de una encuesta escrita, presencial, autoadministrada previo al inicio de la clase de Toxicología, durante los distintos días y horarios correspondientes a la cursada, abarcando todas las comisiones de la Cátedra I.

### Características de la encuesta

La encuesta fue diseñada y administrada *ad hoc* de este estudio (**Anexo 1**). Consistió en una serie de 16 preguntas dirigidas, orientadas a recabar información objetiva respecto al tiempo de traslado de los estudiantes a la Facultad de Medicina y su rendimiento académico durante el Ciclo Biomédico. Estaba previsto que a los estudiantes les tomaría menos de 4 minutos responder la encuesta.

También se recolectó información acerca de otras variables, las cuales podrían tener influencia sobre el rendimiento académico de los estudiantes durante el Ciclo Biomédico, como, por ejemplo, la edad, el género, la nacionalidad (teniendo en cuenta si se trataba de países de habla española o no), si presentaban personas a car-

go, quiénes eran sus convivientes, la cantidad de materias recursadas, si realizaban actividades extracurriculares, laborales o ayudantías, el medio de transporte utilizado y si tenían la posibilidad de leer o estudiar durante el viaje.

### Variables

Se consideró como tiempo de traslado hacia la Facultad de Medicina al tiempo autorreportado por el estudiante, expresado en minutos desde el momento en que el estudiante salía de su casa hasta que llegaba a la puerta de la Facultad de Medicina. Dicha variable se recolectó como una variable categórica ordinal de 6 categorías (<15 minutos, 15-30 minutos, 30-60 minutos, 60-90 minutos, >90 minutos, >120 minutos).

La variable independiente (exposición) analizada en este estudio fue el tiempo de traslado dicotomizada a los 60 minutos, definida de manera *a priori*. La variable dependiente (de resultado) analizada en este estudio fue el rendimiento académico entendido como el promedio de las notas de los exámenes finales de las materias del Ciclo Biomédico. Dicho promedio fue reconstruido a partir de solicitar en la encuesta información sobre las notas de los exámenes finales de cada una de las materias del Ciclo Biomédico (Anatomía, Histología/Embriología, Fisiología, Bioquímica, Farmacología I, Patología I, Microbiología I, Inmunología). Las notas de los exámenes finales en la carrera de Medicina de la UBA se expresan en valores de números enteros del 1 (uno) al 10 (diez).

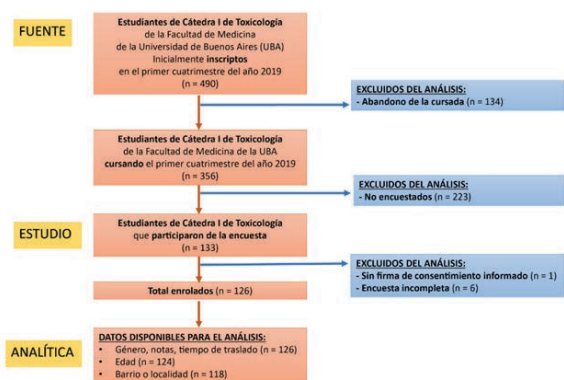


Figura 1. Diagrama de flujo.

De manera exploratoria, se analizó la distancia en kilómetros entre la localidad o barrio de residencia referido por el estudiante y la Facultad de Medicina. Dicha distancia se obtuvo a través del programa gratuito y abierto GoogleMaps.

### Asuntos éticos

El estudio fue desarrollado según los principios de la Declaración de Helsinki. La encuesta presentó un formulario de consentimiento informado en la primera página, para ser autocompletado por el estudiante, siendo este un requisito para su enrolamiento en el estudio. Todos los datos fueron anonimizados. Toda la información recolectada fue utilizada únicamente para este estudio. Los participantes no fueron contactados de manera posterior a la realización de esta encuesta. Este trabajo fue aceptado por el Comité de Ética del Instituto Alberto C. Taquini de Investigaciones en Medicina Traslacional (IATIMET).

### Análisis estadísticos

Las variables continuas fueron resumidas utilizando la media y el desvío estándar para variables con distribución normal, y utilizando la mediana y rangos intercuartílicos para variables con distribución no normal. La normalidad fue valorada a través de histogramas y formalmente mediante el test de Shapiro-Wilk. Las variables categóricas fueron resumidas en porcentajes en cada categoría. Las diferencias entre dos grupos de variables con distribución normal y homocedástica se evaluaron mediante un test de t (o de Student) o, en el caso de variables con distribución no normal y homocedástica, con un test de Wilcoxon de suma de rangos (o test de U de Mann-Whitney). Las diferencias entre proporciones de variables categóricas se evaluaron mediante el test de chi-cuadrado.

En el desenlace primario preespecificado, se evaluó la hipótesis nula de que no hay diferencias entre el promedio de los exámenes finales de las materias del Ciclo Biomédico entre los estudiantes con más de 60 minutos de traslado y los estudiantes con menos de 60 minutos

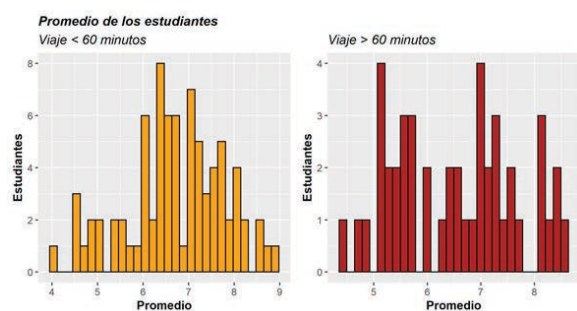
de traslado. El desenlace primario evaluó con un test de t (o de Student) la diferencia de medias del promedio de las notas de los exámenes finales entre estos dos grupos. De manera exploratoria se construyó un modelo de regresión lineal simple entre la distancia en kilómetros entre la localidad o barrio de residencia referido por el estudiante y la Facultad de Medicina, verificando luego los supuestos del modelo. Por último, se evaluó el rol de las variables edad, género y actividad laboral mediante un modelo de regresión lineal múltiple. Estas potenciales covariables se analizaron inicialmente mediante un modelo bivariado respecto a la variable de resultado (promedio de exámenes del Ciclo Biomédico), considerando un nivel de significancia de  $\alpha=0.2$  para su ingreso al modelo inicial. Las variables se ingresaron al modelo en orden creciente del valor de p resultante, siguiendo el método *step-forward*. Se conservaron en el modelo las covariables que contribuyeran a la capacidad predictiva del modelo (valorado por  $R^2$  ajustado) y/o que fueran consideradas relevantes como covariables explicativas. Por último, se verificaron los supuestos de linealidad de los modelos finales resultantes. Todos los análisis se realizaron a dos colas, para un nivel de significancia  $\alpha=0.05$  y con un poder de  $1-\beta=80\%$  en el programa abierto y gratuito R versión 1.2.1335.

## RESULTADOS

De los 490 estudiantes de Medicina inicialmente inscritos en la Cátedra I de Toxicología de la Facultad de Medicina de la UBA durante el primer cuatrimestre del año 2019, 134 abandonaron la cursada, imposibilitando su enrolamiento (Anexo 2). Se encuestó a un total de 133 estudiantes, de los cuales 7 cumplían con criterios de exclusión: 1 por no firmar el consentimiento y 6 por presentar una encuesta incompleta. En total, 126 estudiantes finalmente participaron del estudio (Figura 1).

Del total de participantes, la mayoría eran mujeres (61.1%) jóvenes (24 [23-26] años de edad), de ciudadanía argentina (90.5%). Más de un tercio de los estudiantes (36.5%) reportó haber tenido más de 60 minutos de traslado entre su casa y la Facultad de Medicina durante el Ciclo Biomédico. No se encontraron diferencias sociodemográficas significativas entre los estudiantes que tenían más de 60 minutos de traslado respecto a los que no lo tenían (Tabla 1). Tampoco se encontraron diferencias significativas académicas ni respecto de las características del traslado entre los estudiantes que tenían más de 60 minutos de traslado respecto de los que no lo tenían, excepto la esperable diferencia en la distancia de traslado (Tabla 2).

La media del promedio de los exámenes finales del Ciclo Biomédico fue no significativamente menor entre los estudiantes con más de 60 minutos de traslado, en relación a aquellos con menos de 60 minutos



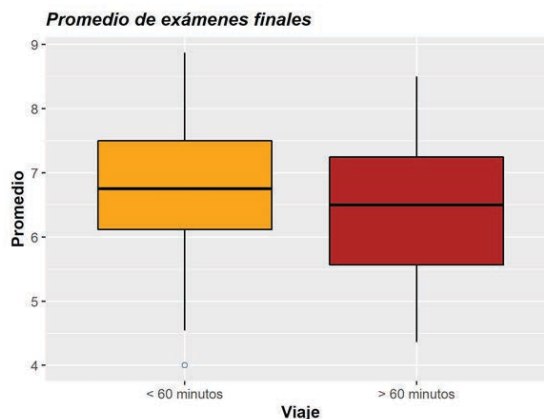
**Figura 2.** Histograma del promedio de exámenes finales de materias del Ciclo Biomédico de estudiantes de Medicina, detallado según si viajan menos de 60 minutos (<60 minutos) o más de 60 minutos (>60 minutos) hasta la Facultad de Medicina.

de traslado ( $6.51 \pm 1.14$  puntos *vs.*  $6.73 \pm 1.08$  puntos;  $p=0.3043$ ). Al analizar de manera exploratoria la distancia en kilómetros entre el barrio o localidad de residencia y la Facultad de Medicina a través de un modelo de regresión lineal simple, se encontró que por cada un kilómetro de distancia a la Facultad de Medicina, el promedio del Ciclo Biomédico disminuía 0.021 puntos de manera no significativa ( $\beta=-0.02$ ; IC95%:  $-0.043$  a  $0.001$ ;  $p=0.0670$ ). Al incorporar la variable edad en un modelo de regresión lineal múltiple, se encontró que por cada un kilómetro de distancia entre a la Facultad de Medicina, el promedio del Ciclo Biomédico disminuía 0.024 puntos de manera significativa ( $\beta=-0.024$ ; IC95%:  $-0.046$  a  $-0.002$ ;  $p=0.0341$ ).

## DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio observacional en estudiantes de la Facultad de Medicina de la UBA no lograron confirmar que existiera una asociación significativa entre el tiempo de traslado y el promedio de los exámenes finales del Ciclo Biomédico. Sin embargo, se encontró una tendencia a que el grupo con mayor tiempo de traslado presentara un menor promedio de exámenes finales del Ciclo Biomédico. Asimismo, al analizar de manera exploratoria la distancia en kilómetros entre la localidad o barrio de residencia de los estudiantes y la Facultad de Medicina, se encontró una asociación pequeña, pero significativa, entre distancia a la Facultad y un menor rendimiento académico, ajustando por la edad.

Creemos que uno de los determinantes fundamentales de los resultados obtenidos en este estudio radica en la manera de definir las variables *a priori*. La variable de resultado buscó retratar el rendimiento académico de los estudiantes de Medicina a partir del promedio de notas de los exámenes finales del Ciclo Biomédico, es decir, mediante una valoración cuantitativa de las calificaciones obtenidas a partir de la cual se da cuenta de una correcta asimilación de contenidos, tal como han hecho previamente otros autores<sup>1</sup>. Sin embargo, de valorar el rendimiento académico a través de otros indicadores (como la cantidad de materias aprobadas por año, el tiempo que tardaron en completar el Ciclo



**Figura 3.** Box-plot del promedio de exámenes finales de materias del Ciclo Biomédico de estudiantes de Medicina, detallado según tiempo de viaje hasta la Facultad de Medicina.

Biomédico, o a través de una evaluación escrita de contenidos del Ciclo Biomédico, tal como han hecho otros autores<sup>5</sup>, posiblemente las conclusiones habrían sido diferentes, al modificarse esencialmente la pregunta original. Por ejemplo, en nuestro estudio no hubo diferencias entre ambos grupos en el tiempo en completar el Ciclo Biomédico, abogando a favor de la falta de diferencias entre los dos grupos. De manera similar, la variable de exposición elegida *a priori* en este estudio fue el tiempo de traslado a la Facultad de Medicina, auto-reportado por el estudiante, recolectado como variable ordinal y dicotomizada *a priori* a los 60 minutos. Posiblemente, de haber recolectado esta variable de otra manera, por ejemplo, como una variable continua medida con un cronómetro, hubiéramos contado con mayor riqueza de información para evaluar su asociación con el promedio de exámenes finales durante el Ciclo Biomédico. Sin embargo, optamos por recolectarla como una variable autorreportada por el estudiante para mejorar la factibilidad del estudio, y de operacionalizarla como una variable ordinal debido a la gran imprecisión que existe alrededor de esta variable, ya que presentaría fluctuaciones amplias a lo largo del año, según el día de la semana, e incluso a lo largo de un mismo día. Asimismo, la decisión *a priori* de dicotomizarla a los 60 minutos conlleva cierta arbitrariedad. Por este motivo, a modo de análisis de sensibilidad, exploramos otros análisis para valores de corte de tiempo de traslado de 90 minutos y 120 minutos, arribando a conclusiones similares a las de nuestro valor de corte original, lo cual refuerza su validez. Por último, optando analizar de manera exploratoria la distancia, en lugar del tiempo de traslado, hemos podido identificar un impacto negativo significativo entre la distancia de traslado y el promedio de exámenes finales durante el Ciclo Biomédico, luego de ajustar por la edad. Esta variable quizás sea un indicador más estable, reproducible y cuantificable que el tiempo de traslado, permitiendo caracterizar conceptualmente la relación hipotetizada, tal como han hecho otros autores<sup>5-8</sup>.

Simpson & Burnett han discrepado con el concepto de que los estudiantes que recorren largas distancias diariamente no puedan lograr el mismo rendimiento académico que los estudiantes que viven cerca de la universidad<sup>8</sup>. Estos autores discuten que, de presentar el mismo grado de compromiso con el aprendizaje, ambos grupos pueden alcanzar logros académicos similares, dado que comparten las mismas metas educativas. De este modo, se podría conjeturar que el impacto del tiempo de viaje sobre el rendimiento académico sería menor que el del compromiso individual y la motivación.

Hasta donde llega nuestro conocimiento, este estudio es el primero en analizar la relación entre tiempo de viaje y rendimiento académico en estudiantes de Medicina de la Argentina. Creemos que la pregunta abordada en este estudio es valiosa en términos de Educación y Salud Pública, adquiriendo aún mayor relevancia en el marco de la virtualización de la educación universitaria debido a la pandemia COVID-19, el ASPO y a la expansión de la educación virtual como metodología de enseñanza<sup>4</sup>. Los resultados de este estudio podrían ser de valor en la toma de decisiones respecto a la descentralización de las universidades, y al fortalecimiento de la educación a distancia en el marco de políticas educativas.

Sin embargo, este estudio presenta varias limitaciones que deben reconocerse. En primer lugar, la proporción de estudiantes encuestados respecto al total de estudiantes cursando la materia Toxicología es baja (35.4%). Esto podría atribuirse, al menos en parte, a la herramienta que se empleó para recolectar la información, es decir, una encuesta presencial autoadministrada en papel, que presenta claras restricciones en cuanto a la cantidad de individuos que es posible abordar en un lapso de tiempo factible. En segundo lugar, la existencia de otras cátedras de Toxicología por fuera de la Facultad de Medicina (por ejemplo, en el Hospital Nacional

Profesor Alejandro Posadas, en el Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández, en el Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, en el Hospital Infantil Dr. Ricardo Gutiérrez y en el Hospital de Clínicas José de San Martín) podría constituir un potencial sesgo de selección en nuestra población de estudio, pudiendo no representar a todos los estudiantes de Toxicología. En tercer lugar, los datos recolectados fueron provistos por testimonio de los estudiantes de Medicina, sin contrastar su veracidad, pudiendo existir cierto sesgo del recuerdo. Adicionalmente, en el caso de las notas de los exámenes finales del Ciclo Biomédico, se trata de datos sensibles, existiendo la posibilidad de la provisión de datos falsos. Por todos estos motivos, creemos que estos resultados de nuestro estudio requieren ser confirmados a futuro en estudios más grandes, que empleen adecuadas estrategias de muestreo y que aseguren una buena representatividad de todos los estudiantes de la Facultad de Medicina de la UBA.

A modo de conclusión, este estudio no pudo confirmar la relación entre tiempo de traslado y promedio de exámenes finales durante el Ciclo Biomédico en estudiantes de Medicina de la UBA. Sin embargo, sugiere que habría una tendencia a que tiempos y distancias de traslado mayores se asocien a promedios más bajos. Estos resultados requieren ser confirmados en estudios posteriores.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a todo el cuerpo docente de la II Cátedra de Farmacología del Departamento de Farmacología y Toxicología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, y a los estudiantes de la Cátedra I de Toxicología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires cuyo apoyo y colaboración hicieron posible este estudio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Vargas GMG. Factores asociados al rendimiento académico tomando en cuenta el nivel socioeconómico: Estudio de regresión múltiple en estudiantes universitarios. *Educare Electronic Journal* 2014;18(1):119-54.
2. Ruiz Recéndiz MJ, Álvarez Huante CG, Anguiano Morán AC, González Villegas G. Rendimiento académico en estudiantes universitarios. *Revista Relep-Educación y Pedagogía en Latinoamérica* 2019;1(3):16-23.
3. Rose S. Medical student education in the time of COVID-19. *JAMA* 2020;323(21):2131-2.
4. Expósito CD, Marsollier RG. Virtualidad y educación en tiempos de COVID-19. Un estudio empírico en Argentina. *Educación y Humanismo* 2020;22(39):1-22.
5. Falch T, Lujala P, Strøm B. Geographical constraints and educational attainment. *Reg Sci Urban Econ* 2013;43(1):164-76.
6. Kobus MBW, Jos NVO, Piet R. Student commute time, university presence and academic achievement. *Regional Science and Urban Economics* 2015;52:129-40.
7. Vieira C, Vieira I, Raposo L. Distance and academic performance in higher education. *Spatial Economic Analysis* 2018;13(1):60-79.
8. Simpson DB, Burnett D. Commuters versus residents: The effects of living arrangement and student engagement on academic performance. *Journal of College Student Retention: Research, Theory & Practice* 2019;21(3):286-304.



# Anexo I. Encuesta.

¡Hola! Estamos realizando un estudio de investigación en docencia para la Escuela de Ayudantes de Farmacología II de Cátedra II y necesitamos tu participación. En esta investigación queremos explorar los factores que pueden influir en el rendimiento académico de los estudiantes de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (UBA).

Esta encuesta es ANÓNIMA, tiene 16 preguntas y sólo te tomará 4 minutos completarla. La información recolectada se utilizará únicamente para este estudio y sólo con fines de investigación en docencia. Los datos no serán utilizados con ningún otro objetivo ni distribuidos a terceros. Cuando hayamos analizado toda la información, podés conocer los resultados en la página de Facebook de Farmacología II de la Cátedra II del turno martes noche.

¡Agradecemos tu participación!

¿Está de acuerdo con participar en este estudio?

- Acepto participar de este estudio.  
 No acepto participar de este estudio.

Si es así, indicá con una cruz tu respuesta y completá con letra clara cuando sea necesario.

Si elegís no participar, solicitamos que al menos completes los puntos 1 y 2 para el registro demográfico de la población encuestada.

1. Edad:

- 22  23  24  25  26  27  28  29  30  Otro: \_\_\_\_\_

2. Género:

- Masculino  Femenino  Otr@: \_\_\_\_\_

3. Nacionalidad:

- Argentina  País de habla española  País de habla no española

4. Durante el Ciclo Biomédico, ¿tenías personas a cargo? (Hijos, padres, ancianos, etc.)

- Sí  No

5. Durante el Ciclo Biomédico, ¿con quién convivías? (podés marcar más de una opción)

- Vivía sol@  Pareja  Padres  Hermanos  Hijos  Otro: \_\_\_\_\_

6. ¿En qué año ingresaste al primer año de la Carrera de Medicina?

- 2008  2009  2010  2011  2012  2013  2014  2015  
 Otro: \_\_\_\_\_

7. ¿En cuántos años completaste el Ciclo Biomédico?

- Menos de 3 años  3 años  Más de 3 años

8. ¿Recursaste materias en el Ciclo Biomédico?:

- Sí  No

Si tu respuesta fue afirmativa, indicá el número de materias que recursaste:

- 1  2  3  4  5  6  7  8

¿Recursaste más de una vez una materia?

- Sí  No

9. Durante el Ciclo Biomédico, ¿vos trabajabas?

- Sí  No

Si la respuesta fue afirmativa, ¿durante cuántas horas semanales trabajabas?

- <10 hs/semana  10-20 hs/semana  20-30 hs/semana  ≥ 40 hs/semana

10. Durante el Ciclo Biomédico, ¿eras ayudante de alguna materia?

- Sí  No

11. Durante el Ciclo Biomédico, ¿hacías actividades extracurriculares? (deportes, música, otros)

- Sí  No

12. Durante el Ciclo Biomédico, ¿vivías en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA)?

- Sí  No

Si la respuesta fue afirmativa, por favor indicá el barrio donde vivías: \_\_\_\_\_

Si la respuesta fue negativa, por favor indicá la localidad donde vivías: \_\_\_\_\_

13. Durante el Ciclo Biomédico, ¿aproximadamente cuánto tiempo invertías en el traslado hacia la Facultad, contando desde el momento en que salías de tu casa hasta el que llegabas a la Facultad?  
(expresarlo en minutos)

- <15 minutos    15-30 minutos    30-60 minutos  
 60-90 minutos    90-120 minutos    >120 minutos-

14. Durante el Ciclo Biomédico, ¿en qué medio de transporte viajabas para ir a la Facultad?

- Tren    Colectivo    Subte    Auto  
 Moto    Bicicleta    Caminando   Otro: \_\_\_\_\_

15. Durante el Ciclo Biomédico, ¿podías leer/estudiar en el viaje de traslado hacia la Facultad?:

- Sí    No

16. Indicá con una cruz las notas que obtuviste en el o los exámenes finales de las siguientes materias. Si rendiste más de 4 veces el examen final, por favor escribí las notas de los mismos con letra clara y separado adecuadamente en el último casillero de cada materia.

Materias	Finales	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	No recuerdo
Anatomía	1° vez											
	2° vez											
	3° vez											
	4° vez											
	Más de 4 veces:											
Histología Y Embriología	1° vez											
	2° vez											
	3° vez											
	4° vez											
	Más de 4 veces:											
Fisiología	1° vez											
	2° vez											
	3° vez											
	4° vez											
	Más de 4 veces:											
Bioquímica	1° vez											
	2° vez											
	3° vez											
	4° vez											
	Más de 4 veces:											
Farmacología 1	1° vez											
	2° vez											
	3° vez											
	4° vez											
	Más de 4 veces:											
Patología 1	1° vez											
	2° vez											
	3° vez											
	4° vez											
	Más de 4 veces:											
Microbiología 1	1° vez											
	2° vez											
	3° vez											
	4° vez											
	Más de 4 veces:											
Inmunología	1° vez											
	2° vez											
	3° vez											
	4° vez											
	Más de 4 veces:											

## Anexo 2

---

Características de los estudiantes que completaron la cursada de Toxicología Cátedra I de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, detallado por comisión de cursada.

Comisión	1	2	3	4	5	6	Total
<b>Total de estudiantes</b>	81	77	85	81	87	79	<b>490</b>
<b>Estudiantes que abandonaron la materia</b>	20	22	20	15	30	27	<b>134</b>
<b>Estudiantes regulares</b>	61	55	65	66	57	52	<b>356</b>

# Evolución histórica de las teleconsultas y experiencia de implementación en el Hospital Británico de Buenos Aires

## Historical evolution of teleconsultations and implementation experience at the British Hospital of Buenos Aires

Débora Pellegrini<sup>1,2</sup>, Sofía Landi<sup>1</sup>, Gonzalo Rojo<sup>1,3</sup>, Claudia Tejedor<sup>4</sup>

### RESUMEN

La práctica de la medicina a distancia fue evolucionando a lo largo de la historia de la humanidad, apoyándose en las tecnologías de la información y comunicación. El presente artículo inicia con un recorrido histórico de esta modalidad de atención, siguiendo con la descripción del marco regulatorio y ético actual para la telemedicina en Argentina. Para finalizar, relatamos la experiencia de implementación del canal de atención por teleconsultas en el Hospital Británico de Buenos Aires, en el marco de la pandemia por Covid 19.

**Palabras clave:** telemedicina, e-salud, tecnologías de la información y comunicación.

### ABSTRACT

The practice of distance medicine has evolved throughout the history of humanity, relying on information and communication technologies. This article begins with a historical tour of this care modality, continuing with the description of the current regulatory and ethical framework for telemedicine in Argentina. Finally, we report the experience of implementing the teleconsultation service channel at the British Hospital in Buenos Aires, in the framework of the Covid 19 pandemic.

**Keywords:** telemedicine, e-health, information and communication technologies.

Fronteras en Medicina 2021;16(3):197-202. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/202103/0197-0202>

### INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud define a la telemedicina o teleconsulta como la atención a distancia de un profesional a un paciente utilizando las tecnologías de la información y la comunicación (TIC). La telesalud es un concepto más amplio, que abarca la educación en temas de salud, diagnóstico, tratamiento y sensibilización sobre diversas cuestiones de salud a través de las TIC. Por otra parte, e-salud o *e-health* hace referencia a las interacciones relacionadas con el cuidado de la salud de un usuario con la tecnología, como por ejem-

plo los *wearables* (dispositivos tecnológicos que gracias a su tamaño puede “vestirse” como un accesorio de indumentaria) o las aplicaciones relacionadas con hábitos saludables<sup>1</sup>.

A lo largo de la historia de la humanidad, a medida que las TIC se iban perfeccionando, se realizaron intentos para su incorporación a la práctica médica. Sin embargo, la aceptación de la telemedicina por parte de la comunidad se vio resistida por diferentes barreras que frenaron su adopción, presentando una fuerte aceleración a partir de la pandemia ocasionada por el Covid-19 en el año 2020.

En el presente artículo describimos la evolución histórica de las teleconsultas hasta la actualidad, señalamos el marco regulatorio y los aspectos éticos de la atención médica a distancia y relatamos la experiencia de implementación del servicio de teleconsultas en el Hospital Británico de Buenos Aires.

### PASADO Y PRESENTE

Los orígenes de la telemedicina se remontan a los primeros trazados electrocardiográficos realizados por Willem Einthoven (1860-1927) en 1906 quien reci-

1. Informática en Salud.
2. Servicio de Clínica Médica.
3. Servicio de Pediatría.
4. Directora de Tecnología, Procesos e Informática en Salud.

Correspondencia: Debora Pellegrini. Lavalleja 551, C1414DTK CABA, Argentina. Tel.: 15-61404071. [dpellegrini@hbritanico.com.ar](mailto:dpellegrini@hbritanico.com.ar)

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 20/07/2021 | Aceptado: 13/08/2021

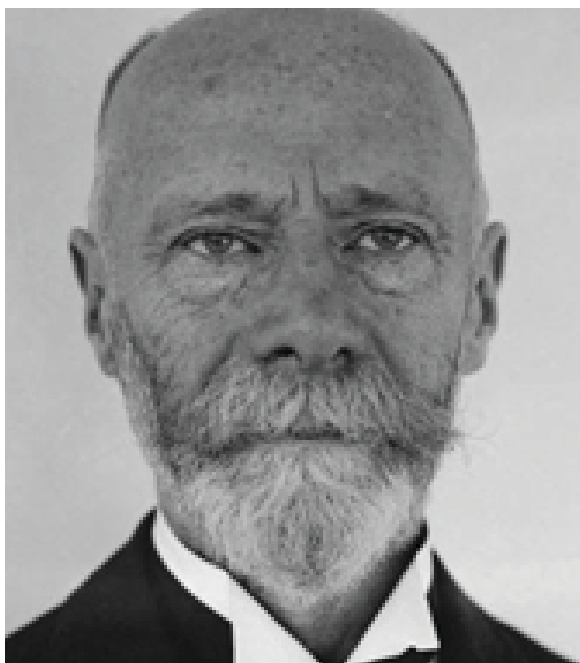


Figura 1. Willem Einthoven<sup>2</sup>.

bió por ello el premio Nobel de Medicina (Figura 1). El galvanómetro de cuerda, antecesor del electrocardiógrafo, era un aparato pesado y complejo de transportar. El científico se valió de cables telefónicos para transmitir los impulsos eléctricos originados en los corazones de los pacientes hospitalizados en el Hospital Académico de Leyden, a una milla de distancia de su laboratorio fisiológico<sup>2</sup>. Einthoven llamó a esta práctica “tecardiograma”<sup>3</sup>.

En 1925 Hugo Gernsback (1884-1967), radioaficionado, inventor y referente de la ciencia ficción, imaginó el “teledáctilo”, un instrumento futurista que permitiría al médico no solo ver y escuchar al paciente sino también palpar y sentir a distancia a través de comunicaciones radiales (Figura 2)<sup>4</sup>.

Con el desarrollo de las telecomunicaciones, comenzaron a surgir servicios de asistencia médica a través del telégrafo, teléfono o radio. Uno de los ejemplos más representativos fue el *Centro Internazionale Radio Médico* fundado en 1935 por Guido Guida y Guglielmo Marconi en Italia, que proporcionó asistencia a los navegantes que padecían necesidades médicas en altamar a lo largo de 17 años<sup>5</sup>.

En la década de 1950, el Dr. John K. Mackenzie llevó adelante más de 300 videoconferencias, demostrando la posibilidad de incorporar la televisión a la práctica médica y avanzando en la tele-educación de prácticas quirúrgicas<sup>5</sup>. En los años posteriores la telemedicina continuó su avance tanto en iniciativas univalentes, por ejemplo la desarrollada por el Instituto de Psiquiatría de la Universidad de Nebraska (1959), como en formas polivalentes, como la estación de telemedicina del Hospital General de Massachusetts en el aeropuerto de Logan, Boston (1968). Esta estación contaba con un



Figura 2. Ilustraciones del uso y funcionamiento del teledáctilo de Hugo Gernsback en *Science and Invention* (1925)<sup>4</sup>.

circuito cerrado de televisión a través del cual era posible realizar teleauscultación, telerradiología, teledermatología, telepsiquiatría y telemicroscopía<sup>5</sup>.

Las líneas telefónicas son canales tradicionalmente utilizados para brindar asesoramiento y seguimiento médico. Un ejemplo de esta aplicación son los números telefónicos de emergencias, como el 911 en algunos países<sup>6</sup>. En la década de 1980 se inventaron el teléfono celular y la internet. Con el correr de los años, ambas tecnologías se fueron perfeccionando, fusionándose en 1994 en los teléfonos inteligentes o *smartphones*. Paulatinamente estos dispositivos fueron aumentando su ubicuidad y se convirtieron en la herramienta preferida tanto para realizar interacciones sociales o laborales, como para adquirir productos o servicios. La medicina no fue ajena a esta tendencia. En este sentido, se describieron cinco factores clave para el desarrollo y difusión de la telemedicina<sup>7</sup>:

- La innovación tecnológica continua, tanto en aplicaciones como en *wearables* (sensores portátiles de monitoreo inalámbrico).
- El avance sostenido de las HCE (historias clínicas electrónicas) y de los sistemas de soporte para las decisiones clínicas (CDSS), con la posibilidad de integrar la información médica e incrementar la seguridad y eficiencia del acto médico.
- La necesidad de profesionales especializados en ciertas regiones desatendidas.
- Las iniciativas públicas y privadas para descentralizar la atención médica.
- El crecimiento del consumismo en el cuidado de la salud, con expectativas de la sociedad para facilitar el acceso virtual a servicios de salud de una manera similar a otros sectores de la economía<sup>7</sup>.

Los avances de la conectividad continuaron impulsando los programas de telemedicina trayendo beneficios para todos los actores del sistema de salud. Un ejemplo de estos son las redes de *telestroke*, que posibilitan un rápido asesoramiento de neurólogos en la valoración de los pacientes con accidentes cerebrovasculares isquémicos. Esta modalidad reduce los tiempos de evaluación al eliminar la necesidad de traslados en los casos identificados en sitios de atención que no cuentan con especialistas en forma permanente, incrementando la tasa de uso de trombolíticos<sup>8-10</sup>.

A nivel local, el servicio de telemedicina del Hospital de Pediatría Garrahan es un exponente de la modalidad de atención virtual desde 1997, gracias a su red de más de 250 oficinas de comunicación a distancia. A través de ellas se realizan teleseguimientos, telediagnósticos y teletratamientos, facilitando el acceso a la salud de los pacientes desde diferentes puntos del país<sup>11</sup>.

Según la Encuesta Nacional sobre Acceso y Uso de Tecnologías de la Información y la Comunicación (ENTIC) elaborada por el INDEC, en julio de 2015 había 45 millones de teléfonos celulares en Argentina, alrededor de 1.17 celulares por individuo<sup>12</sup>. La magnitud de la utilización de estos dispositivos para la interacción médico-paciente se vio reflejada en una encuesta realizada a pediatras en 2015. En ella, un 76.8% de los encuestados afirmó que respondía consultas médicas a través de medios electrónicos. El canal más elegido para estas interacciones fue la mensajería electrónica por *Whatsapp*, siguiendo en menor proporción el uso del *e-mail*, SMS (*short message service*, mensajería de texto) o redes sociales, como *Facebook* o *Twitter*<sup>13</sup>. La mensajería instantánea por *Whatsapp* tiene las ventajas de ser un medio simple, económico y efectivo de comunicación, que permite el intercambio de imágenes y documentos. Sin embargo, existen riesgos en la privacidad y confidencialidad, no está integrado a la HCE, no cuenta con consentimiento informado, puede resultar invasivo para los profesionales y no suele estar remunerado<sup>14-16</sup>. Estos inconvenientes se pueden evitar utilizando plataformas de teleconsulta o portales de paciente integrados a las HCE<sup>14</sup>.

La pandemia originada por el coronavirus SARS-CoV-2 marcó un antes y un después en la historia de las teleconsultas. La necesidad de establecer un canal de comunicación entre pacientes y médicos aceleró la disponibilidad e impulsó la adopción de la telemedicina por profesionales de todo el mundo. Este medio favorece la continuidad de los cuidados de los pacientes con factores de riesgo o indicación de aislamiento. Asimismo, la virtualidad reduce la exposición de los médicos y el uso de equipos de protección personal, a la vez que permite mantener las agendas de aquellos que deban cumplir aislamiento por ser contactos estrechos<sup>17</sup>.

Se espera que la telemedicina sea uno de los legados de la pandemia que continúe su curso una vez superada la misma. Los pacientes con patologías crónicas suelen requerir encuentros periódicos con el sistema de salud. A menudo los pacientes experimentan dificultades logísticas y costos asociados que impactan en la adherencia y afectan el cumplimiento de los planes de tratamiento. La telemedicina brinda la oportunidad de mantener y mejorar estos encuentros<sup>18</sup>.

## MARCO REGULATORIO Y ÉTICO

Con respecto a la normativa de nuestro país, la evolución jurídica es notablemente más lenta que el avan-

ce tecnológico. Si bien hasta 2018 Argentina carecía de un marco regulatorio específico, se debe considerar la aplicación por analogía a la medicina digital de los artículos 53, 55 (Derecho a la Imagen), 58 y 59 (Consentimiento Informado) del Código Civil y Comercial de la Nación; del artículo 153 del Código Penal (Violación de Comunicación Electrónica); de la Ley de Protección de Datos Personales, N° 25326 (sobre la seguridad y confidencialidad de los datos sensibles); de la Ley de Derechos de los Pacientes, Historia Clínica, N° 26529 y Decreto 1089/2012; y de la Ley N° 25506 (Firma Digital)<sup>14</sup>.

Recientemente se comenzó a redactar en nuestro país legislación específica. La Resolución 189/2018 del Ministerio de Salud y Desarrollo Social da inicio a la Estrategia Nacional de Salud Digital, en tanto que la Resolución 21/2019 aprueba el Plan Nacional de Telesalud para el fortalecimiento de las redes sanitarias y el mejoramiento del acceso a la salud pública. En el artículo 5° de esta última resolución se determina la conformación de un grupo asesor de expertos en telesalud. Este grupo asesor redactó en 2019 la “Primera recomendación para el uso de la telemedicina”<sup>19</sup>. Este documento contiene 22 recomendaciones y 3 sugerencias –según el grado de consenso de los expertos que la redactaron– dentro de 6 categorías: acceso a la atención, encuentro virtual, entorno e infraestructura, tecnologías y estándares, capacitación e investigación y remuneración.

Con el advenimiento de la pandemia de Covid-19, el Decreto 297/2020 del Poder Ejecutivo Nacional estableció el Aislamiento Social Preventivo y Obligatorio (ASPO), a partir del cual surgieron nuevas regulaciones con el objeto de fomentar el uso de plataformas de teleconsulta y habilitar las fotorrecetas y recetas electrónicas. En agosto de 2020, se aprobó la Ley de Receta Electrónica y Telesistencia en Salud N° 27553 que habilita la telesistencia para el ejercicio de la medicina. Dos meses después, el Senado dio media sanción al proyecto de ley de Telemedicina. Dicho proyecto se basa en los principios éticos de universalidad del acceso a los servicios de salud, accesibilidad a una medicina oportuna y de calidad, seguridad de los datos sensibles, eficiencia en el uso de los recursos disponibles, descentralización del sistema sanitario, confidencialidad en la relación médico-paciente y equidad. Asimismo, establece la figura de una autoridad de aplicación para la acreditación, registro, evaluación y habilitaciones de los sistemas de telesalud, así como la elaboración de estándares de resguardo de los datos sensibles.

Entre los aspectos éticos a considerar, la teleconsulta, como todo acto médico, requiere una relación de confianza y respeto mutuos entre el médico y el paciente. Adicionalmente, el proveedor de cuidados para la salud debe velar por la confidencialidad, privacidad e integridad de los datos del paciente, quien



Figura 3. Evolución mensual de las teleconsultas al 16 de mayo de 2021 (en celeste: año 2020; en rojo: año 2021).



Figura 4. Volumen de teleconsultas por mes. En el sector superior se muestra la cantidad de teleconsultas del año 2021 al 16 de mayo de 2021. En el sector inferior, la cantidad de teleconsultas del año 2020 (en gris: espontáneas; en turquesa: programadas).

debe estar informado apropiadamente sobre el funcionamiento, los riesgos y limitaciones de la modalidad virtual. Cabe mencionar que la teleconsulta es una modalidad de atención que complementa a la presencial, pero no la reemplaza. En los casos en los que el examen físico es indispensable o se necesita dar contención durante la comunicación de malas noticias, se sugiere que el médico recomiende una evaluación presencial<sup>20</sup>.

Por otro lado, para que la telemedicina promueva una accesibilidad universal a los servicios de salud se requiere contrarrestar la brecha digital provocada por la heterogeneidad en tres factores: el acceso a los recursos tecnológicos, la conectividad necesaria para lograr la comunicación y las habilidades para interactuar con la tecnología. Los dos primeros factores guardan relación con el nivel socioeconómico, en tanto que el último tiene mayor impacto en los grupos etarios más añosos<sup>21</sup>. Con la telemedicina surgieron nuevos interrogantes a nivel medicolegal, como la pertinencia de la atención a pacientes que se encuentran en jurisdicciones en las que el profesional no se encuentra matriculado, cómo se reparte la responsabilidad de los profesionales en la teleinterconsulta, y dónde se dirimen las demandas en casos de pacientes que residen en otros países<sup>22</sup>.

## TELECONSULTA EN EL HOSPITAL BRITÁNICO DE BUENOS AIRES

Como describimos en los párrafos precedentes, la pandemia por Covid-19 fue un acelerador para la transformación digital de las instituciones de salud, particularmente en el desarrollo y adopción de los servicios de teleconsultas en diferentes países<sup>17</sup>. En el marco de

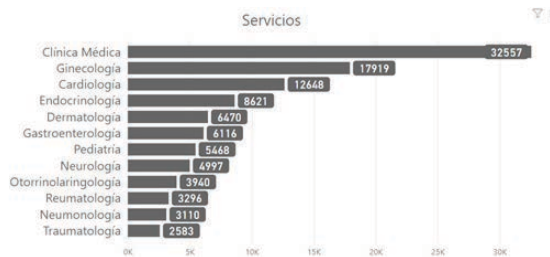
la situación generada por la pandemia y el ASPO, el Hospital Británico incorporó rápidamente una herramienta de teleconsulta que permitiera dar continuidad al cuidado de los pacientes, reduciendo su concurrencia al centro de salud.

El proyecto de Telemedicina se llevó adelante en cuatro fases: selección de la herramienta, customización, capacitación de los usuarios y salida en productivo (*go live*) y finalmente la fase de mejora incremental y continua<sup>23</sup>. Para la selección de la herramienta se tuvieron en consideración los lineamientos estratégicos de la institución, la tendencia hacia un hospital inteligente y la experiencia del médico y el paciente. Con el objetivo de lograr un servicio virtual integrado a los procesos de atención vigentes, con estándares de calidad semejantes a la modalidad presencial, se definió que los médicos que participarían en la atención por el nuevo canal serían los profesionales pertenecientes a las diversas especialidades del Hospital Británico. La estrategia tecnológica hacia un hospital inteligente nos impulsó a optar por una herramienta que brindara seguridad de los accesos y de los datos, que fuera integrable a nuestros sistemas y que permitiera escalabilidad y flexibilidad, es decir, con posibilidad de crecer o adaptarse a las necesidades cambiantes.

Con relación a la experiencia del médico y el paciente se buscó emular los pasos del proceso asistencial conocido en la presencialidad. Asimismo, se dio relevancia a la usabilidad, que hace referencia a la facilidad en la utilización del sistema por parte de los usuarios. De igual modo, se seleccionó una herramienta que posibilite el acceso tanto vía web como vía app y que contará con la capacidad de generar y enviar recetas electrónicas y órdenes clínicas.

En referencia al proceso de trabajo, tuvo como ejes el compromiso de todas las áreas y la conformación de equipos interdisciplinarios, trabajando en cercanía con los Jefes de Servicios Médicos. Para conseguir una rápida puesta en valor con una mejora incremental, se utilizaron metodologías ágiles de trabajo.

Tres semanas después de la declaración de la pandemia por la Organización Mundial de la Salud, se inició la atención de teleconsultas. El producto inicial consistía en un servicio de demanda espontánea de Pediatría y Clínica Médica para el Plan de Salud del Hospital Británico (PSHB) y particulares, con profesionales situados en computadoras del hospital y pacientes que, a



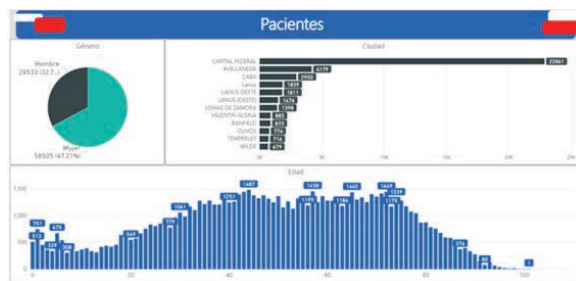
**Figura 5.** Volumen total de teleconsultas desagregado por especialidad hasta el 16 de mayo de 2021.

partir del llamado al *call center*, accedían desde un *link* enviado vía *mail* o SMS. Al finalizar la atención, el registro requería la integración manual del médico. Hacia fines de mayo de 2020 ya se contaba con la gama completa de especialidades que actualmente brindan atención. Cinco meses más tarde incorporamos la modalidad programada.

Actualmente se ofrece atención espontánea y programada en más de 40 especialidades para pacientes del PSHB, de otros financiadores y particulares. Los profesionales, que cuentan con acceso remoto con doble factor de autenticación, pueden confeccionar recetas electrónicas y el registro de la atención se encuentra integrado en forma automática.

La experiencia de teleconsultas realizadas en los 9 meses del 2020 puede resumirse en los siguientes datos:

- Promedio de teleconsultas por mes: 11542 (**Figura 3**).
- Promedio de teleconsultas por día (período de agosto a diciembre): 548.
- Proporción de teleconsultas programadas/teleconsultas espontáneas (mes de noviembre): 42%/58% (**Figura 4**).
- Especialidades con mayor volumen: Clínica Médica, Ginecología y Cardiología (**Figura 5**).
- Características de los pacientes: Hay mayor representación de mujeres que hombres, en el rango de



**Figura 6.** Sexo, edad y lugar de residencia de los pacientes que realizaron teleconsultas en el año 2020.

edad de 40-70 años, lo cual coincide con las especialidades con mayor demanda (**Figura 6**). La mitad de los pacientes pertenecen al PSHB.

- Promedio de atención: 8 minutos.
- Cantidad de usuarios de teleconsulta: 309 profesionales de salud.

## CONCLUSIONES

Desde que surgieron las primeras TIC, hubo diversos intentos de incorporarlas a la atención médica a distancia. La pandemia de Covid-19 aceleró la difusión y adopción de esta modalidad de atención en todo el mundo, derribando las barreras existentes hasta ese momento.

La telemedicina representa una vía alternativa para comunicarnos con los pacientes, que no reemplaza a las consultas presenciales.

En nuestro país, es necesario que la legislación específica continúe avanzando, así como políticas destinadas a reducir la brecha digital para mejorar el acceso a este canal de atención.

La experiencia del proyecto de Teleconsultas del Hospital Británico de Buenos Aires demuestra la aceptación de este canal de atención por médicos y pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Panamericana de la Salud. eSalud OPS. Washington DC. 16 de enero de 2021. Disponible en: [https://www.paho.org/ict4health/index.php?option=com\\_content&view=article&id=9674;projects&Itemid=309&lang=es](https://www.paho.org/ict4health/index.php?option=com_content&view=article&id=9674;projects&Itemid=309&lang=es) (Consultado el 28 de diciembre de 2020).
2. Fye WB. A History of the Origin, Evolution, and Impact of Electrocardiography. *Am J Heart* 1994;73(13):937-49.
3. Einthoven W. Le telecardiogramme. *Archives Internationales Physiologie* 1906;2(4):132-64.
4. Bhimaraj A. Remote Monitoring of Heart Failure Patients. *Methodist Debakey Cardiovasc J* 2013;9(1):26-31.
5. Dumansky Y. Atlas of the telemedicine history. Donetsk: Yu. V. Dumansky, A. V. Valdzymysky, V. M. Lobas, F. Lievens; 2013. Disponible en: [https://www.isfteh.org/files/media/Atlas\\_of\\_Telemedicine\\_History.pdf](https://www.isfteh.org/files/media/Atlas_of_Telemedicine_History.pdf) (Consultado el 01 de enero de 2021).
6. Institute of Medicine. Committee on Evaluating Clinical Applications of Telemedicine. *Telemedicine. A Guide to Assessing Telecommunications in Health Care*. Washington: Field MJ; 1996.
7. Tuckson RV, Edmunds M, Hodgkins ML. Telehealth. *N Engl J Med* 2017;377;16:1585-92.
8. Amorim E, Shih MM, Koehler SA, et al. Impact of telemedicine implementation in thrombolytic use for acute ischemic stroke: the University of Pittsburgh Medical Center telestroke network experience. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22(4):527-31.
9. Mazighi M, Meseguer E, Labreuche J, et al. TRUST-tPA trial: Telemedicine for remote collaboration with urgentists for stroke-tPA treatment. *J Telemed Telecare* 2017;23(1):174-80.
10. Barlinn J, Gerber J, Barlinn K, et al. Acute endovascular treatment delivery to ischemic stroke patients transferred within a telestroke network: a retrospective observational study. *Int J Stroke* 2017;12(5):502-9.



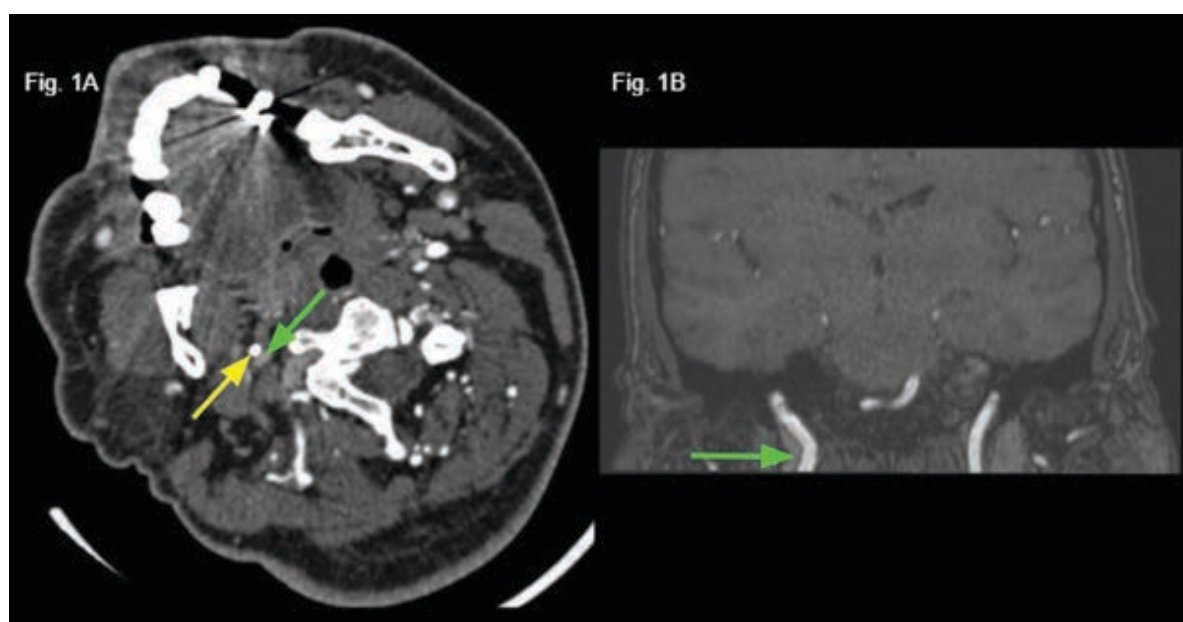
11. Hospital de Pediatría Garrahan. Telemedicina – Garrahan. Buenos Aires. 5 de enero de 2021. Disponible en: <https://www.garrahan.gov.ar/telemedicina> (Consultado el 02 de enero de 2021).
12. INDEC. Encuesta Nacional sobre Acceso y Uso de Tecnologías de la Información y la Comunicación (ENTIC). Buenos Aires: Ministerio de Economía y Finanzas Públicas; 2015. 11 de enero de 2021. Disponible en: [https://www.indec.gob.ar/uploads/informesdeprensa/entic\\_10\\_15.pdf](https://www.indec.gob.ar/uploads/informesdeprensa/entic_10_15.pdf) (Consultado el 02 de enero de 2021).
13. Goldfarb G, Nasanovsky J, Krynski L, Ciancaglini A, García Bournissen F. Uso de tecnologías de la información y comunicación por pediatras argentinos. *Arch Argent Pediatr* 2019;117Supl 6:S264-76.
14. Krynski L, Goldfarb G, Maglio I. La comunicación con los pacientes mediada por tecnología: Whatsapp, e-mail, portales. El desafío del pediatra en la era digital. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e554-e559.
15. Semeniuk GB. Medicina en la era del Whatsapp. *Medicina (B Aires)* 2019;79(5):407-8.
16. Young P, Finn BC, Bruetman JE. La medicina de la inmediatez. *Medicina (B Aires)* 2017; 77: 347.
17. Keesara S, Jonas A, Schulman K. Covid-19 and Health Care's Digital Revolution. *N Engl J Med* 2020;382(23):e82.
18. Temesgen ZM, DeSimone DC, Mahmood M, et al. Health Care After the COVID-19 Pandemic and the Influence of Telemedicine. *Mayo Clin Proc* 2020(95):S66-S68.
19. Grupo Asesor. Primera recomendación para el uso de la Telemedicina. Buenos Aires. 16 de enero de 2021. Disponible en: [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anexo\\_1\\_recomendacion\\_uso\\_de\\_telemedicina\\_-\\_grupo\\_asesor\\_1.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anexo_1_recomendacion_uso_de_telemedicina_-_grupo_asesor_1.pdf) (Consultado el 04 de enero de 2021).
20. Asociación Médica Mundial. Declaración de la AMM sobre la ética de la telemedicina. Francia. 16 de enero de 2021. Disponible en: <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-la-amm-sobre-la-etica-de-la-telemedicina/> (Consultado el 04 de enero de 2021).
21. Pellegrini Filho A. Inequidades de acceso a la información e inequidades en salud. *Rev Panam Salud Publica* 2002;11(5-6):409-12.
22. Vitolo F. Noble Compañía de Seguros. Telemedicina. Nuevas tecnologías, nuevos riesgos. Argentina. 27 de enero de 2021. Disponible en: [http://www.nobleseguros.com/ARTICULOS\\_NOBLE/66.pdf](http://www.nobleseguros.com/ARTICULOS_NOBLE/66.pdf) (Consultado el 04 de enero de 2021).
23. Cerutti R. Teleconsulta y Telemedicina: Aliados indispensables en la pandemia de Covid-19. *Revista Cisolud* 2020;38: 6-14. Disponible en: [https://issuu.com/cisolud/docs/cisolud\\_sep\\_20](https://issuu.com/cisolud/docs/cisolud_sep_20) (Consultado el 05 de enero de 2021).

# Síndrome de Eagle: ¡ANATODATO! Cuando el conocimiento anatómico contribuye al diagnóstico

## Eagle Syndrome: ANATOTIP! When anatomical knowledge contributes to the diagnosis

Martín Gómez Lastra<sup>1</sup>, Martín Ferraro<sup>1</sup>, Luis Miquelini<sup>1,2</sup>, Adriana García<sup>1</sup>

Frnteras en Medicina 2021;16(3):203-204. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/202103/0203-0204>



**Figura 1.** Paciente con foco neurológico izquierdo de algunas horas de evolución. A) Angio-TC dinámica de vasos de cuello. Imagen en rotación e inclinación lateral derecha que evidencia una compresión de la arteria carótida interna (flecha verde) ipsilateral entre la apófisis estiloides (flecha amarilla) y el espacio perivertebral correspondientes, con leve reducción de su calibre. B) Corte coronal en secuencia TOF. Se observa una imagen semilunar hiperintensa que rodea el segmento cervical (CI) de la arteria carótida interna derecha (flecha verde).

1. Servicio de Diagnóstico por Imágenes.  
2. Servicio de Neurología.  
Hospital Británico de Buenos Aires.

Correspondencia: Adriana García. Diagnóstico por Imágenes, 1° piso. Hospital Británico. Perdriel 74, C1280AEB CABA. Argentina;  
Tel: +5411-43096400 Int.: 277. [agarcia@hbritanico.com.ar](mailto:agarcia@hbritanico.com.ar)

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 16/08/2021 | Aceptado: 31/08/2021

¿Sabías que... el síndrome de Eagle es un conjunto de signos y síntomas causados por la compresión de estructuras pertenecientes al espacio retroestileo (espacio carotídeo), consecuente a una calcificación del ligamento estilohioideo o la elongación del proceso estiloideo? Generalmente esta compresión puede ser vascular y/o nerviosa, causando disecciones vasculares, trismus, odinofagia, sensación de cuerpo extraño, etc.<sup>1-4</sup> El conocimiento anatómico asociado a la clínica del paciente resulta una herramienta fundamental para tener en cuenta este diagnóstico.



**Figura 2.** Paciente con foco neurológico izquierdo de algunas horas de evolución. Reconstrucción 3D de las arterias del cuello y su relación con la apófisis estiloides. A) Vista anteroinferior, previa delección de la mandíbula. ACC: arteria carótida común; ACE: arteria carótida interna; ACI: arteria carótida externa; AV: arteria vertebral; AE: apófisis estiloides (flechas amarillas). B) TC en ventana ósea con técnica MIP, donde se constata la longitud de ambas apófisis estiloides (flechas amarillas): 47.1 mm la derecha y 44.27 mm la izquierda.

El espacio laterofaríngeo está limitado hacia medial por la pared lateral de la faringe; hacia lateral por la rama ascendente de la mandíbula con los músculos pterigoideo interno, masetero, esternocleidomastoideo y la hoja superficial de la fascia cervical profunda; hacia superior la porción petrotimpánica del hueso temporal; y hacia inferior un plano horizontal tangencial al borde inferior de la mandíbula. El diafragma estiloides lo divide en los espacios preestiloideo (espacio parafaríngeo) y retroestiloideo (espacio carotídeo)<sup>5-7</sup>.

¿Su contenido? El espacio preestiloideo contiene a la glándula parótida (lóbulo profundo), la vena yugular externa, la vena maxilar y a los nervios facial, lingual, auriculotemporal, dentario inferior y cuerda del tímpano. El espacio retroestiloideo contiene a las arterias carótida interna y externa, faríngea ascendente y occipital, la vena yugular interna, los nervios craneales IX, X, XI y XII, el ganglio simpático cervical y los nodos linfáticos yugulodigástricos, laterales y anteriores<sup>8,9</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Badawi RA, Birns J, Ramsey DJ, Kalra L. Hiccups and bilateral carotid artery dissection. *J R Soc Med* 2004;97(7):331-2.
2. Chase DC, Zarmen A, Bigelow WC, McCoy JM. Eagle's syndrome: a comparison of intraoral versus extraoral surgical approaches. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;62(6):625-9.
3. Fisher CM. The headache and pain of spontaneous carotid dissection. *Headache* 1982;22(2):60-5.
4. Kawasaki M, Hatashima S, Matsuda T. Non-surgical therapy for bilateral glossopharyngeal neuralgia caused by Eagle's syndrome, diagnosed by three-dimensional computed tomography: a case report. *J Anesth* 2012;26(6):918-21.
5. Khandelwal S, Hada YS, Harsh A. Eagle's syndrome - A case report and review of the literature. *Saudi Dent J* 2011;23(4):211-5.
6. Saccomanno S, Greco F, De Corso E, Lucidi D, Deli R, D'Addona A, et al. Eagle's Syndrome, from clinical presentation to diagnosis and surgical treatment: a case report. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2018;38(2):166-9.
7. Silbert PL, Mokri B, Schievink WI. Headache and neck pain in spontaneous internal carotid and vertebral artery dissections. *Neurology* 1995;45(8):1517-22.
8. Sveinsson O, Kostulas N, Herrman L. Internal carotid dissection caused by an elongated styloid process (Eagle syndrome). *BMJ Case Rep* 2013;2013:bcr2013009878.
9. Todo T, Alexander M, Stokol C, Lyden P, Braunstein G, Gewertz B. Eagle syndrome revisited: cerebrovascular complications. *Ann Vasc Surg* 2012;26(5):729.e1-5.

# Guías de *screening* y valoración nutricional de pacientes internados en sala general

## Guidelines for nutritional screening and diagnose in general room patients

Sebastián P. Chapela<sup>1,2</sup>, María J. Reberendo<sup>1</sup>

Fronteras en Medicina 2021;16(3):205-209. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/202103/0205-0209>

### GENERALIDADES

La desnutrición hospitalaria es una patología muy frecuente que ha sido descrita en 1974 en el artículo “Un esqueleto en el placard”<sup>1,2</sup>. Distintos estudios han evidenciado que la incidencia al ingreso puede llegar al 50% y a las 2 semanas de internación puede llegar al 80%. Las consecuencias de esta patología van desde aumento de incidencia de escaras, complicaciones posquirúrgicas como dehiscencia de anastomosis e infecciones intrahospitalarias, hasta el aumento del tiempo de internación y de mortalidad hospitalaria. Debido a estos efectos adversos en los pacientes, todo lo anteriormente descrito genera un aumento de costos en el sistema de salud.

El objetivo del soporte nutricional es disminuir la incidencia de desnutrición hospitalaria y por ende sus complicaciones. Para esto cuenta con distintas herramien-

tas destinadas al *screening* o tamizaje de los pacientes en riesgo de desnutrición y herramientas para la valoración nutricional. La sistemática de trabajo de los equipos de soporte nutricional consiste en el tamizaje con herramientas que tienen alta sensibilidad en la detección de los pacientes en riesgo nutricional y son rápidas y fáciles de utilizar. Una vez detectados los pacientes en riesgo, se los evaluará nutricionalmente mediante examen físico, interrogatorio, y distintas herramientas que pueden consistir en cuestionarios estructurados, métodos de imágenes y métodos dinámicos de valoración de fuerza muscular. En la **Figura 1** se esquematiza la dinámica de trabajo del equipo de soporte nutricional.

En la actual revisión se repasan las distintas herramientas estructuradas para el *screening* y valoración nutricional para utilizar en pacientes internados en sala general.

**Tabla 1.** GLIM segunda etapa: criterios fenotípicos y etiológicos de desnutrición.

Criterios fenotípicos			Criterios etiológicos	
Pérdida de peso	BMI	Masa muscular	Disminución de ingesta o absorción de comida	Inflamación
>5% en los últimos 6 meses	<22 en pacientes mayores de 70 años	Reducida medida por una herramienta validada	Menor de 50% de la ingesta en más de una semana o algún trastorno gastrointestinal que disminuya la absorción	Enfermedad aguda o enfermedad o padecimiento crónico
>10% en más de 6 meses	<20 en menores de 70 años			

Equipo de Soporte Nutricional del Hospital Británico de Buenos Aires.  
Universidad de Buenos Aires, Facultad de Medicina, Departamento de Bioquímica Humana.

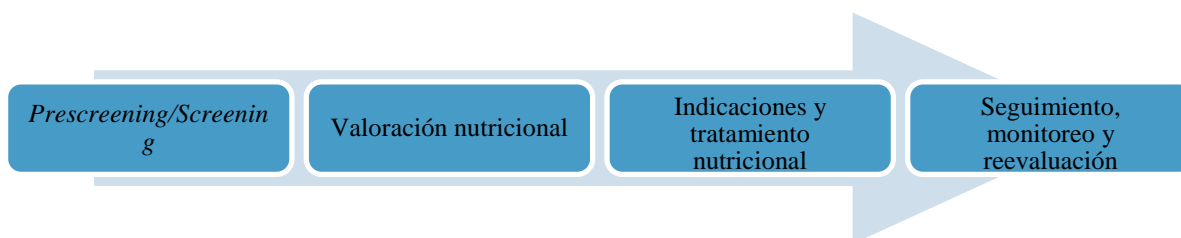
Correspondencia: Sebastián Pablo Chapela. Equipo de Soporte Nutricional. Hospital Británico de Buenos Aires. Perdriel 74. C1280AEB CABA, Argentina. Tel.: +5411-43096400. [spchapela@hotmail.com](mailto:spchapela@hotmail.com)

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

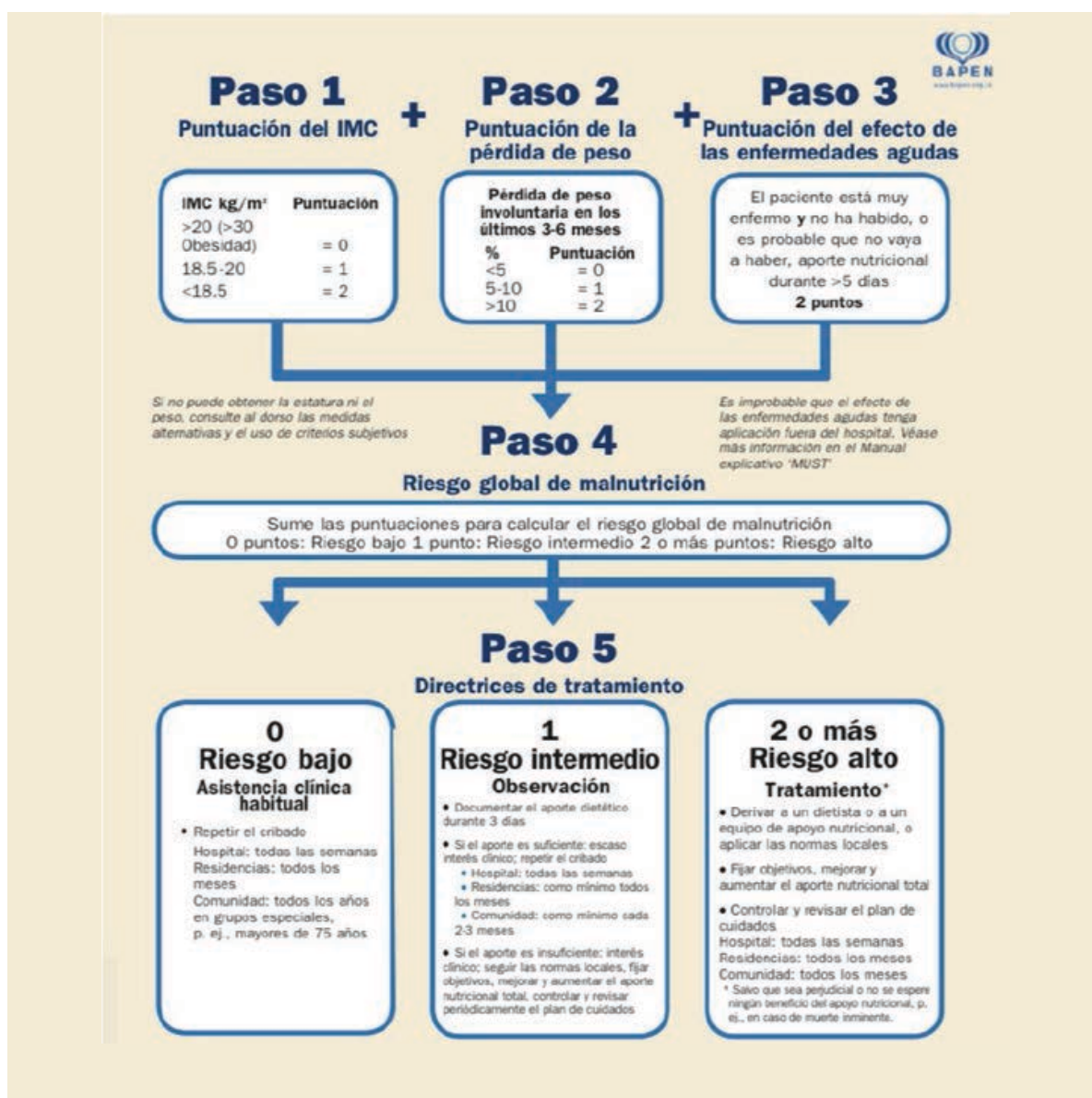
Recibido: 11/07/2021 | Aceptado: 05/08/2021

**Tabla 2.** GLIM tercera etapa: puntos de corte para categorizar los grados de desnutrición.

	Pérdida de peso (%)	Índice de masa corporal	Masa muscular
Estadio 1: malnutrición moderada; requiere al menos un criterio fenotípico	5-10% en 6 meses, 10-20% en más de 6 meses	<20 menor de 70 años; <22 mayor de 70 años	Pérdida leve a moderada medida en una herramienta validada
Estadio 2: malnutrición severa; requiere al menos un criterio fenotípico	>10% en 6 meses, >20% en más de 6 meses	<18.5 menor de 70 años; <20 mayor de 70 años	Pérdida severa medida en una herramienta validada



**Figura 1.** Forma de trabajo del equipo de soporte nutricional.



**Figura 2.** MUST screening tool.

	Sí	No
IMC < 20,5		
¿El paciente ha perdido peso en los últimos 3 meses?		
¿El paciente ha reducido su ingesta en la dieta en la última semana?		
¿Es un paciente grave?		

Estado nutricional		Severidad de la enfermedad	
Normal 0 puntos	Estado nutricional normal	Normal 0 puntos	Requerimientos nutricionales normales
Leve 1 punto	Pérdida de peso mayor al 5% en 3 meses o ingesta energética del 50-75% en la última semana.	Leve 1 punto	Pacientes con fractura de cadera, pacientes crónicos con complicaciones agudas, pacientes en hemodiálisis, pacientes oncológicos, diabéticos, etc.
Moderado 2 puntos	Pérdida de peso mayor al 5% en 2 meses o IMC entre 18,5 y 20,5, más deterioro del estado general o una ingesta energética del 25-60% en la última semana.	Moderado 2 puntos	Cirugía mayor abdominal, pacientes con neumonía severa, neoplasias hematológicas.
Severo 3 puntos	Pérdida de peso mayor al 5% en 1 mes (más del 15% en 3 meses) o IMC menor de 18,5, más deterioro del estado general o una ingesta energética del 0-25% en la última semana.	Severo 3 puntos	Pacientes con traumatismo de cabeza, pacientes críticos en UCI, pacientes trasplantados, etc.
<b>Score:</b>		<b>Score:</b>	<b>= Total Score</b>

EDAD: si el paciente es mayor de 70 años, debe agregarse 1 punto al score total.
SCORE: mayor o igual a 3, el paciente se encuentra bajo riesgo nutricional, por lo que debe iniciarse lo antes posible la terapia nutricional.
SCORE: menor de 3, el paciente debe ser evaluado semanalmente; si se sabe que el paciente debe someterse a una situación de riesgo, la terapia nutricional debe ser considerada lo antes posible.

Figura 3. Herramienta NRS-2002.

## HERRAMIENTAS: SCREENING NUTRICIONAL

Estas herramientas son simples de usar. Las pueden usar médicos, enfermeros y licenciados en nutrición. Si alguna de estas herramientas resulta positiva, el paciente debería ser valorado nutricionalmente, su situación clínica, y los planes de tratamiento de la patología de base, así como su ingesta. A partir de esto se debería tomar una conducta nutricional.

### MUST

Esta herramienta fue desarrollada para pacientes en la comunidad, pero su uso se extendió al ámbito hospitalario<sup>3</sup>. Es una herramienta simple y, como opción interesante, presenta las distintas conductas a tomar según

el resultado (Figura 2). Las variables a preguntar son: peso y altura (con los cuales se calcula el índice de masa corporal), pérdida de peso no planeada en los últimos 6 meses y si el paciente está enfermo de manera aguda o es propenso a disminuir la ingesta.

### NRS-2002

El NRS-2002 es otra herramienta utilizada para el *screening* nutricional (Figura 3). Su desarrollo fue para uso exclusivamente en pacientes internados<sup>3-7</sup>.

Consta de 2 etapas, una de *pre-screening* en la cual se evalúan 4 componentes: el índice de masa corporal, la ingesta en la última semana, si tuvo pérdida de peso y si el paciente está críticamente enfermo. Siendo positivo cualquiera de estos 4 componentes se pasa a una segunda etapa donde se evalúa ingesta dietética de una ma-

A. Historia clínica	
1. Peso corporal	
Pérdida en los últimos 6 meses: Total: _____ Porcentaje: _____%	
Variaciones en las últimas dos semanas:	
<input type="checkbox"/> Aumento <input type="checkbox"/> Sin cambio <input type="checkbox"/> El Disminución	
2. Cambios en el aporte dietético	
NO	
Sí Duración _____ semanas. Tipo:	
<input type="checkbox"/> Dieta oral sólida insuficiente <input type="checkbox"/> Dieta oral líquida hipocalórica <input type="checkbox"/> Dieta oral líquida exclusivamente <input type="checkbox"/> Ayuno completo	
3. Síntomas gastrointestinales de duración superior a 2 semanas	
<input type="checkbox"/> Ninguno <input type="checkbox"/> Náuseas <input type="checkbox"/> Vómitos <input type="checkbox"/> Diarrea <input type="checkbox"/> Disfagia <input type="checkbox"/> Dolor abdominal <input type="checkbox"/> Anorexia	
4. Capacidad funcional	
<input type="checkbox"/> Completa <input type="checkbox"/> Disfunción Duración _____ semanas. Tipo:	
<input type="checkbox"/> Trabajo limitado <input type="checkbox"/> Ambulante <input type="checkbox"/> Encamado	
5. Enfermedad y su relación con los requerimientos nutricionales	
Demandas metabólicas (estrés):	
Diagnóstico primario	
<input type="checkbox"/> No estrés <input type="checkbox"/> Estrés bajo <input type="checkbox"/> Estrés moderado <input type="checkbox"/> Estrés alto	
B. Examen físico	
(Para cada opción especificar: 0 = normal; 1+ = leve; 2+ = moderado; 3+ = severo)	
Pérdida de grasa subcutánea (tríceps, tórax): _____	
Edemas maleolares: _____	
Ascitis: _____	
Pérdida de masa corporal (cuádriceps, deltoides): _____	
Edemas sacros: _____	
C. Estimación de la VSG (seleccionar una opción)	
A = Bien nutrido	
B = Riesgo o sospecha de desnutrición	
C = Desnutrición severa	

Figura 4. Valoración subjetiva global.

nera simple y pérdida de peso, como resultado se puntúa de 1 a 3 de acuerdo con la severidad. El otro componente que se evalúa es la severidad de la enfermedad de base, también puntuando de acuerdo con la severidad de 1 a 3. Finalmente, si los pacientes son mayores de 70 años se le adiciona 1 punto. Como punto de corte para diagnosticar al paciente en riesgo nutricional se toma 3 puntos en la suma de todos los componentes.

## HERRAMIENTAS DE VALORACIÓN NUTRICIONAL

Estas herramientas son un poco más complejas que las anteriores, ya que requieren otro tipo de evaluación. Como se verá, ambas evalúan aspectos del examen físico

y de la enfermedad de base. Si bien la información requerida en ambas herramientas es similar, el *Global Initiative for Malnutrition* (GLIM) requiere la valoración muscular por un método validado. Esta herramienta es más moderna que la valoración subjetiva global, y cuando esta última fue desarrollada no existían métodos de valoración muscular tan accesibles, rápidos y confiables como los que contamos hoy en día.

### Valoración subjetiva global

La valoración subjetiva global (VSG) fue desarrollada por Deski et al.<sup>8-10</sup> Es una herramienta que valora a los pacientes y se llega al diagnóstico de paciente normonutrido, con desnutrición moderada o desnutrición severa. Tiene buena correlación interoperador a pesar de ser “subjetiva”<sup>11,12</sup>.

Esta herramienta consta de 2 partes (**Figura 4**): una primera parte donde se obtienen datos del interrogatorio como pérdida de peso, disminución de ingesta, síntomas digestivos, grado de actividad y severidad de la enfermedad; y una segunda parte donde se evalúan elementos del examen físico. Estos elementos son: la presencia de edemas y la pérdida de masa muscular en sitios específicos.

## GLIM

El GLIM es la última herramienta desarrollada para evaluar el estado nutricional<sup>13</sup>. Para el desarrollo se reunieron distintos referentes de las distintas sociedades de soporte nutricional del mundo (FELAMPE, ASPEN, ESPEN, PENSA) y evaluaron las distintas herramientas de *screening* y valoración nutricional<sup>13</sup>. Observaron que hay muchos parámetros evaluados en común entre las distintas herramientas y a partir de estos desarrollaron el GLIM (**Tablas 1 y 2**).

Esta herramienta consta de 3 etapas. En la primera hay que evaluar el riesgo nutricional del paciente con la herramienta elegida en cada institución. En la segunda etapa se evalúan criterios “fenotípicos” de pacientes desnutridos (pérdida de peso, índice de masa corporal y

pérdida de masa muscular con una herramienta validada) y criterios “etiológicos” de la desnutrición, es decir posibles agentes causales (disminución de la ingesta o absorción e inflamación sistémica). En esta etapa se realiza el diagnóstico de desnutrición, evaluándose si el paciente tiene al menos un criterio fenotípico o etiológico. Finalmente, en la última etapa se evalúa la severidad de la desnutrición. Esta se divide en desnutrición moderada o severa de acuerdo con distintos parámetros de severidad de los criterios fenotípicos.

Para concluir, las herramientas de *screening* son herramientas simples al alcance de todos y su uso alerta sobre pacientes en riesgo de desnutrición. Debido al impacto negativo de la desnutrición en los pacientes internados, el uso de estas herramientas debería extenderse a todo el personal de enfermería y médico del hospital para estar alerta de esta situación. Si estas herramientas señalan a algún paciente en riesgo nutricional, se debería tomar una conducta como la valoración nutricional, para lo cual hay herramientas estructuradas, algunas de las cuales fueron descritas en este artículo. Estos pacientes deberían ser evaluados por personal idóneo, capaz de no solo evaluar el estado nutricional sino todo el contexto del paciente y tomar una conducta.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Marshall S. Why Is the Skeleton Still in the Hospital Closet? A Look at the Complex Aetiology of Protein-Energy Malnutrition and Its Implications for the Nutrition Care Team. *J Nutr Health Aging* 2018;22(1):26-9.
2. Souza TT, Sturion CJ, Faintuch J. Is the skeleton still in the hospital closet? A review of hospital malnutrition emphasizing health economic aspects. *Clin Nutr* 2015;34(6):1088-92.
3. Canales C, Elsayes A, Yeh DD, et al. Nutrition Risk in Critically Ill Versus the Nutritional Risk Screening 2002: Are They Comparable for Assessing Risk of Malnutrition in Critically Ill Patients? *J Parenter Enteral Nutr* 2019;43(1):81-7.
4. Zhang H, Wang Y, Jiang ZM, et al. Impact of nutrition support on clinical outcome and cost-effectiveness analysis in patients at nutritional risk: A prospective cohort study with propensity score matching. *Nutrition* 2017;37:53-9.
5. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *J Parenter Enteral Nutr* 2016;40(2):159-211.
6. Schiesser M, Müller S, Kirchhoff P, Breitenstein S, Schäfer M, Clavien PA. Assessment of a novel screening score for nutritional risk in predicting complications in gastro-intestinal surgery. *Clin Nutr* 2008;41(27):565-70.
7. Ingadottir AR, Beck AM, Baldwin C, et al. Two components of the new ESPEN diagnostic criteria for malnutrition are independent predictors of lung function in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Clin Nutr* 2018;37(4):1323-31.
8. Coltman A, Peterson S, Roehl K, Roosevelt H, Sowa D. Use of 3 tools to assess nutrition risk in the intensive care unit. *J Parenter Enteral Nutr* 2015;39(1):28-33.
9. Kirkpatrick P. Diagnostic test accuracy of nutritional tools used to identify undernutrition in patients with colorectal cancer: a systematic review. *JBI Database System Rev Implement Rep* 2015;13(4):141-87.
10. Håkonsen SJ, Bath-hextall F, Kirkpatrick P. Diagnostic test accuracy of nutritional tools used to identify undernutrition in patients with colorectal cancer: a systematic review Executive summary. *JBI Database Syst Implement Reports* 2015;13(4):141-87.
11. Detsky AS, Baker JP, Mendelson RA, et al. Evaluating the Accuracy of Nutritional Assessment Techniques Applied to Hospitalized Patients: Methodology and Comparisons. *J Parenter Enteral Nutr* 1984;8(2):153-9.
12. Gupta D, Vashi PG, Lammersfeld CA, Braun DP. Role of nutritional status in predicting the length of stay in cancer: A systematic review of the epidemiological literature. *Ann Nutr Metab* 2011;59:96-106.
13. Jensen GL, Cederholm T, Correia MITD, et al. GLIM Criteria for the Diagnosis of Malnutrition: A Consensus Report from the Global Clinical. *J Parenter Enteral Nutr* 2019;43(1):32-40.



# Síndrome de hipotensión intracraneal post punción lumbar

## Post lumbar puncture intracranial hypotension syndrome

Natalia D. Llobera<sup>1</sup>, Karen R. Ramírez Yapura<sup>1</sup>, Carlos A. Peña Puentes<sup>1</sup>, Julio E. Bruetman<sup>1</sup>, Ingrid Klass<sup>2</sup>, Pablo Young<sup>1</sup>

### RESUMEN

El síndrome de hipotensión de líquido cefalorraquídeo (LCR) es una afección secundaria a disminución del volumen de LCR. Puede ser espontáneo o secundario a un traumatismo o a un procedimiento médico en donde se produzca una perforación de la duramadre, resultando así en una fuga de LCR. La cefalea post punción dural es una ocurrencia común y genera una morbilidad considerable. Presentamos un caso clínico de un paciente con hipotensión intracraneal secundaria a punción lumbar revisando las novedades a la fecha.

**Palabras clave:** hipotensión, intracraneal, cefalea, LCR, punción lumbar.

### ABSTRACT

Intracranial CSF hypotension syndrome is a condition secondary to decreased CSF volume. It can occur spontaneously or be secondary to trauma or to a medical procedure where a perforation of the duramater occurs, thus resulting in a CSF leak. Post-lumbar puncture headache is a common occurrence and carries considerable morbidity. We present in the following article a clinical case of a patient with intracranial hypotension secondary to lumbar puncture.

**Keywords:** hypotension, intracranial, headache, cerebrospinal fluid, lumbar puncture.

Fronteras en Medicina 2021;16(3):210-213. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/202103/0210-0213>

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de hipotensión de LCR intracraneal es una afección secundaria a disminución del volumen de LCR. Puede ser espontáneo o secundario a un traumatismo o a un procedimiento médico en donde se produzca una perforación de la duramadre resultando así en una fuga de LCR.

El Dr. August Karl Gustav Bier (1861-1949) (**Figura 1**), pionero en anestesia espinal, alrededor de 1899 en Kiel experimentó en conjunto con su asistente Dr. August Hildebrandt (1864-1954) cefalea con una duración de 9 y 4 días respectivamente, posterior a anestesia espinal<sup>1,2</sup>.

### CASO CLÍNICO

Varón de 31 años de edad con antecedentes de leucemia linfoblástica aguda de precursores B común, diag-

nosticado en enero del 2021. Realizó tratamiento de inducción según protocolo pediátrico de alto riesgo de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica, programa para el estudio de la terapéutica en hemopatía maligna (SEHOP PETHEMA) con prednisona, vincristina, daunorrubicina L asperginasa y quimioterapia intratecal, el cual fue suspendido por hepatotoxicidad y refractariedad.

Ingresó derivado a nuestra institución para reevaluación de enfermedad de base y tratamiento de rescate como puente a trasplante de médula ósea.

Al ingreso inició tratamiento con esquema fludarabina, citarabina, filgastrim e idarrubicina (FLAG-IDA), se realizó punción lumbar (PL) para quimioterapia intratecal. Evolucionó 24 horas postpunción con cefalea intensa, frontooccipital, que aumentó con la bipedes-

1. Servicio de Clínica Médica.
2. Servicio de Diagnóstico de Imágenes. Hospital Británico de Buenos Aires

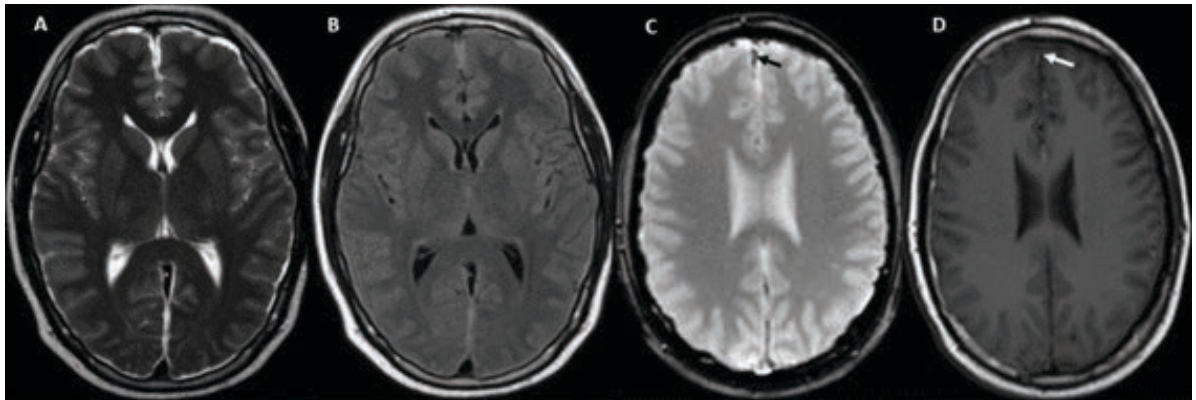
Correspondencia: Pablo Young. Servicio de Clínica Médica. Hospital Británico de Buenos Aires, Perdriel 74, C1280AEB CABA. Argentina. Fax (54-11) 43043393. [pabloyoung2003@yahoo.com.ar](mailto:pabloyoung2003@yahoo.com.ar)

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

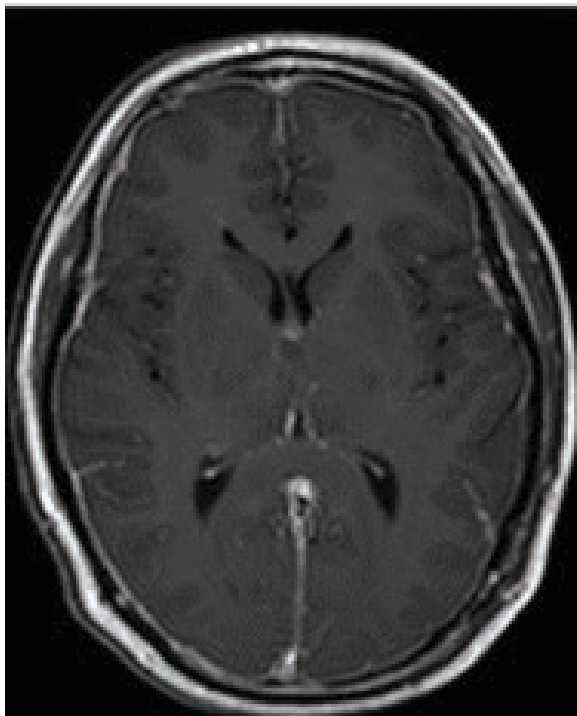
Recibido: 11/08/2021 | Aceptado: 29/08/2021



**Figura 1.** Dr. August Karl Gustav Bier (1861-1949).



**Figura 2.** Se observan colecciones laminares subdurales de localización en ambos hemisferios cerebrales, predominantemente hipointensas en secuencia T1 (D) e hiperintensas en secuencias T2 (A) y FLAIR (B), con sectores hipointensos en secuencia de susceptibilidad magnética (C) e hiperintensas en secuencias T1 (D), T2 (A) y FLAIR (B) a nivel de la hoz cerebral (flechas negra y blanca en C y D, respectivamente), en relación con colecciones subdurales con leve contenido hemático en su interior en estadio subagudo.

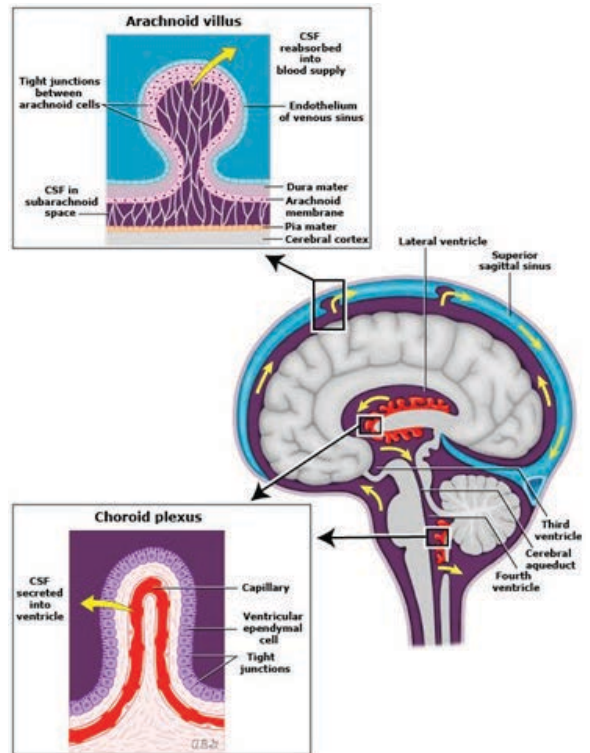


**Figura 3.** Tras la administración del contraste endovenoso se observa moderado engrosamiento y realce paquimeningeo continuo supratentorial. Los hallazgos descritos son compatibles con signos de hipotensión intracraneal.

tación y mejoró con el decúbito supino. Al examen físico no se evidenció foco neurológico agudo ni signos meníngeos.

En contexto de cefalea y plaquetopenia se realizó tomografía de cerebro (TC) que evidenció hematoma subdural agudo frontoparietal izquierdo por lo cual el paciente ingresó a unidad cerrada para monitoreo. Posteriormente se realizó resonancia de cerebro (RM) con gadolinio que evidenció engrosamiento paquimeningeo con realce poscontraste, pequeños higromas biparietales y aproximación de la protuberancia al clivus (Figuras 2 y 3).

Se realizó diagnóstico de hipotensión de líquido cefalorraquídeo post punción lumbar por lo cual se inició



**Figura 4.** Formación y reabsorción de LCR.

hidratación parenteral, antiinflamatorios esteroides y caféina por vía endovenosa con buena respuesta.

## DISCUSIÓN

La PLe es un procedimiento habitual que se realiza en el ámbito hospitalario. La cefalea postpunción dural (CPPD) es una complicación frecuente, con una incidencia comunicada de hasta el 39% en la primera semana<sup>3,4</sup>.

Se cree que la fuga de LCR a través del desgarro dural producido por la aguja de PL excede a la tasa de producción del mismo, dando como resultado un volumen y presión disminuida.

El LCR es producido por los plexos coroideos en los ventrículos laterales, tercero y cuarto, tanto por filtración como por transporte activo. Circula a través del espacio subaracnoideo entre la aracnoides y la piamadre, fluye sobre las convexidades del cerebro y a lo largo de la médula espinal. La mayor parte de LCR se reabsorbe en el sistema venoso a través de las vellosidades aracnoideas de las convexidades cerebrales. En adultos normales el volumen de LCR es de 125 a 150 ml (**Figura 4**)<sup>5,6</sup>. El cerebro se sostiene en la cavidad craneal gracias a que flota sobre el LCR. Las fugas de LCR provocan que el cerebro descienda rostrocaudalmente y, por consiguiente, arrastre consigo estructuras sensibles al dolor<sup>7</sup>.

Se cree que la causa de la cefalea postpunción es secundaria a la tracción gravitacional de las estructuras intracraneales sensibles al dolor y arrastre de los nervios craneales V, IX, X y las primeras raíces cervicales, por lo cual esto explicaría también las náuseas y vómitos. En la posición erguida esta tracción es exagerada, de ahí el componente postural de la cefalea. La vasodilatación secundaria de los vasos cerebrales para compensar la baja presión del LCR puede contribuir al componente vascular de la cefalea al aumentar el volumen cerebral<sup>4,7</sup>. La cefalea postpunción suele desarrollarse dentro de los 5 días posteriores a la PL y desaparecer a los 14 días. Se describe de carácter sordo o punzante y pueden comenzar en la región frontal u occipital y luego generalizarse. Empeora en posición erguida y mejora en decúbito. Suele ir acompañada de rigidez en el cuello y/o síntomas auditivos subjetivos. Otros síntomas asociados incluyen dolor lumbar, náuseas, vómitos, vértigo y acúfenos y, en raras ocasiones, diplopía por parálisis de pares craneales e incluso ceguera cortical<sup>8,9</sup>.

El diagnóstico es esencialmente clínico identificando la cefalea postural posterior a procedimiento dural. En algunos casos el diagnóstico no es tan claro, sobre todo cuando el factor desencadenante no es tan evidente, por lo que se puede recurrir a la realización de pruebas complementarias<sup>7</sup>.

En estos pacientes, la PL puede evidenciar presión de apertura de LCR baja, proteínas elevadas y aumento de linfocitos; sin embargo, puede empeorar la cefalea postpunción, por lo cual no se recomienda.

Los hallazgos típicos en RM son: engrosamiento y realce dural difuso, colecciones subdurales (higromas y/o hematomas), dilatación de los senos venosos duros, agrandamiento difuso de la hipófisis, descenso rostrocaudal del encéfalo, disminución del tamaño de los ventrículos, de las cisternas subaracnoideas y de los surcos corticales y alteraciones espinales (colecciones espinales, extradurales o subdurales, dilatación de las venas epidurales, engrosamiento y captación dural, divertículos meníngeos, colección líquida en los tejidos blandos posteriores a C1-C2)<sup>10</sup>.

En pacientes donde la RM está contraindicada o no es accesible, es posible realizar mielografía por TC y cister-

nografía con isótopos radiactivos. La presencia del material de contraste a nivel extra-aracnoideo o extradural o la visualización de divertículos meníngeos, permitirá en el 67% de los casos localizar el sitio de pérdida<sup>7</sup>.

Se mencionan los siguientes factores de riesgo para la cefalea postpunción: edad del paciente (más alta entre adultos de 18-50 años), sexo femenino y embarazo<sup>3</sup>.

Las únicas medidas preventivas eficaces son la utilización de agujas espinales más finas ya que se vio que la posición del paciente en el momento de la punción lumbar o la extracción de gran cantidad de LCR no aumentan la incidencia de CPPD.

El tratamiento suele ser conservador, reposo en cama, cafeína y analgésicos. El parche de sangre epidural (consistente en la inyección epidural de 10-15 ml de sangre del paciente, representa el tratamiento de elección para aquellos casos en los que fallan las medidas conservadoras) es una buena opción cuando los síntomas persisten. La cirugía está indicada en casos refractarios o cuando existe un defecto anatómico evidente o accesible<sup>11,12</sup>.

Si bien lo utilizamos de rutina, no hubo evidencia que sugiera que el reposo en cama después de la PL sea beneficioso para la prevención de la aparición de CPPD<sup>7</sup>. Existen diversos esquemas de hidratación que se instauran con el objetivo de aumentar la producción de LCR. La deshidratación sí ha demostrado aumentar la sintomatología, pero el papel de la suplementación con líquidos en la prevención de la CPPD sigue sin estar claro<sup>4</sup>.

En cuanto a los AINE en general no hay evidencia científica que justifique su uso. Pero en caso de pacientes con dolor de moderado a intenso pueden indicarse.

Los opioides intravenosos como la codeína, tramadol o morfina no presentan evidencia científica por lo que no se recomienda su utilización.

La cafeína como vasoconstrictor ha mostrado su efectividad, con alivio transitorio; y cuando se utiliza por vía intravenosa mejora la sintomatología, generando vasoconstricción.

Los corticoides tienen acción en la producción de LCR al actuar sobre la bomba Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>. Aunque los resultados de los estudios no han sido consistentes, podrían ser eficaces para prevenir la CPPD y reducir la gravedad en los primeros días posteriores a la punción<sup>11,13</sup>.

Los análogos de ACTH tienen efecto por diversos mecanismos: incremento de liberación de aldosterona y aumento del volumen intravascular, cierre del orificio dural por edema y acercamiento de márgenes, aumento de la producción de LCR, y posible incremento de la producción de betaendorfinas en el SNC<sup>13</sup>.

El sumatriptán es un agonista serotoninérgico; el receptor 5-HT<sub>1D</sub> promueve la vasoconstricción cerebral arterial, la ventaja es que puede administrarse por vía oral, intranasal o subcutánea.

Si bien son utilizados, no se ha demostrado que el sumatriptán y la hormona adrenocorticotrópica sean beneficiosos para el tratamiento de la CPPD<sup>1</sup>.

El parche hemático (PHE) es la medida terapéutica más eficaz, debería indicarse en los casos de cefalea moderada o severa resistente al tratamiento conservador más allá de las primeras 24-48 horas<sup>12,13</sup>.

Para concluir, el síndrome de hipotensión intracraneal es una entidad primaria (síndrome de Schaltenbrand o alicuorrea espontánea) o más frecuentemente secun-

daria. Aunque por lo general es leve y autolimitado y responde a medidas conservadoras, en los pocos casos refractarios a medidas no invasivas se han aplicado con éxito parches epidurales de sangre autóloga<sup>4</sup>. La importancia de su reconocimiento radica en la instauración rápida de medidas efectivas mejorando así la morbilidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pattichis A, Slee M. CSF hypotension: A review of its manifestations, investigation and management. *J Clin Neurosci* 2016;34:39-43.
2. Rodríguez de Castro A, Miñambres Mateos, J, Tello Martínez J, Tello Fustel C. Cefalea por Hipotensión del Líquido Cefalorraquídeo. *Rev Clin Med Fam* 2008;2(4):181-3.
3. Baternan B, Naida C, Sun Edelstein C, Lay C. Post dural puncture headache, 2021. <https://www.uptodate.com/contents/post-dural-puncture-headache> (consultado el 23/04/2021).
4. Arevalo Rodríguez I, Ciapponi A, Figuls MR, Muñoz L, Bonfill C. Posture and fluids for preventing post-dural puncture headache. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; 3, CD009199.
5. Sun Edelstein C, Lay C. Spontaneous intracranial hypotension: Pathophysiology, clinical features and diagnosis 2021. <http://uptodate.com/contents/spontaneous-intracranial-hypotension-pathophysiology-clinical-features-and-diagnosis>, (consultado el 23/04/2021).
6. Kimberly S, Sexton D. Cerebrospinal fluid: Physiology and utility of an examination in disease states 2019. <https://www.uptodate.com/contents/cerebrospinal-fluid-physiology-and-utility-of-an-examination-in-disease-states> (consultado el 23/04/2021).
7. Benito-León J, Reina MA, Álvarez-Linera J. El síndrome de hipotensión intracraneal. *Neurología* 2001;16(9):418-26.
8. <https://ichd-3.org/7-headache-attributed-to-non-vascular-intracranial-disorder/7-2-headache-attributed-to-low-cerebrospinal-fluid-pressure> (consultado 23/04/2021).
9. Ahmed SV, Jayawarna C, Jude E. Post lumbar puncture headache: diagnosis and management. *Postgrad Med J* 2006;82(973):713-6.
10. De Luca S, Aguado A, Tisser L, Andraca MF, Muscillo L, Eyheremendy E. Síndrome de hipotensión endocraneana espontánea: características imagenológicas y correlación fisiopatológica. *Rev Argent Radiol* 2013;77:127-34.
11. Sánchez Ortega JF, Pinilla Arias D, Vázquez Míguez A, Calatayud Pérez JB. Intracranial hypotension secondary to spontaneous spinal cerebrospinal fluid fistula: Three case reports. *Neurocirugía (Astur)* 2020;17:S1130-473.
12. Urbach H, Fung C, Dovi-akue P, Lützen N, Bech J. Spontaneous intracranial hypotension. *Deutsches Arzteblatt International* 2020;117:480-7.
13. Carrillo-Torres O, Dulce-Guerra JC, Vázquez-Apodaca DR, Sandoval-Magallanes FF. Protocolo de tratamiento para la cefalea post punción de duramadre. *Revista Mexicana de Anestesiología* 2016;39:205-12.

# Historia de la Epilepsia I: desde la Antigüedad a la Edad Media

## History of Epilepsy I: from Antiquity to the Middle Ages

Oscar Martínez<sup>1</sup>, Jazmín B. Martínez<sup>2</sup>, Glenda Ernst<sup>3</sup>, Pablo Young<sup>4</sup>

### RESUMEN

Este trabajo describe cómo se fue modificando la concepción de la epilepsia desde la antigüedad hasta la actualidad. La epilepsia es una enfermedad originada en una alteración de la función eléctrica cerebral. Sus manifestaciones son diversas, en ocasiones con movimientos sutiles o con crisis convulsivas con pérdida del estado de conciencia. Se describen los textos sobre la epilepsia en la Antigüedad, en los que se evidenció una fuerte asociación de esta entidad con los espíritus, con descripciones claras de signos y síntomas. Se menciona cómo el concepto fue influenciado por la medicina griega, seguido durante la Edad Media de un estancamiento en el conocimiento científico. Durante el Renacimiento y el Barroco, se eliminaron muchos prejuicios, y renació el estudio científico. Existieron grandes avances durante los siglos XVIII y XIX. Durante los siglos XX y XXI existieron desarrollos en el campo de la electrónica, asociados a nuevos métodos de diagnóstico por imagen. La inevitable y fructífera asociación entre la tecnología y la medicina ayudaron a comprender las causas, sumado a la creación de tratamientos efectivos en la actualidad.

**Palabras clave:** epilepsia, cerebro, convulsiones, historia.

### ABSTRACT

This work describes how the conception of epilepsy has changed from ancient times to the present day. Epilepsy is a disease caused by an alteration of the brain's electrical function. Its manifestations may be subtle seizures or generalized convulsions with loss of consciousness. The texts on Epilepsy in antiquity are described, in which a strong association of this entity with spirits was evidenced, with clear descriptions of signs and symptoms. It was mentioned how the concept was influenced by Greek medicine, followed during the Middle Ages by a stagnation in scientific knowledge. During the Renaissance and the Baroque period, many prejudices were removed, and scientific study was reborn. There were great advances during the 18th and 19th centuries. During the 20th and 21st centuries there were developments in the field of electronics, associated with new diagnostic imaging methods. The inevitable and fruitful association between technology and medicine helped to understand the causes, including the creation of effective treatments today.

**Keywords:** epilepsy, brain, seizures, history.

Fronteras en Medicina 2021;16(3):214-229. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/202103/0214-0229>

## INTRODUCCIÓN

Intentar abordar la historia de la epilepsia es una tarea compleja; es ahondar en la propia historia de la medicina, pocas enfermedades ofrecen un testimonio tan amplio y variado como esta. Este trabajo describe cómo se fue modificando la concepción de la epilepsia desde la antigüedad hasta la actualidad. La epilepsia es una enfermedad originada en alteración de la función eléctrica cerebral. Se manifiesta por convulsiones y alteración del estado de conciencia. ¿Puede ser que estas alteraciones de la conciencia, hagan que la epilepsia pueda estar vinculada a fuerzas sobrenaturales? ¿Cuándo se introdujo el concepto del origen cerebral de la epilepsia?

¿Cómo se desarrollaron los tratamientos actuales, especialmente la cirugía de la epilepsia?

Nuestro objetivo fue exponer y comentar las distintas explicaciones sobre sus orígenes y tratamientos en los distintos períodos históricos –en especial, la relación de esta enfermedad con causas sobrenaturales de origen divino, lo que explica cómo en el Mundo Antiguo e incluso en la Prehistoria se atribuyó a determinadas personas, los shamanes (o chamanes), quienes podían comunicarse con los espíritus y ayudar en la curación de esta enfermedad–, exponer cómo el desarrollo del conocimiento científico permitió desmitificar esta enfermedad y conocer las etiologías para así mejorar los tratamientos.

## LOS ORÍGENES DEL ESTUDIO DE LA EPILEPSIA: PRIMEROS REPORTES

El término “epilepsia” deriva del verbo griego *epilambanein* (ἐπιλαμβάνειν), que significa agarrar, apoderarse o atacar. Epilepsia, por lo tanto, significa “condición para poseer, incautar o atacar”<sup>1,2</sup>.

Las primeras evidencias sobre las convulsiones y la epilepsia pueden hallarse en la Prehistoria. Es lógico comprender la relación de esta enfermedad con pensamientos mágicos. La conexión inicial entre la magia y la medicina inevitablemente causó que fuera considera-

1. Servicio de Neurología. Hospital Británico de Buenos Aires.
2. Universidad de Buenos Aires.
3. Departamento de Docencia. Hospital Británico de Buenos Aires.
4. Servicio Clínica Médica. Hospital Británico de Buenos Aires.

Correspondencia: Oscar Martínez. Servicio de Neurología, Hospital Británico. Perdriel 74, C1280AEB CABA, Argentina. Tel 5411 43096400. [droscaardolfomartinez@gmail.com](mailto:droscaardolfomartinez@gmail.com)

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 22/07/2021 | Aceptado: 12/08/2021



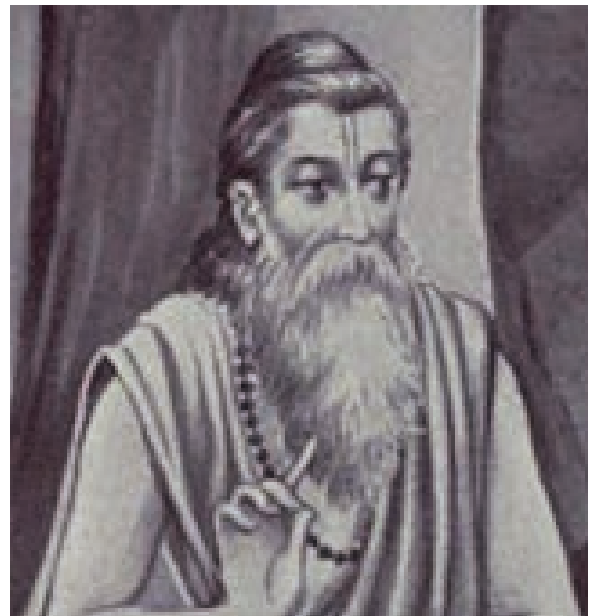
**Figura 1.** Chamanismo en Mongolia.



**Figura 2.** Tablillas que describen la mayoría de los tipos de convulsiones en el Museo Británico.



**Figura 3.** Código de Hammurabi.



**Figura 4.** Atreya Punarvasu.

da una enfermedad de origen divino. La impresionante manifestación del ataque epiléptico y el asombro que inspiró a los primitivos y a los pueblos de las civilizaciones prehistóricas perpetuaron esta creencia. Las enfermedades fueron consideradas en general el resultado de la invasión de demonios o espíritus malignos, como castigo divino, y, en general, la intervención de poderes sobrenaturales. Por otra parte, causas naturales como la Luna y el viento se mantuvieron responsables de los ataques epilépticos, por lo tanto, los medios naturales eran el tratamiento adecuado. Posiblemente existió la creencia de que a través de perforaciones del cráneo se podían eliminar los espíritus que la provocaban. Existe evidencia paleontológica de la realización de trepanación, decir la perforación de los huesos del cráneo mediante un instrumento llamado trépano (del griego “perforador”) para llegar al interior del cráneo. La trepanación plantea numerosas cuestiones, como cuál era su objetivo, si tenía indicaciones precisas, si era parte de

un ritual con los espíritus, y desde luego no conocemos las complicaciones ni la supervivencia a estos procedimientos. Fueron encontrados cráneos con evidencias de haber sido sometidos a trepanaciones, y se cree que fueron realizados durante el Mesolítico y el Neolítico. Se utilizaban para ello herramientas de piedra, como piedra sílex. Podrían haberse utilizado para traumatismos de cráneo, cefaleas y tratamiento de convulsiones. Se hallaron cráneos con perforaciones en distintas regiones del mundo, con una antigüedad de aproximadamente 10.000 años en Japón, la península Ibérica, Alemania, Ucrania, Checoslovaquia, Hungría, Francia, Siria, Chile, México, Perú o Bolivia. Lo que hace pensar que los individuos sometidos a estos procedimientos sobrevivieron es la existencia de hueso neoformado en los bordes de los orificios de las trepanaciones<sup>3-5</sup>. En las comunidades primitivas de cazadores-recolectores, predominaban las creencias animistas, por lo que se consideró que la epilepsia se debía a la introducción de



Figura 5. Emperador Amarillo de Huang Di, autor del Nei Ching.

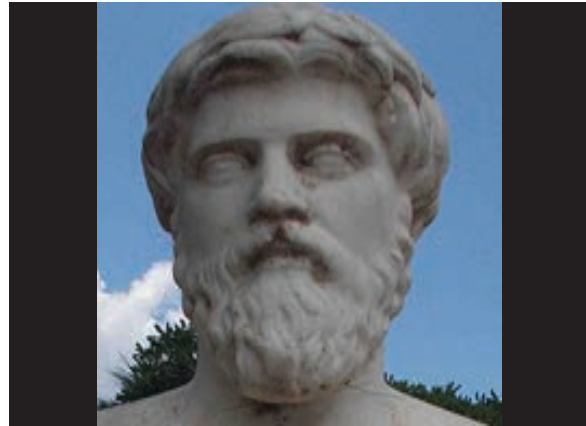


Figura 6. Plutarco de Queronea.

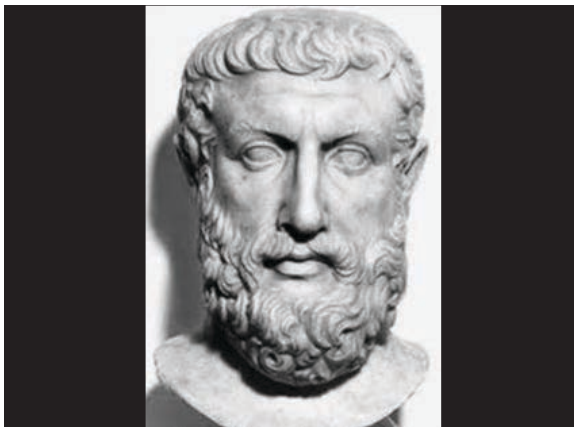


Figura 7. Heráclito de Éfeso.

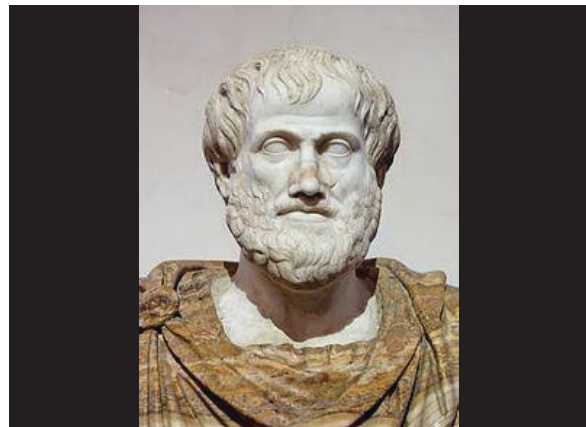


Figura 8. Aristóteles.

espíritus en el cuerpo de la persona afectada<sup>4,6</sup>. La interpretación de las causas y el tratamiento de la persona con epilepsia sólo podía ser llevada a cabo por los chamanes, los únicos que eran elegidos y tenían los recursos para conectarse con los espíritus que producían la enfermedad. Tal vez la epilepsia tuvo un papel central, ya que para ser un chamán había que padecerla. Esta relación de los espíritus con la epilepsia deja en claro que el chamán era el único con la capacidad para curar esta enfermedad. El chamán no elegía serlo, dado que se consideraba un atributo, una cualidad que no deseaba tener. Para serlo, debía padecer una enfermedad, casualmente caracterizada por convulsiones y estado de conciencia alterado. Por eso la epilepsia se conoce como la “enfermedad del chamán”<sup>7</sup>. El chamán empleaba técnicas aprendidas, rituales, amuletos, música, especialmente el uso de tambores y cantos con una cadencia especial, que le permiten alcanzar un estado de conciencia alterado, durante el cual puede comunicarse con los espíritus<sup>3</sup>. Hasta la actualidad, los chamanes se ocupan de tratar a personas con epilepsia, mediante técnicas de alteración del estado de conciencia, vestidos ceremoniales y música ejecutada con tambores (Figura 1)<sup>4</sup>. Existen descripciones detalladas de las convulsiones en documentos provenientes de la Mesopotamia que da-

tan del 2500 a. C. Por ejemplo, de una persona con el cuello girado, extensión de las extremidades y espuma por la boca, con pérdida de conciencia. Se podría considerar como una convulsión tónica. El término sumerio empleado es *antašubbu* (“la enfermedad de la caída”), debida a la mano del Pecado y el Dios de la Luna. Uno de los textos médicos babilónicos más antiguos, el *Sakikku* (traducción: “Todas las enfermedades”), datado en el 1050 a. C., incluye el relato escrito posiblemente más antiguo de la epilepsia. Una tablilla con inscripciones cuneiformes revela palabras como *miqtuque* que significa “la enfermedad que cae”, *sibtu* (“posesión”), y el verbo *sabātu* (“agarrar” o “poseer”). También existen descripciones de crisis epilépticas de origen focal, crisis tónicas y de ausencia, auras y fenómenos psíquicos. En una interesante revisión de medicina babilónica, se mencionó como un trastorno neurológico escrito en una tablilla que se encuentra en el Museo Británico<sup>8</sup>. La tablilla describe en detalle la mayoría de los tipos de convulsiones comunes que conocemos hoy en día, e incluso algunas manifestaciones poco frecuentes como las crisis gelásticas o crisis de risa (Figura 2). También se describen los síntomas prodrómicos, las auras, los fenómenos psicóticas, los factores desencadenantes, como el sueño y las emociones. Básicamente el origen de la epilepsia

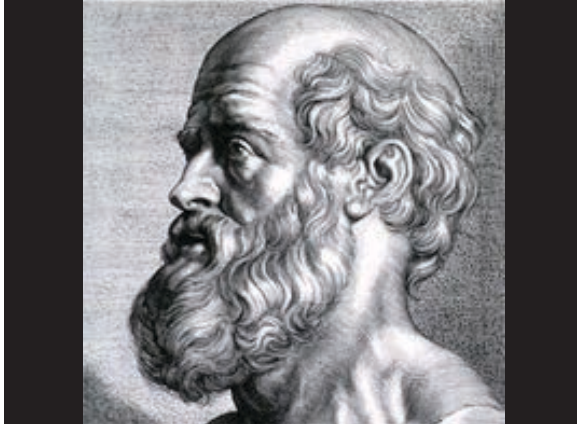


Figura 9. Hipócrates de Cos.



Figura 10. Galeno de Pérgamo.

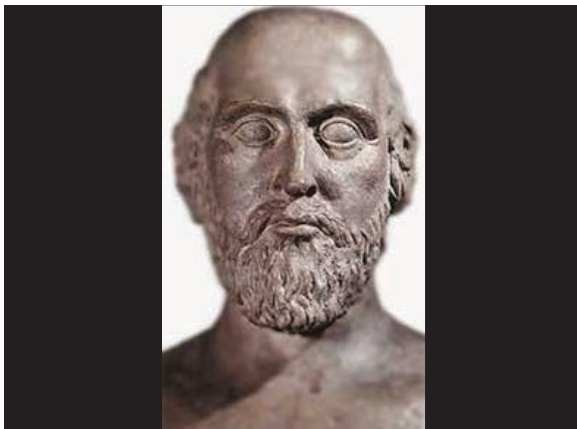


Figura 11. Alcmeón de Crotona.

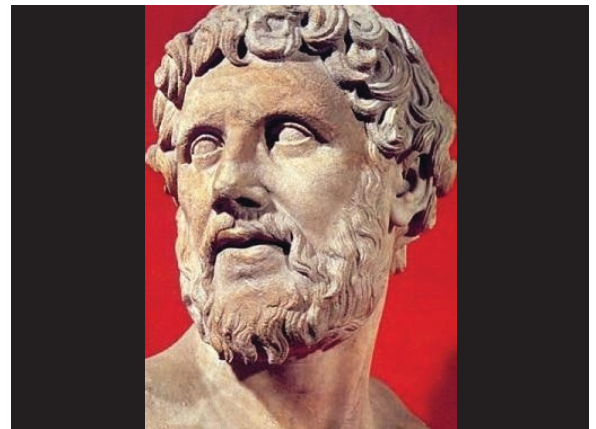


Figura 12. Demócrito de Abdera.

es debido a una posesión sobrenatural, por invasión del cuerpo por demonios o espíritus malignos, e incluso hay determinados espíritus que están asociados a determinados tipos de convulsiones. Para los babilonios, no había duda que la caída era debida a la posesión de demonios. También describe con una precisión increíble lo que hoy conocemos como crisis Jacksoniana, es decir la progresión de una crisis focal a una generalización. En una de las tablillas se dice que “Si en el momento de su posesión, mientras está sentado, su ojo (izquierdo) se mueve a un lado, un labio se frunce, la saliva fluye de su boca, y su mano, la pierna y el tronco del lado izquierdo se sacuden (o se mueven) como una oveja recién sacrificada; si en el momento de la posesión la persona está consciente, el demonio puede ser expulsado; si en el momento de la posesión él no es tan consciente, el demonio no puede ser expulsado”. Los médicos babilonios sabían que a mayor duración de la crisis era más difícil detenerla<sup>8</sup>.

Increíblemente, también tenían conocimiento del estatus epiléptico, es decir la perpetuación en el tiempo de las crisis convulsivas y su asociación con mayor mortalidad. En la actualidad conocemos la gravedad del cuadro de crisis epilépticas repetidas. En una de las tablillas se lo describe así: “Si un demonio de epilepsia cae muchas veces sobre él y en un día determinado, hasta siete veces

lo persigue y lo posee, su vida será perdonada. Si él cae sobre la persona ocho veces su vida puede no ser perdonada”. Para los babilonios y otras culturas antiguas el siete era un número sagrado con un número sobrenatural y de muchísima importancia.

Otro texto que comprueba que ya se conocía la epilepsia en esas épocas es el Código de Hammurabi (Figura 3) principal testimonio de la forma de vida de las civilizaciones mesopotámicas, una recopilación de leyes y normas administrativas recogidas en 1750 a. C. por el rey babilónico Hammurabi, tallado en un bloque de diorita de unos 2,25 m de altura por 50 cm de base, actualmente conservado en el Museo del Louvre de París. En este aparece una descripción sobre la enfermedad llamada *bennu*, y tanto la lepra como la epilepsia misma son catalogadas como “enfermedades vergonzantes”. En este código se prohíbe a las personas que la padecen casarse y declarar en juicios; también aparece como prohibición la compra de “esclavos epilépticos”, pudiendo ser estos devueltos si presentan síntomas de la enfermedad. Interesantes y agudas observaciones sobre la epilepsia pueden ser encontradas en el Antiguo Egipto. En el papiro quirúrgico de Edwin Smith (1700 a. C.) se refieren las convulsiones epilépticas al describir a los pacientes que “tiemblan excesivamente” en cinco casos distin-





Figura 13. Cuerpo Hipocrático.



Figura 14. Praxágoras de Cos.



Figura 15. Lucio Apuleyo Platónico.

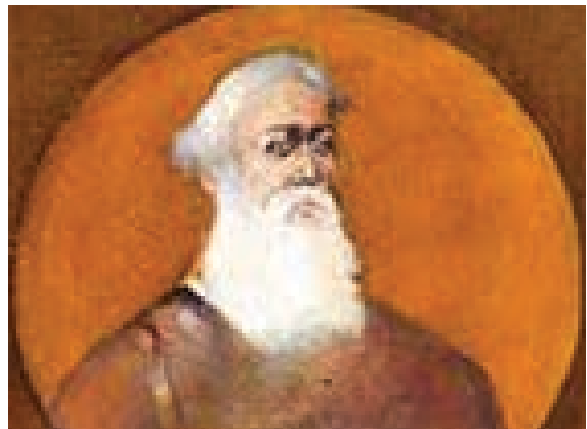


Figura 16. Areteo de Capadocia.

tos (casos 4, 7, 29, 40, 42)<sup>9</sup>. Las descripciones de este papiro podrían ser consideradas de lo que hoy en día conocemos como crisis focales o parciales es decir crisis epilépticas originadas en un área determinada del cerebro causadas por irritación cortical resultante del examen de la herida o lesión (por ejemplo, podría tratarse de un traumatismo de cráneo por un arma, o una caída, lo que hoy consideramos epilepsia traumática). En el caso 4, por ejemplo, las convulsiones epilépticas se describen como el resultado de una herida abierta de la cabeza; dice así: “Si examinas a un hombre con una herida abierta en la cabeza, penetrando hasta el hueso, partiendo su cráneo, deberías palpar su herida. Si encuentras algo perturbador bajo tus dedos, mientras que la hinchazón que está sobre ella sobresale y la persona se sacude con intensidad”. Impresiona claramente el examen físico de un paciente con un traumatismo de cráneo y epilepsia secundaria al trauma. En el papiro Ebers (1580 a. C.) se hace referencia al sistema nervioso central, se detalla el cerebro, las meninges y distintas patologías como la tetraplejía y la hemiplejía, apareciendo la epilepsia en repetidas ocasiones, a la que se describe como temblores que afectan a todo el cuerpo. Se pensaba que la enfermedad entraba por la vista, y el tratamiento consistía en cerveza fermentada, salvia, mosta-

za, mirra, malaquita y trementina de acacia. Las trepanaciones se realizaban para liberar a los demonios que causaban las convulsiones.

En la medicina india, Atreya Punarvasu (padre de la medicina hindú) (Figura 4), que vivió alrededor del año 900 a. C., atribuyó la epilepsia una disfunción cerebral y no a la intervención divina (concepto fundamental que se le atribuye a Hipócrates). En el compendio Charaka Samhita Sutra (siglo VI a. C.), Atreya define la epilepsia como: “Pérdida paroxística de la conciencia debido a la perturbación de la memoria y la comprensión de la mente, acompañada de convulsiones”. En el texto indio, se describen cuatro tipos diferentes de epilepsia, como lo son los síntomas premonitorios y un tipo de epilepsia llamada *Abismara* en la que los pacientes pierden la memoria. De acuerdo a la medicina Hindú, a la epilepsia también se le llama *apasmara*. Un ataque de *apasmara* incluía: caída, temblores de manos, piernas y cuerpo, rotación de ojos hacia arriba, mordedura de los dientes y espuma –exceso de salivación– en la boca. La *apasmara* se consideraba como una enfermedad peligrosa y crónica y difícil de tratar. Se tiene documentado que para el Siglo VI a. C., el famoso médico hindú Sushruta, dentro de la tradición de Ayurveda describió varias formas clínicas de la epilep-



Figura 17. Sorano de Éfeso.



Figura 18. Oribasio de Pérgamo.



Figura 19. Aecio de Amida.



Figura 20. Pablo de Egipto.

sia; a esta se la consideraba como una enfermedad demoníaca, como ocurría en otras partes del mundo. Esta clara relación entre la posesión demoníaca y la epilepsia es un concepto que se mantuvo a través de los siglos posteriores<sup>2</sup>.

El primer trabajo documentado sobre epilepsia en China apareció en El Libro Clásico de Medicina Interna *Nei Ching* del Emperador Amarillo de Huang Di (Figura 5). Este es el libro de los inicios de la medicina China y describe diálogos sostenidos entre el Emperador Amarillo Huang Di y Qi Po, quienes discuten acerca de la teoría de la salud en los humanos y una teoría de la medicina. Este libro es el resultado de escritos colectivos de un grupo de médicos chinos que fueron compilados entre los años 770 y 221 a. C.; consta de dos volúmenes: *Shu-Wen* y *Ling-Shu*. En el segundo de los dos volúmenes, el conocido con el nombre de *Ling-Shu*, las crisis convulsivas son llamadas con la designación de *dian-kuang* (epilepsia-manía); en esta parte se describe a la epilepsia como "...un ataque en el cual el paciente se vuelve loco de forma súbita, nota una sensación de peso y dolor en la cabeza, permanece con los ojos enrojecidos, entonces sobreviene la agitación". En el *Shu-Wen*, se menciona a la enfermedad como un choque emocional de una mujer embarazada a causa de las convulsiones de su hijo. En este libro la epilepsia es considerada

como una enfermedad congénita, el niño contrae la epilepsia dentro del vientre materno, por lo que está catalogado como una de las primeras descripciones de la epilepsia como enfermedad congénita.

En la cultura china también se han propuesto otros tipos de clasificaciones, por ejemplo, las que están basadas en las "voces" que el paciente percibe durante el ataque. Esta clasificación fue descrita en Qian Jin Fao (año 682, dinastía Tang) adjudicada a Sun Si Miao, quien nombra los ataques epilépticos después del "llanto epiléptico", relacionándolo al llanto de algunos animales, y de ahí la clasificación de los ataques epilépticos que los dividió en seis tipos: "Yang Dian" (epilepsia de la cabra), "Ma Dian" (epilepsia del caballo), "Zhu Dian" (epilepsia del cerdo), "Niu Dian" (epilepsia de la vaca), "Qi Dian" (epilepsia del pollo), "Gou Dian" (epilepsia del perro). En su mismo libro Sun Si Miao, clasifica a las epilepsias alternatively de acuerdo a los órganos viscerales responsables en su origen, y entre ellos se encontraban el corazón, hígado, vaso, pulmón, riñón e intestino. Un punto importante a resaltar, es que dentro de los órganos asociados con la causa de la epilepsia, el cerebro no fue considerado como un órgano comprometido en ésta. Las vías para diferenciar estos varios tipos de epilepsia resultaban complejas y estaban basadas en la filosofía de la medicina china.

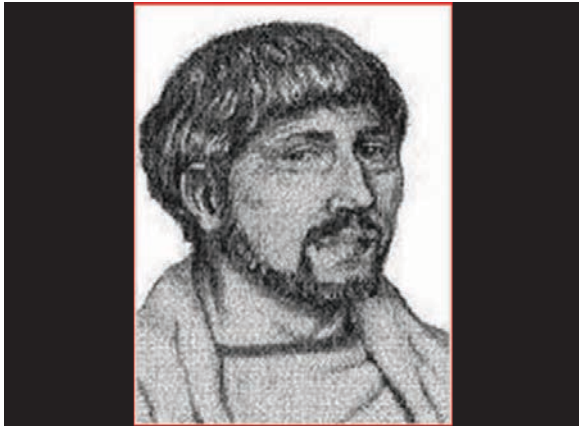


Figura 21. Alejandro de Tralles.



Figura 22. Dibujo de Huamán Poma de Ayala, representa una crisis convulsiva (ataque del mal de corazón) de la Emperatriz Chimbo Mama Cava, esposa del Inca Capac Yupanqui.

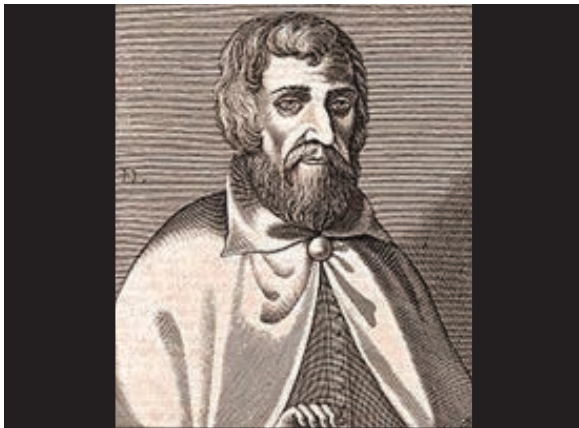


Figura 23. Arnaldo de Villanova.



Figura 24. Bernard de Gordon.

## EPILEPSIA EN LA ANTIGUA GRECIA: “LA ENFERMEDAD SAGRADA”

Herodoto, el “Padre de la Historia”, viajó constantemente durante su vida, describiendo las diferentes personas y culturas a medida que las iba conociendo. Le demandó muchos años escribir su historia, que fue la primera historia verdadera del mundo antiguo. En el tercer libro (*Thalia*) de su Historia de nueve volúmenes, Herodoto describió con muchos detalles las crisis epilépticas del rey persa Cámenes II, hijo de Ciro, que sufrió de la “enfermedad sagrada o *morbo sacro*” y se comportó como un déspota tiránico enfermo mental con mucha crueldad y tiranía.

Los antiguos griegos consideraban la epilepsia como “miasma” que se lanzaba sobre el alma. Miasma es una palabra que proviene del griego *μίασμα* (“miasma”, mancha, impureza, en especial emanación maligna procedente de un muerto o de la muerte, que mancha y contamina de males a los vivos). Es un nombre de acción o resultado con sufijo -ma a partir de la raíz del verbo *μιαίνω* (“míaino”, profanar, mancillar). Esta emanación maligna penetraba en la persona afectada y le producía epilepsia. La consideraban un castigo divino por

pecar y el misticismo y superstición rodeaban a la epilepsia. Los griegos consideraban que la condición estaba relacionada con Selene, la diosa que representaba la Luna. Las personas que la ofendieron fueron castigadas con epilepsia. La epilepsia era también conocida por los médicos griegos como “*morbus Hercules*” porque Heracles (Hércules) fue uno de los más famosos pacientes epilépticos. La epilepsia causó una grave tragedia en la vida de Hércules ya que en medio de una crisis de convulsión parcial compleja mató a su esposa, a sus dos hijos y también a dos hijos de su media madre, además de a su hermano gemelo Ificles. Para expiar el crimen, Hércules fue requerido para llevar a cabo diez trabajos por el orden de su primo Euristeo. Durante su vida, tuvo periódicamente crisis epilépticas parciales con alteración de conciencia y crisis epilépticas secundarias generalizadas que se explicaron en la mitología griega como un castigo de la diosa Hera por celos y venganza al hijo ilegítimo de su marido infiel, el dios Zeus. Hércules presentó episodios de rabia, furia, con estado de conciencia alterado, acompañado de hipermia, fenómenos oftálmicos, hipersalivación con espuma que salía de la boca, conductas automáticas caóticas, destruyendo todo y a todo el mundo, por lo que es origen de numerosas leyendas y fuentes escritas, inclu-



Figura 25. Giovanni Michele Savonarola de Padua.

yendo el drama de Eurípides conocido como *La locura de Heracles*.

Dependiendo de los síntomas especiales de la crisis epiléptica, los griegos atribuyen los ataques a diferentes deidades, como Cibeles, Poseidón, Marte, Hekate, Hermes y Apolo. Según los textos hipocráticos, por ejemplo, si los síntomas incluían el rechinar de dientes o convulsiones en el lado derecho, entonces la epilepsia fue atribuida a Cibeles, mientras que, si el paciente gritaba como un caballo, entonces Poseidón era el culpable.

Según Plutarco (50-120 d. C.) (Figura 6), todos los bebés de la Antigua Esparta fueron examinados por el *lesche* (Kervg), un consejo de los ancianos de Esparta. Si el bebé estaba en buena forma y robusto, el consejo permitía que el padre lo criara; si no, se dejaba al niño solo para que muriera en el Apothetai (Fpohesai), un abismo en la montaña Taygetis. Las mujeres no lavaban a los bebés con agua, sino con vino sin diluir, para probar su salud. Las madres creían que el vino sin diluir causaría que los bebés enfermos o los bebés con epilepsia, tuvieran epilepsia con convulsiones, mientras que los bebés sanos se volverían más duros.

Se atribuye a Heráclito de Éfeso (540-480 a. C.) (Figura 7) la primera referencia de la epilepsia como enfermedad sagrada. La caracterización de la epilepsia como una “enfermedad sagrada está vinculada con lo llamativo de esta que afecta el cuerpo y mente”. Dado que hombres poderosos como el rey persa Cámesis II, el emperador romano César, o el semidiós Hércules sufrían epilepsia, esta fue considerada una enfermedad de genios o personas trascendentes. Aristóteles (384-322 a. C.) (Figura 8) nos explica por qué: “Los epilépticos tienen bilis negra en exceso, al igual que los genios que son propensos a volverse melancólicos por la bilis negra”. La teoría de Aristóteles era que el exceso de bilis negra producía convulsiones. También comparó el sueño y la epilepsia y creía que la comida producía vapores, que se movían por las venas y llegaban al cerebro durante el sueño, causando epilepsia<sup>10</sup>. En sus *Problemas*, donde Aristóteles declaró que Hércules tenía un temperamento melancólico y que la bilis negra le causó un trastorno mental, creó



Figura 26. Martillo de las Brujas.

una opinión que también fue sostenida por Hipócrates de Cos (460-370 a. C.) (Figura 9). También consideró que cuando se manifiesta temprano en la juventud, la epilepsia lleva a un estado mental que se asemeja al estupor de borrachera extrema. En su tratado sobre el sueño y la vigilia, comparó la epilepsia con el sueño al afirmar que “el sueño es similar a la epilepsia y de alguna manera, el sueño es la epilepsia”. Él creía que los alimentos producen evaporación en las venas que inicialmente se elevan y descienden de nuevo. Este proceso tiene lugar durante el sueño y también explica, según Aristóteles, la epilepsia. En su *Ética Nicomaquea*, Aristóteles señaló que: “porque la maldad es como una enfermedad como la hidropesía o el consumo, mientras que la incontinenencia es como la epilepsia; la primera es una permanente, la segunda una maldad intermitente”. Las opiniones y teorías de Aristóteles sobre la epilepsia afectan a todos los médicos en la época posterior a Hipócrates, así como en la época medieval la Iglesia Católica consideró sus enseñanzas indiscutibles más allá de cualquier crítica. La teoría de los vapores se puede encontrar en los escritos de Galeno de Pérgamo (129-200 d. C.) (Figura 10) y otros médicos también. Durante la época romana, las actividades del Senado se interrumpían o aplazaban cuando un senador era afectado por la epilepsia durante una sesión, porque la epilepsia era considerada una mala señal de los dioses. Por esa razón, los romanos llamaron a la epilepsia *morbus comitialis*, porque una persona con una crisis epiléptica afectaba en forma negativa el día del teatro o la asamblea de la gente. Esta asociación negativa entre las crisis epilépticas se mantiene hasta el día de hoy.

Alcmeón de Crotona (siglo VI a. C.) (Figura 11) fue el primero de los médicos griegos en comprobar que el cerebro es el órgano de “hegemónico” (*ηγεμονικόν*), considerando que el cerebro era el centro de los sentidos, la energía espiritual, y el alma inmortal, fuente de las facultades mentales, y que la epilepsia es una enfermedad del cerebro. Demócrito de Abdera (460-370 a. C.) (Figura 12), realizó la formulación de la teoría atómica, escribió un libro sobre la epilepsia (*Περὶ ἐπιληψίας*), sugiriendo que el cerebro es el centro del alma y que la cognición



Figura 27. Santa Hildegarda de Bingen.

y los sentidos eran uno y el mismo, originados en la misma fuerza. En su libro insistió en que el cerebro es el centro del alma y la cognición es una capacidad del cerebro. Durante la época hipocrática y poshipocrática, empezaron a surgir ideas científicas sobre las causas de las convulsiones y la epilepsia y las descripciones detalladas de las crisis epilépticas variaron entre los diferentes autores de la época. Sin embargo, todos los ataques epilépticos tenían signos en común, especialmente la caída al suelo, la inconsciencia, la insensibilidad al dolor y la amnesia del episodio al recuperar la conciencia. La gente en la era homérica solía creer que la epilepsia era inducida por dioses, y por lo tanto es una enfermedad sagrada. En la época homérica, la medicina y la religión se establecieron gradualmente en los templos de Asclepio o Esculapio, que se convirtieron en centros de curación por la fe<sup>11</sup>.

## EL LEGADO DE HIPÓCRATES: EL ORIGEN DIVINO DE LA EPILEPSIA PUESTO EN DISCUSIÓN

Hipócrates (Figura 9) considerado el “Padre de la Medicina” y el médico predominante del período clásico griego (480-323 a. C.), postuló que las enfermedades son producidas por factores naturales y no por causa divina. Para Hipócrates, la naturaleza era “el maestro de todos los profesores”. Separó los hechos de los mitos, las historias de los cuentos, el arte de curar de la filosofía. La actitud hacia sus pacientes fue dictada por conceptos humanos y por el principio ético “beneficiar y no dañar al paciente”. La primera descripción formal de la epilepsia como enfermedad debería ser atribuida a él, en su clásico tratado sobre la enfermedad sagrada. En este libro, disputa el origen divino de la epilepsia diciendo: “Esta enfermedad no es, en mi opinión, más divina que cualquier otra; tiene la misma naturaleza que otras y la causa que da lugar a las enfermedades individuales”. Criticó severamente a los médicos anteriores que la atribuían a la intervención divina, llamándolos magos y charlatanes: “Mi propia opinión es que aquellos que primero atribuyeron un carácter sagrado a esta enfermedad eran como los



Figura 28. Transfiguración de Cristo. Rafael Sanzio (1483-1520).



Figura 29. Avicena.

magos, purificadores, y los charlatanes de nuestros días, hombres que reclaman gran piedad y superioridad de conocimiento. Al no conocer la enfermedad y no tener un tratamiento efectivo, se escondieron y se refugiaron detrás de la superstición, y llamaron sagrada a esta entidad para que su total ignorancia no se pudiese manifestar”. Fue el primero en intentar un enfoque científico hacia el estudio de esta entidad sugiriendo una posible etiología y su tratamiento. Atribuyó la causa a una disfunción cerebral: “El hecho es que la causa de esta afección, como de las enfermedades más graves en general, es la afección del cerebro”. También sugirió que la herencia juega un papel en la enfermedad: “Su origen, como el de otras enfermedades, radica en la herencia”. En todas las formas, es el cerebro el que sufre. Hay signos de la aparición de una convulsión, que solo el paciente conoce: el aura. Los hombres solo creen que es una enfermedad divina debido a su ignorancia y asombro. Llamó a la epilepsia la “gran enfermedad” y, por lo tanto, originó el término “*grand mal*”. También describió síntomas que recuerdan a las convulsiones focales: “Y sé que muchas personas en su sueño gimen y gritan, mientras que otros parecen estar ahogados y todavía otros se levantan y huyen afuera y están trastornados hasta que se despiertan después, sanos y sensatos como antes, solo que pálido y débil, y esto no una vez

sino a menudo”. La visión de Hipócrates sobre el origen de las convulsiones epilépticas y su asociación con la vida en el útero también es interesante. Él afirmó inequívocamente que “su nacimiento comienza en el embrión mientras aún está en el útero”, y predijo, basado en la observación, la etiología genética de muchas formas de epilepsia. Según sus observaciones, los factores precipitantes que pueden causar un ataque epiléptico son: (1) cambios en los vientos y la temperatura, (2) exposición de la cabeza al sol, (3) llanto, y (4) miedo<sup>12</sup>.

El pronóstico también es peor cuando la enfermedad se manifiesta en una edad temprana: “Los niños pequeños cuando son atacados por esta enfermedad generalmente mueren, si las lluvias son copiosas y con viento del sur; por las venas menores siendo delgadas no pueden admitir la flema debido a su espesor y abundancia, pero la sangre se enfría y se congela, causando la muerte”. Pero, para las personas mayores, el pronóstico es mejor: “Las personas mayores no mueren por un ataque de la enfermedad, ni tampoco se contorsionan”. En su otro tratado, *Lesiones de la cabeza*, Hipócrates señala que las lesiones de la cabeza a menudo provocan convulsiones. Él por lo tanto introdujo la idea de la epilepsia posttraumática (si bien explicamos que los Egipcios ya la habían descrito): “Y en su mayor parte, las convulsiones se agraran al otro lado del cuerpo, ya que, si la herida se sitúa en el lado izquierdo, las convulsiones afectan el lado derecho del cuerpo”. Hipócrates parece haber descrito las crisis epilépticas focales: “Convulsiones de los dedos de la mano, sin fiebre”. En cuanto a la terapia, Hipócrates consideraba que la epilepsia era curable: “También es curable, no menos de otras enfermedades, a menos que por un largo período de tiempo esté tan arraigada como que se vuelva más poderosa que los remedios que se aplican”. Este concepto sigue vigente hasta la actualidad. En sus *Epidemias*, Hipócrates recomienda la completa abstinencia de comida y bebida. En su *Sobre la virginidad*, recomienda el matrimonio y el embarazo para evitar los ataques epilépticos durante la pubertad. El *Cuerpo Hipocrático* (Figura 13) comprende casi 70 libros diferentes que se remontan a los siglos VI a III a. C. Es obvio que algunos escritos no pueden ser atribuidos sólo a Hipócrates: los textos son heterogéneos y algunos de ellos son contradictorios y claramente obra de varios autores. El autor de los textos hipocráticos, sea el mismo Hipócrates o no, fue el primero en disputar el origen divino de la enfermedad y establecer un enfoque más científico para el estudio de la epilepsia y sus síntomas<sup>12</sup>. Hipócrates distinguió a la histeria de la epilepsia, lo que sería claramente definido muchos años después por Jean Martin Charcot (1825-1893).

En ese tiempo se propuso por primera vez una explicación científica, refutando el entonces popular pensamiento mágico como la causa. Sobre la enfermedad sagrada, un libro de la colección hipocrática que data de alrededor del 400 a. C. fue escrito por un médico des-

conocido y fue el primer intento de ver la epilepsia de una manera científica y racional. Se afirmó que la sede de la enfermedad se encontraba en el cerebro, “un órgano de los sentidos, el movimiento y el intelecto”. Fue causado por un desbordamiento de flema en el cerebro, que se precipita hacia los vasos sanguíneos del cuerpo para causar todos los síntomas del ataque. Praxágoras (cerca del 340 a. C.) (Figura 14) propuso que la agregación de humores flemáticos en la aorta (que él creía que era el órgano central de la inteligencia y el asiento del pensamiento) causaba epilepsia, al bloquear el paso de “pneuma psíquico” (un término para describir una sustancia similar al aire que sirve como capa subyacente para las funciones mentales) del corazón, que a su vez hace que el cuerpo se estremezca y convulsione<sup>13</sup>.

El médico debe entender y distinguir la verdadera causa de los fenómenos epilépticos con el fin de tratar a los pacientes adecuadamente y de manera eficiente. Hipócrates, al afirmar que la epilepsia era una enfermedad del cerebro y desvincularla de la posesión demoníaca realizó una de las más importantes y originales contribuciones a la historia de la medicina. Hipócrates unió los componentes científicos y humanísticos de la medicina.

## LA EPILEPSIA EN LA ERA POSHIPOCRÁTICA: ALEJANDRÍA, ROMA Y BIZANCIO

Lucio Apuleyo Platónico (123/125-180 d. C.) (Figura 15), más filósofo que médico, se defendió de la acusación de haber practicado magia en un esclavo y en una mujer intentando probar el interés científico de su examen. Él explicó la epilepsia basado en las opiniones de Aristóteles y Platón, resumiendo en su *Apología* las opiniones contemporáneas sobre la epilepsia.

Galeno de Pérgamo (129-201 d. C.) (Figura 10) uno de los médicos más famosos del período romano, sistematizó la nosología y describió la epilepsia con exactitud en su clásico tratado *Definiciones Médicas*<sup>13,14</sup>. Definió la epilepsia como “un ataque a la mente y a los sentidos junto con una caída repentina, en algunos con convulsiones, en otros, sin embargo, sin convulsiones. Además, en estos pacientes la espuma fluye por la boca cuando el mal está disminuyendo y pasa su altura”. Pudo diferenciar tres formas de epilepsia: 1) idiopática, atribuida a un trastorno cerebral primario; 2) formas secundarias, atribuidas a una perturbación de la función cardíaca transmitida por el flujo de líquidos secundariamente al cerebro (epilepsia simpática); y 3) un tercer tipo atribuido a una perturbación de otra parte del cuerpo humano que se transmite secundariamente al cerebro. “En todas las formas”, escribió Galeno, “es el cerebro el que está enfermo; o bien la enfermedad se origina en el propio cerebro, o bien se eleva por simpatía al cerebro desde el orificio cardíaco del estómago”. “Rara vez, sin embargo, puede tener su origen en cualquier parte del cuerpo y luego sube a la cabeza de una manera que el paciente puede sentir”. Su explicación

de la epilepsia simpática se originó en sus observaciones de pacientes que relatan síntomas como palpitaciones, sensaciones abdominales, entumecimiento u hormigueo antes de las crisis o como los síntomas iniciales de su ataque epiléptico.

En *Sobre la localización de las enfermedades (De locis affectis)*, Galeno transmitió al lector los resultados de su experiencia médica, mediante el procedimiento de combinar problemas médicos con historias clínicas y casos personales, así como la obtención del diagnóstico y el pronóstico, seguidos de consejos para el tratamiento de cada lesión. En este texto, Galeno introdujo el concepto de “aura” (en griego, que significa “brisa”) como predecesor o aviso de las crisis, basándose en el relato de los síntomas de un caso de un niño de 13 años: “Escuché al niño decir que su condición comenzó en la parte inferior de su pierna y luego se movió hacia arriba a través del muslo, la ingle y el lado del pecho por encima del muslo afectado hasta el cuello y luego a la cabeza. Tan pronto como llegó a esta parte, dijo que ya no era consciente de sí mismo. Cuando los médicos preguntaron cómo era el movimiento en la cabeza, otro chico dijo que el movimiento hacia arriba era como una brisa fría (aura)”. Otro aporte importante fue la diferenciación entre la epilepsia del tétanos, afirmando que, en la epilepsia, todo el cuerpo está afectado con pérdida de conciencia. El análisis de los escritos galénicos nos hace pensar que Galeno no aconsejaba ningún tratamiento especial para la epilepsia. En general, aconsejó dietas especiales, evacuación de humores flemáticos y hemorragias de la parte inferior del brazo o del muslo. Además, aconsejó evitar cualquier cosa que pueda provocar un ataque, así como realizar ejercicios leves. Galeno sugirió remedios mágicos que involucran a los humanos huesos: “Sé que algunos de los nuestros han curado la epilepsia y la artritis en muchos casos prescribiendo un trago de huesos quemados (humanos), a los pacientes no se les dice lo que han bebido para que no tengan náuseas”.

Areteo de Capadocia (85-138 d. C.) (**Figura 16**) fue el primero en describir las alucinaciones que ocasionalmente preceden a los ataques epilépticos<sup>15,16</sup>. Observó que los olores fétidos, los círculos luminosos de diversos colores, los ruidos de las orejas, los temblores y las sensaciones en las manos o los pies pueden ocurrir antes de la convulsión<sup>15</sup>. Definió la epilepsia como “una enfermedad de formas diversas y horribles”, mientras que un paroxismo epiléptico aislado es una aflicción aguda. Comparó el ataque de un gran mal con las mejoras de un animal sacrificado y la espuma en la boca con la del mar. También observó la tendencia de las convulsiones a repetirse, una vez establecidas, y el fenómeno de la locura epiléptica. Después de la caída al suelo, Aretaeus distinguió tres períodos principales: manifestación, disminución, cese. La manifestación se caracteriza por la insensibilidad y las convulsiones tónicas y clónicas. Al final de la etapa de disminución, los pacientes parecen asfixiarse, con signos

concomitantes que incluyen la erección de los genitales. Durante la etapa de disminución, los pacientes descargan inconscientemente orina, excrementos y semen. Luego, un flujo de espuma pone fin a la asfixia. Al final de la etapa de disminución, surgen con la convulsión terminada. Durante el cese, los pacientes todavía manifiestan varios signos de malestar físico y mental. La descripción de Areteo de la epilepsia del gran mal es también es sumamente detallada: “Durante el ataque, la persona yace insensible, las manos se agarraron juntas por el espasmo; las piernas no sólo se cruzan, sino que también se mueven de aquí para allá por los tendones. La calamidad tiene un parecido con los toros sacrificados; el cuello doblado, la cabeza está distorsionada de varias maneras, ya que a veces está arqueada, por así decirlo hacia adelante, de modo que la barbilla descansa sobre el pecho... la lengua sobresale, de modo que se corre el riesgo de una gran herida, o de un trozo de ser cortado, si los dientes se unen a la fuerza con el espasmo; los ojos girados hacia adentro, los párpados en su mayor parte se separan y se ven afectados por la palpitación; pero si se desean cerrar los párpados, no pueden unirlos, de modo que el blanco de los ojos se puede ver desde abajo; las cejas a veces se relajan hacia el espacio mesial, como en aquellos que están frunciendo el ceño, y a veces se retractan en las sienes anormalmente, de modo que la piel de la frente está muy estirada, y las arrugas en el espacio *intersuperciliaris* desaparecen: las mejillas están rojas y temblorosas; los labios a veces comprimidos juntos en una punta afilada, y a veces separados hacia los lados, cuando se estiran sobre los dientes, como en personas sonrientes... distensión de los vasos en el cuello; incapacidad de hablar como en la asfixia; insensibilidad incluso si llaman en voz alta. La pronunciación es un gemido y un lamento; y la respiración una sensación de sofocación... el pulso fuerte, y rápido, y pequeño al principio... pero cuando llegan a la terminación de la enfermedad, hay descargas inconscientes de la orina, y las descargas acuosas de los intestinos, y en algunos casos una evacuación también del semen... la boca acuosa; flema copiosa, espesa, fría, y si la empujas hacia adelante, podrías arrastrar una cantidad de ella en la forma de un hilo. En consecuencia, escupen espuma, ya que el mar expulsa espuma en poderosas tempestades; y luego al final se levantan, la dolencia que ahora está en su fin. En la terminación, son torpes en sus miembros al principio, experimentan pesadez de la cabeza, y pérdida de fuerza, y están lánguidos, pálidos, sin espíritu y abatidos por el sufrimiento y la vergüenza de la terrible enfermedad”<sup>15</sup>. Esta descripción de una crisis epiléptica tónico-clónica es tan minuciosa, que es equiparable a cualquier descripción semiológica moderna. Su descripción de la llamada “personalidad epiléptica” es igualmente excepcional. Señaló que los que tenían epilepsia tendían a ser: “Lánguidos, desanimados, estúpidos, inhumanos e insociables, en cualquier período de la vida; desvelado, sujeto a muchos sueños horribles, sin apetito, y con mala digestión; páli-

do, de color plumizo; lento para aprender, de la torpeza del entendimiento y de los sentidos; aburridos del oído; tienen ruidos y zumbidos en la cabeza; expresiones que son indistintas y desconcertantes, ya sea por la naturaleza de la enfermedad, o de las heridas durante los ataques; la lengua rodaba en la boca de forma convulsiva de varias maneras”. También hizo aportes sobre el tratamiento: sugirió para el paroxismo la sección venosa, las pomadas, las ventosas y la provocación de vómitos. También empleó procedimientos como sangrado en el codo y la frente, ventosas, corte de arterias, trepanación y cauterización del cráneo, aplicación de rubefacientes en la cabeza y purga con fuertes flegmagos. Los pacientes mayores deben ser tratados, sugiere, con remedios que ayuden a la digestión, y que tengan un efecto calentador, secante y diurético, particularmente el *castoreum* y los *teriáceos*. También sugiere que el paciente evite las sensaciones que puedan provocar un ataque, así como la moderación del sueño. Empleó terapias extremas, como la trepanación, ahora conocidas como craneotomía.

Sorano de Éfeso (98-138 d. C.) (**Figura 17**) considerado el padre de la Ginecología y Obstetricia, escribió su obra maestra *Sobre las enfermedades de las mujeres*, en la que incluyó un tratado sobre el parto y que se usó como guía por más de quince siglos. Fue el primer biógrafo de Hipócrates, de cuya obra solo se conserva un fragmento. Nació en Grecia e inició su profesión en Alejandría y luego en Roma; junto a otros médicos menos conocidos de la época romana proporcionaron excelentes descripciones de diversos aspectos de las crisis epilépticas. Por ejemplo, explica en forma detallada los síntomas de la epilepsia y considera a las meninges como el origen de la enfermedad: “Pesadez y vértigo en la cabeza, un ruido interno, que también se siente en el occipucio, tensión en los ojos, zumbido en los oídos o dificultad para oír. Y junto con el vértigo, el oscurecimiento de la vista o algo que cuelga ante los ojos, ya que eran, ya sea similares a las manchas de mármol que los griegos llaman *armarygmata* o *marmarygas* o similar a las telarañas o a muy nubes delgadas o a animales voladores muy pequeños como los mosquitos. Los pacientes también perciben pequeñas chispas, por así decirlo, o círculos ardientes que se llevan ante sus ojos. La lengua no es flexible, y al mismo tiempo los músculos se mueven, y tienen dolores entre los hombros. También sigue el rigor de la garganta y una concomitante distensión precordial de alimentos. Erección de los genitales sin razón evidente y el frecuente deleite de relaciones sexuales. A veces también la pérdida de semen durante el sueño, que los griegos llaman *onirogmon*. La mente está ansiosa y preocupada, y se despiertan fácilmente a la ira sin mayor razón. Hay olvido por lo que se ha hecho poco antes y una disposición lista para las cosas que causan tristeza...”<sup>16</sup>.

La aparición de la medicina hipocrática, después de todo, no está conectada con un claro dominio de la medicina científica sobre otras prácticas. Un análisis más

detallado de este conflicto revela que el racionalismo hipocrático no se opone a la idea de lo divino y de la religión en general, sino a las creencias religiosas relativas a las enfermedades<sup>17</sup>.

En la época bizantina se abandona el término enfermedad sagrada y se la comienza a conocer por epilepsia; casi todos los autores reconocen al cerebro como origen de la enfermedad<sup>18</sup>.

Oribasio de Pérgamo (320-400 d. C.) (**Figura 18**) fue médico personal de Juliano el Apóstata, recogió en 70 volúmenes (*Las Sinagogas médicas*) todo el saber médico hasta esa fecha. Con el consejo de Oribasio, Juliano estableció la obligatoriedad de obtener a través de un examen una licencia (*symbolon*) oficial para ejercer la medicina. Él inició la tendencia del origen cerebral de la epilepsia, pero reconociendo que factores como la Luna y los cambios atmosféricos podían influir en el tipo de crisis comiciales que el paciente presentaba y la posibilidad de que la alteración del humor flemático pudiera originarla<sup>19</sup>. Distingue, en cuanto a la terapia, la de las convulsiones, sobre todo con sustancias oleosas, y aquella que se debe aplicar durante el período intercrítico, sobre todo con purgantes.

Aecio de Amida (502-575 d. C.) (**Figura 19**), particularmente distinguido por su erudición. Trabajó como médico personal del emperador Justiniano I. Escribió una enciclopedia médica titulada *Dieciséis libros médicos* o *Tetrabiblión*, un compendio del saber médico del Imperio bizantino heredado de Galeno. En el libro ocho aparece escrita por primera vez la palabra acné. Hizo descripciones referentes a la epilepsia y, dejando claro que en su génesis siempre está implicado el cerebro, clasificó las crisis en función del inicio de las convulsiones: cerebro, extremidades o estómago<sup>20-22</sup>.

Pablo de Egina (625-690 d. C.) (**Figura 20**), lumbre del saber médico, publicó su obra en 7 volúmenes llamado *Epítome*, que es una enciclopedia de Medicina, de Cirugía y de Obstetricia. Además, describió los pólipos nasales, el líquido sinovial de las articulaciones, realizó resección de costilla para el tratamiento del empiema pleural, además escribió sobre oftalmología y cirugía militar. Aportó interesantes descripciones de las crisis epilépticas. Así, describió el grito epiléptico y cómo antes de las convulsiones puede haber palidez facial o movimientos descontrolados de la lengua. Indicó que la sialorrea puede ser uno de los síntomas cardinales de una crisis comicial y la relajación de esfínteres, uno de los acompañantes. Añadió los tumores dentro de las posibles causas de la epilepsia<sup>23,24</sup>.

Alejandro de Tralles (525-605 d. C.) (**Figura 21**) escribió un tratado de patología de 12 tomos *Biblión Therapeutikon*, además de estudios sobre el sistema nervioso. Dedicó a la epilepsia el capítulo XV completo del *Medici libri duodecim*. La define como una enfermedad de la cabeza, donde se origina la capacidad de sentir y el movimiento. Dice que demuestra que es una enfermedad de



la cabeza el hecho de que los afectados por ella no pueden oír, ni ver, ni entender, ni acordarse de nada, sino que yacen privados de todo sentido, como muertos, y son incapaces de recordar nada después del episodio<sup>25-27</sup>. Puede originarse en la cabeza, el estómago, las extremidades o en otra parte del cuerpo, pero siempre termina afectando a la cabeza. La presenta como una enfermedad provocada por algún padecimiento de la 'boca del ventrículo', como ocurría con las alteraciones de memoria. En esta descripción se ha considerado la interpretación de auras. Se dan indicaciones sobre los alimentos beneficiosos para la epilepsia: la leche no es recomendable, puesto que genera convulsiones y obstruye los nervios. Se recomienda, en cambio, que los epilépticos beban vino con moderación, coman pan asado fermentado, hortalizas y, entre las carnes, se indican las de ave. Entre las plantas medicinales que curan la epilepsia se menciona la decocción de hisopo y la de eneldo, y se recomiendan también los medicamentos purgantes. Las recomendaciones dietéticas en la edad infantil son algo diferentes: evitar la leche y dietas ricas en carnes y grasas, y tomar verduras como el repollo o los puerros, pero no consumir apio. Rechaza en su tratamiento la práctica de la trepanación, porque piensa que sus perjuicios podrían ser mayores que sus beneficios potenciales<sup>27</sup>.

Sin embargo, junto a los importantes avances de nuestra comprensión de la epilepsia en ese tiempo, la magia y la religión persistieron en las creencias sobre el origen divino de la enfermedad.

## ÉPOCA PREHISPÁNICA

Se tiene documentado que en la América prehispánica, dentro de la cosmovisión de los nahuas (mexicas), la epilepsia era considerada como una forma grave de "debilidad del corazón". A la epilepsia se le llamaba *yolpapatzimiqlitzty*, que significa debilidad a causa de una fuerte opresión en el corazón; o bien "amortecimiento por intensa compresión del corazón". Así, cuando la epilepsia se manifestaba como desmayos se la clasificaba como una fuerte opresión en el corazón. Esta concepción, que también existió en Europa, está descrita en los textos de Sahagún, donde establece que: "siente que el corazón se desatina y el desmayo viene por un amortecimiento del corazón"<sup>28-32</sup>. En cuanto a la cultura maya, acerca de esta enfermedad existen explicaciones relativas a las asociaciones del alma y los animales; también se aprecia que de acuerdo a su nivel social les correspondía también un determinado animal. Para la cura existía una lucha con el alma protectora del animal que tenían destinado. La persona que lograba curarse adquiriría los poderes para desempeñarse como brujo en su comunidad y así atender a otras personas que padecían la enfermedad. La tradición también refiere que algunas personas con epilepsia podían no volver a presentarla. Para los mayas, la epilepsia es conocida como 'tut tub ik'al' (literalmente 'quien respira con agitación'), es una enfermedad: "que se agarra de grande y que se va a la sangre" para la cual

no hay un remedio eficaz. Se trata de una enfermedad mágica, cuya interpretación está basada en el nagualismo, un conjunto de tradiciones milenarias comunes a muchas culturas mesoamericanas, según las cuales a todo hombre le es asignado en su nacimiento "un nahual" o alma compañera que compartirá su destino. En función del rango socio-religioso del sujeto, su nahual será un puma o un gavilán (si se trata de sacerdotes); un ocelote o una oveja (si pertenecían a clases humildes). Un ataque al nahual de ese hombre supone su enfermar; de este modo la epilepsia tiene su origen en un abuso sufrido por ese animal acompañante del individuo, tras una contienda entre los naguales o espíritus que sirven a las fuerzas del bien y del mal. Aunque el 'tut tub ik'al' no se cura, sí se "puede calmar". Para ello existe una combinación de dos hierbas conocidas como *kaxlam tunin*, que es una planta parecida al algodón y *cheneh pox sib*: los granos secos y molidos de ambas se mezclan y se toman en agua fría durante una semana<sup>32</sup>.

En el Perú precolombino, la epilepsia se atribuyó a causas sobrenaturales; y por lo tanto, la curación debía realizarse por medios mágico-religiosos. Las prácticas y creencias con relación a la cultura de los incas han llegado como costumbres, pues no existe material arqueológico de referencia sobre epilepsia. La imagen que aporta los datos más antiguos sobre la epilepsia en la cultura inca fue la ilustración (**Figura 22**) realizada por Felipe Guamán Poma de Ayala (1534-1615) de Chimbo Mama Cava o Mama Micay, quien fuera la esposa de Capac Yupanqui (1320-1350), quinto gobernante Inca. Poma de Ayala realizó un excelente dibujo y describió sus crisis así: "la mujer era muy bella, tranquila y modesta. Después de haberse casado adquirió la epilepsia, la cual le hacía sufrir hasta tres veces al día. Ella lloraba y gritaba, atacaba a otros, se jalaba sus cabellos. Se tornó muy fea"<sup>32</sup>. Algunos cronistas dicen que Mama Micay mató a su hermano-esposo envenenándolo (la bibliografía no aclara cómo realizó Poma de Ayala esta descripción ya que lo separan 200 años entre él y Mama Micay)<sup>32</sup>.

Según los mayas, las enfermedades y los males provenían de los malos vientos, de los hechizos y brujerías, de la conjunción de los astros o por el enojo de alguno de los dioses de la teogonía maya. Por este motivo, las enfermedades eran curadas bajo un signo y oración religiosa de los sacerdotes; es decir, el tratamiento de una enfermedad era la combinación de religión, magia y experiencia personal<sup>32,33</sup>. Una muestra de lo anterior se ilustra en el siguiente texto tzotzil, que se considera una pieza poética de carácter ritual y mágico en donde se describe lo que le ocurre al enfermo cuando se encuentra con la crisis convulsiva y el observador ruega por el cese de ésta.

### Rezo para curar la epilepsia

*Fuego amarillo, te has convertido en epilepsia.*

*Viento del norte, te has convertido en epilepsia.*

*¡Arréglate, pulso grande!*

*¡Arréglate, pulso chico!*

*Los dos pulsos en una hora, en media hora, así sea, Señor.  
Así te acabas sobre trece montañas, sobre trece lomas,  
abí te acabas en medio de trece filas de rocas,  
abí te acabas en medio de trece filas de árboles.*

El médico-curandero desempeñaba un papel importante recurriendo a métodos de adivinación para encontrar la solución. Los incas, y especialmente los aztecas, usaban un gran número de medicinas botánicas y preparaban diversos remedios a partir de elementos naturales.

## LA EPILEPSIA EN LA EDAD MEDIA

Durante la Edad Media (476-1492), las opiniones científicas sobre la epilepsia sufrieron un fuerte retroceso, y la idea de la posesión por demonios y espíritus malignos volvieron a ser considerados como causa de la epilepsia<sup>16</sup>. Durante la época medieval, el simbolismo, la demonología y creencias religiosas, que fueron heredadas de los pensamientos greco-romanos, dominó las corrientes de la vida y la ciencia. Como en todas las ciencias, el misticismo y el dogmatismo afectaron a la medicina. Los médicos medievales aplicaron el antiguo sistema babilónico basado en la creencia de la posesión demoníaca de la epilepsia, la histeria y las psicosis. La terapia para la epilepsia se basó en rituales con pacientes considerados “poseídos” o etiquetados como brujas y hechiceros. Los escritos de esa época se referían a la epilepsia como el “mal de la caída”, “demonio” y “locura”; este último término se refería a la relación o influencia que la luna tenía sobre los pacientes con enfermedades psiquiátricas. La descripción de las convulsiones durante esta época fue poco precisa, lo que causó un solapamiento y confusión entre la epilepsia y los trastornos mentales<sup>32,34</sup>.

En los relatos medievales, la presencia de Dios, el Diablo y varias otras visiones fueron comunes, llevando a los médicos y a la Iglesia a sugerir el exorcismo como la única cura posible. A partir de los 13 años, Juana de Arco (1412-1431) experimentó momentos de éxtasis asociados con la luz, voces que escuchaba de Santos y afirmó ver visiones de ángeles, todos probablemente síntomas de una crisis epiléptica. Incluso hoy en día muchas de esas supersticiones se mantienen. Mientras que la epilepsia es una enfermedad bastante común, los pacientes epilépticos constituían grupos socioculturales que eran estigmatizados y experimentaron una grave discriminación social, que afectaba al paciente en cuanto a la adherencia al tratamiento y la comprensión de su enfermedad. La epilepsia, en la época medieval, era considerada como una enfermedad contagiosa. El culto *chthonian* de los antiguos griegos se mantuvo. Estas ideas *Chthonic* (theta del a n i k /, Reino Unido también /k theta del a n/; del griego antiguo: *χθόνιος*, romanized: khthónios [k<sup>h</sup>t<sup>h</sup>ónios], “en, debajo o debajo de la tierra”, de *χθών*khthōn “tierra”) significa aquello que es “subterráneo” haciendo referencia a deidades o espíritus del inframundo originadas en la religión griega antigua. Esto lle-

vó al aislamiento de los pacientes epilépticos y como ejemplo, el Claustro de San Valentín en Rufach (Alta Alsacia) fundó un hospital de aislamiento para epilépticos en 1486. Los epilépticos, considerados poseídos, fueron excusados de la Comunión y la Eucaristía ya que profanaban los objetos sagrados e infectaban el plato y la taza común. La epilepsia también fue incluida en las enfermedades infecciosas enumeradas en el verso de la llamada Escuela de Salerno<sup>1,6,13,16,34</sup>.

Una revisión de las teorías médicas predominantes en la Edad Media encuentra variaciones entre ellas, especialmente las de Galeno. Estas teorías están carentes de originalidad, pero llenas de especulaciones teológicas que perpetraron la confusión y opiniones supersticiosas de su tiempo. En *De Medicina Ex Graecis Lógica secta auctoribus libertranslatu sub Artabure et Calepio Consulibus*, Casio Félix (Siglo V d. C.) resumió a sus predecesores distinguiendo dos formas de epilepsia: una relacionada con las convulsiones y otra caracterizada por el sueño. Diferenció tres formas patológicas de la enfermedad basadas en su punto de origen: el cerebro, el estómago y cualquier otra parte del cuerpo.

Berthold de Ratisbona (1210-1272) atribuyó a la infección el “mal que cae”, como se llamaba comúnmente la epilepsia durante este período, debido al carácter contagioso del aliento endemoniado del paciente. Los expertos medievales consideraban que las enfermedades como la lepra y la caída del mal eran incurables. La conexión de la epilepsia con la astrología también fue una teoría muy popular en la época medieval. Los paganos creían que la epilepsia era una venganza de la diosa de la Luna. Según estas creencias, la luna creciente calentó la atmósfera que rodea la tierra, que a su vez derritió el cerebro humano y provocaba los ataques epilépticos. Entre los médicos más influyentes de esta época se destacan: Arnaldo de Villanova (1238-1311) (**Figura 23**), su fama lo llevó a ser médico de la corte de los reyes de Aragón, Pedro el Grande, Alfonso III y Jaime II. Además de algunas traducciones de Galeno y Avicena; Bernard de Gordon (1270-1330) (**Figura 24**), un profesor de Montpellier de 1285 a 1307; y Juan de Gaddesden (1280-1361) fue un médico inglés medieval que escribió un tratado de medicina titulado *Rosa Anglica* considerado el primer libro de texto de medicina en inglés, fue médico de Eduardo II de Inglaterra. Villanova, en su libro sobre la epilepsia *De Epilepsia*, enfatizó la dependencia de la enfermedad de las constelaciones de estrellas y en particular, la Luna. Como remedios, sugirió el uso de órganos de animales y piedras preciosas. En su *Breviario* mencionó que “la verdadera epilepsia es engendrada con flema; epilepsia espuria por bilis negra mezclada con flema”. Como terapia sugirió un tratamiento de la fiebre, la aplicación de sanguijuelas sobre el bazo y la administración de una cataplasma compuesta de estiércol de paloma y huevos de cuervo. Bernard de Gordon en 1303 aconsejaba que un sacerdote debía recitar el Evangelio en el pasaje que dice: “Este tipo de demonio no es expulsado sino por la oración

y el ayuno”. Sugirió que este pasaje debe ser anotado y llevado por el paciente como un amuleto reproduciendo puntos de vista supersticiosos sobre la epilepsia. La mayoría de los médicos medievales adoptaron los conocimientos de Galeno. Por ejemplo, Juan de Gaddesden distinguió tres formas de epilepsia: menor, media y mayor, asignando los sinónimos verdadero y más verdadero. Epilepsia menor se atribuye a la obstrucción de las arterias, la epilepsia a la obstrucción de los nervios y mayor a una obstrucción de los ventrículos del cerebro. Giovanni Michele Savonarola de Padua (1385-1466) (**Figura 25**) observa tres causas principales de la epilepsia: primitiva, antecedentes y conjunto. Las causas primitivas se identifican con las causas externas, los antecedentes preceden al brote y se dividen en “complexional” y humoral, mientras que el conjunto de las causas están relacionadas con la manifestación de la enfermedad. Valesco de Taranta (1382-1418), un famoso médico portugués, describió un interesante caso de la epilepsia en el siglo XIV, el caso de un hombre con una herida en la cabeza que penetra en la piamadre; el individuo tuvo hasta ocho crisis epilépticas al día y finalmente murió, a pesar de haber recibido el tratamiento por el mismo médico<sup>6,13,16,34</sup>. Debemos mencionar el enorme sufrimiento y persecución de las personas con epilepsia durante la Inquisición. Se utilizaba como una especie de manual de diagnóstico de enfermedades *Malleus Maleficarum* (del latín: Martillo de las Brujas), la mayoría de ellas psiquiátricas, que incluyó a la epilepsia, publicado en 1486 (**Figura 26**). Fue probablemente el tratado más importante que se haya publicado en el contexto de la persecución de brujas en el Renacimiento escrito y compilado por dos monjes dominicos alemanes, Heinrich Kramer y Jacob Sprenger. En ese momento se elevaron las voces del humanista Juan Luis Vives (1492-1540) y del médico holandés Jonathan Weyer (1510-1588). Este último es autor del libro *Acerca de las supersticias de los demonios* en donde reclama un tratamiento médico para los supuestos endemoniados, considerándolos enfermos. Las convulsiones están documentadas como una de las muchas características posibles de las brujas en este texto clásico sobre la caza de brujas, algo que condujo directa o indirectamente a la muerte de miles de mujeres, muchas de las cuales tenían epilepsia, durante los aproximadamente 200 años de vida de la inquisición. En la Parte II, pregunta I, Capítulo XI, específica: “Pero no hay ninguna enfermedad corporal, ni siquiera la lepra o la epilepsia, que no pueda ser causada por las brujas... Porque a menudo hemos encontrado que ciertas personas han sido visitadas con epilepsia o la enfermedad de la caída por medio de huevos que han sido enterrados con cadáveres, especialmente los cadáveres de brujas, junto con otras ceremonias de las que no podemos hablar, particularmente cuando estos huevos han sido dados a una persona ya sea en comida o bebida”. Esta cita pertenece a este libro, que sirvió como guía para la Inquisición durante 200 años, desde fina-

les de 1400 hasta la época de los juicios a las brujas de Salem en 1692 en los Estados Unidos. Cientos de miles de brujas acusadas (quizás millones), la mayoría mujeres, fueron asesinadas. Sin duda, muchas de estas personas padecían epilepsia. Si bien existía el conocimiento entre los médicos del origen orgánico de la epilepsia, la mayoría de las personas creía que las brujas y los demonios tenían un papel en esta enfermedad<sup>1,6,13,16,34-36</sup>.

Las personas con epilepsia sufrieron denigración y persecución por la Iglesia Católica. Los miembros de la Iglesia Católica expresaron diferentes opiniones sobre la epilepsia. Santa Hildegarda de Bingen (1098-1179) (**Figura 27**), por ejemplo, distinguía entre dos tipos de epilepsia: “una ira vengativa pone en movimiento la sangre causando un tipo de epilepsia” mientras que los pacientes con inestabilidad o “la moral baja sufre el segundo tipo”. San Valentín (175-273), un santo medieval de la Iglesia Católica, se dijo que trató la epilepsia. Su nombre en alemán se origina en la frase *fall net hin* (Valentín) que significa “no caigas abajo”. San Valentín era una persona que protegía a las personas de enfermedades que causan que alguien se caiga y pierda sus sentidos, una situación muy similar a la epilepsia<sup>35,37</sup>. San Juan el Bautista (I a. C. - 31 d. C) también tenía una conexión con la enfermedad. En Francia, *le mal Saint-Jean* (la enfermedad de San Juan) era una expresión muy común. Una teoría que conecta a San Juan con la epilepsia está basada en su decapitación por Herodes Antipas (20 a. C. - 39 d. C.) y la subsiguiente caída al suelo. San Juan fue originalmente el Santo Patrón de “la manía de bailar”. Más tarde, sin embargo, San Vito de Lucania (siglo III - 303 d. C.), un mártir cristiano de Sicilia tomó el lugar de San Juan como patrón de esta neurosis, y San Juan fue proclamado como Santo Patrón de la Epilepsia. Los tres Reyes Magos, del relato bíblico del nacimiento de Jesús también tenían una reputación como patrocinadores de la epilepsia principalmente porque cayeron ante la divinidad del niño y ofrecieron regalos de manera similar. Desde la Iglesia Ortodoxa Griega tomaron como Santo Patrón a San Tychonas de Chipre, quien supuestamente curó a muchas personas poseídas<sup>35,37</sup>.

La pintura de Rafael (1483-1520) la “Transfiguración de Cristo” (**Figura 28**) ilustra pasajes de los Evangelios en los que Jesucristo expulsa al diablo de un niño con epilepsia. Este pasaje también es conocido como la “Cura del niño lunático”, una vez más refiriéndose a la influencia de la Luna en las enfermedades mentales y en particular la epilepsia<sup>14</sup>.

Hay varias referencias similares a la epilepsia en la Biblia, en gran parte formando la visión cristiana de la epilepsia de la Edad Media como una enfermedad demoníaca o resultado de la brujería. Los enormes aportes de Galeno y los médicos de la era hipocrática se dejaron de lado, pero otras manifestaciones (eventos parciales y parciales complejos) fueron reconocidas como de origen epiléptico. Mientras estos pensamientos predominaban en Occidente en el Oriente Medio, Ibn-e-Sina,

un médico persa, conocido como Avicena (980-1037 d. C.) (**Figura 29**) en el mundo occidental-céntrico en la Edad de Oro del Islam, realizó importantes contribuciones al campo de la epileptología en su libro maestro *Al-Qanun fi al-Tibb* (Canon de la Medicina). Avicena creía que la manifestación clínica de una crisis epiléptica podría estar asociada a su lugar de origen en el cuerpo (cerebro, estómago, bazo, el “Maraq” definido como una estructura membranosa en el abdomen, o en todo el cuerpo) o la relacionó con la alteración de un humor específico. Describió crisis epilépticas que se asocian a cambios de temperamento (“a un estado similar a la melancolía” y distracción acompañada de reacciones violentas) y disfunciones psiconeurológicas previas a las

convulsiones, como una fuerte ansiedad y excitación. Distinguió crisis que podrían ser similares a la enfermedad de la caída donde no había convulsiones, haciendo clara mención de lo que hoy conocemos como “pseudocrisis” o crisis no epilépticas psicogénicas, es decir, que no tienen una causa orgánica, sino que se atribuyen a orígenes psicológicos. También resaltó el rasgo paroxístico de las convulsiones, que se mantiene hasta el día de hoy. Lamentablemente, un mejor reconocimiento de la epilepsia no se tradujo necesariamente en una mejor comprensión de sus verdaderos orígenes.

En la segunda parte se continuará con el período que va desde el Renacimiento hasta nuestros días.

## BIBLIOGRAFÍA

- Magiorkinis E, Diamantis A, Sidiropoulou K, Panteliadis C. Highlights in the History of Epilepsy: The Last 200 Years. *Epilepsy Res Treat* 2014; 2014: 582039.
- King LS. The Falling Sickness: A History of Epilepsy from the Greeks to the Beginnings of Modern Neurology. *JAMA* 1972;220(6):869.
- Eliade MS. (1974). Archaic techniques of ecstasy. In Princeton: Princeton University Press. En. <http://press.princeton.edu/titles/490.html> (Consultado 12/08/2021).
- Musso CG. Medicina chamánica: su análisis desde una perspectiva científica. *Rev. Hosp. Ital. B. Aires* 2015;35(4):142-144.
- Collado-Vázquez S, Carrillo JM. Cranial trepanation in The Egyptian. *Neurología* 2014;29(7):433-40.
- Peoples HC, Duda P, Marlowe FW. Hunter-Gatherers and the Origins of Religion. *Human Nature* 2016;27(3):261-82.
- Balogh M. Contemporary shamanisms in Mongolia. *Asian Ethnicity* 2010;11(2):229-38.
- Wilson JV, Reynolds EH. Texts and documents. Translation and analysis of a cuneiform text forming part of a Babylonian treatise on epilepsy. *Med Hist* 1990;34(2):185-98.
- Vargas A, López M, Lillo C, Vargas MJ. El papiro de Edwin Smith en la historia de la medicina. *Rev Med Chil* 2012;140(10):1357-62.
- Cortés ME, Rodríguez JL, Rodríguez MI, del Río JP, Vigil P. Año Internacional de Aristóteles: recordando los aportes a la medicina y a la biología humana de este gran polímata. *Rev Med Chile* 2016;144:1497-1501
- Ceriani Cernadas C. El poder de los símbolos. Magia, enfermedad y acto médico. *Rev. Hosp. Ital. B. Aires* 2006;26:87-93.
- Orrego-González E, Peralta-García A, Palacios-Sánchez L. Heracles and epilepsy: the sacred disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2020;78(10):660-662.
- Chirchiglia D, Chirchiglia P. Epilepsy over the centuries: a disease survived at the time. *Neurol Sci* 2020;41(5):1309-1313.
- Flor-Henry P, Shapiro Y, Sombrun C. Brain changes during a shamanic trance: Altered modes of consciousness, hemispheric laterality, and systemic psychobiology. *Cogent Psychology* 2017;4:1313522.
- García-Albea Ristol E. Aretaeus de Cappadocia (2nd Siglo d.C.) y sus descripciones neurológicas tempranas]. *Rev Neurol* 2009;48(6):322-7.
- Diamantis A, Sidiropoulou K, Magiorkinis E. Epilepsy during the middle ages, the renaissance and the enlightenment. *Journal of Neurology* 2010;257(5):691.
- Young P, Finn BC, Bruetman JE, Cesaro Gelos J, Trimarchi H. La vara de Esculapio, símbolo de la medicina. *Rev Med Chile* 2013;141:1197-201.
- Patel P, Moshé SL. The evolution of the concepts of seizures and epilepsy: What's in a name? *Epilepsia Open* 2010;5(1):22-35.
- Economou NT, Lascaratos J. The Byzantine physicians on epilepsy. *J Hist Neurosci* 2005;14:346-52.
- Lascaratos J, Zis PV. The epilepsy of Emperor Michael IV, Paphlagon (1034-1041 a.C.): accounts of Byzantine historians and physicians. *Epilepsia* 2000;41:913-7.
- Miller TS. Byzantine physicians and their hospitals. *Med Secoli* 1999;11:323-35.
- Lascaratos J, Voros D. Fatal wounding of the Byzantine Emperor Julian the Apostate (361-363 a.C.): approach to the contribution of ancient surgery. *World J Surg* 2000;24:615-9.
- Gurunluoglu R, Gurunluoglu A. Paul of Aegina: landmark in surgical progress. *World J Surg* 2003;27:18-25.
- Gurunluoglu R, Gurunluoglu A. Paulus Aegineta, a seventh century encyclopedist and surgeon: his role in the history of plastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2001;108:2072-9.
- Turgut M. Early bone-setting procedures and epileptic seizure at the times of Alexander of Tralles. *Childs Nerv Syst* 2008;24:1-2.
- Clifford Rose F. European neurology from its beginnings until the 15th century: an overview. *J Hist Neurosci* 1993;2:21-44.
- Scarborough J. The life and times of Alexander of Tralles. *Expedition* 1997;39:51-60.
- Suaste-Gómez E. Antecesoros en el devenir de la técnica y medicina en México. *Revista Cienestav* 2006;20:25-37.
- Carod-Artal FJ, Vázquez-Cabrera, C. Pensamiento mágico y epilepsia en la medicina tradicional indígena. *Revista Neurología* 1998;26:1064-8.
- Burneo JG. Sonko-Nanay and epilepsy among the Incas. *Epilepsy and Behavior* 2003;4:181-4.
- Xiu-Chacón G. El arte curativo de los mayas y los primeros médicos de la Península de Yucatán. *Revista Biomédica* 1998;9:38-43.
- Figuroa-Duarte AS, Campbell-Araujo OA. La Visión de la Epilepsia a Través de la Historia. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2015;32:87-101.
- Xiu-Chacón G. El arte curativo de los mayas y los primeros médicos de la Península de Yucatán. *Revista Biomédica* 1998;9:38-43.
- Fatovic Ferenic S, Dürrigl MA. The Sacred Disease and Its Patron. *Epilepsy and Behavior* 2001;2:370-3.
- Murphy E. The saints of epilepsy. *Medical History* 1959: 303-10.
- Gross RA. A brief history of epilepsy and its therapy in the western hemisphere. *Epilepsy Research* 1992;12:65-74.
- Ortiz-Hidalgo C. Águeda de Catania: santa patrona de las enfermedades de la glándula mamaria. *Gaceta Médica de México* 2011;147:437-443.

# Sarcoma selar: reporte de un caso

## Sellar sarcoma: a case report

Yury A. Alvarado Ospina<sup>1</sup>, Soledad Sosa<sup>2</sup>, Santiago González Abbati<sup>3</sup>, Karina Danilowicz<sup>2</sup>

### RESUMEN

Las neoplasias hipofisarias pobremente diferenciadas representan el 1% de las lesiones malignas, entre las cuales son reconocidos los sarcomas hipofisarios, que son extremadamente raros. Presentan un crecimiento y comportamiento local agresivo por lo que se requiere una confirmación histopatológica e inmunohistoquímica para dirigir de una manera adecuada un plan terapéutico. Presentamos a un hombre de 21 años con síntomas caracterizados por cefalea holocraneana intensa asociada a alteraciones del campo visual y oftalmoplejía derecha. La resonancia selar evidenció una masa hipofisaria con componente invasivo por lo que se operó, documentándose por histopatología un tumor mesenquimal. Presentó recidiva, que hizo necesaria una segunda intervención quirúrgica. El estudio histológico y de inmunofenotipo resultó compatible con un sarcoma sinovial monofásico fibroso. Dado el comportamiento agresivo de este tumor, se realizó radiocirugía hipofraccionada. A pesar de una breve estabilidad clínica, evolucionó con recaída y fallecimiento.

**Palabras clave:** sarcoma, hipófisis.

### ABSTRACT

Poorly differentiated pituitary neoplasms represent 1% of malignant lesions, among which pituitary sarcomas are recognized to be extremely rare and infrequently reported. They present aggressive local growth and behaviour, requiring histopathological confirmation and specific immunohistochemistry to direct a suitable therapeutic plan. We present the case of a 21-year-old man with intense generalized headache associated with visual field alterations and right ocular ophthalmoplegia. The sellar resonance showed a large pituitary mass with an invasive component, and is referred to surgery. Histopathology confirmed the presence of a mesenchymal tumour. After a subsequent recurrence, requiring a second intervention was required, with a histological and immunophenotype study compatible with a single-phase fibrous synovial sarcoma. Given the poor behaviour of this tumour, hypofractionated radiosurgery was performed, achieving a brief clinical stability with a subsequent resumption of symptomatology, tumour progression and death.

**Keywords:** sarcoma, pituitary gland.

Fronteras en Medicina 2021;16(3):230-233. <https://doi.org/10.31954/RFEM/202103/0230-0233>

### INTRODUCCIÓN

La evaluación de los sarcomas de células fusiformes es un reto diagnóstico en la actualidad desde el punto de vista clínico, imagenológico e histopatológico dada la escasez de reportes en la literatura. La presencia de estos tumores en ausencia de historia de exposición a la radiación es rara: hay pocos casos descritos hasta el momento, lo que genera mayor dificultad para su identificación y para el tratamiento. Actualmente se propone un manejo multimodal donde la resección quirúrgica seguida por la radioterapia adyuvante y posterior quimioterapia ha tenido resultados variables<sup>1</sup>.

Hasta el 2020 se han reportado 25 casos de sarcoma selar, lo que nos impulsa a comunicar este caso clínico

con el fin de evaluar el comportamiento de este tipo de tumor y revisar las opciones terapéuticas hasta el momento documentadas en la literatura<sup>2</sup>.

### CASO CLÍNICO

Un paciente de sexo masculino de 21 años consultó por cefalea de un año de evolución, que limitaba sus actividades cotidianas y no mejoraba con la utilización de analgésicos. Agregó disminución de la agudeza visual, diplopía y oftalmoplejía del ojo derecho el mes previo a la consulta. El paciente no presentó otros antecedentes patológicos de importancia personales ni familiares. Se realizó una resonancia magnética cerebral (RMN) donde se evidenció cambios anatómicos en región hipofisaria

1. Servicio de Endocrinología Keralty. Bogotá, Colombia.
2. División endocrinología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires.
3. Servicio de Neurocirugía, Hospital Británico. Servicio de Neurocirugía, Hospital de clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires.

Correspondencia: Soledad Sosa. Av Córdoba 235 I, piso 5, sala 2. C120AAF CABA, Argentina. Tel: 5950 8830. [drasoledadsosa@yahoo.com.ar](mailto:drasoledadsosa@yahoo.com.ar)

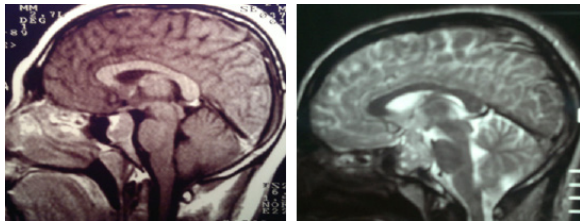
Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 14/07/2021 | Aceptado: 22/08/2021

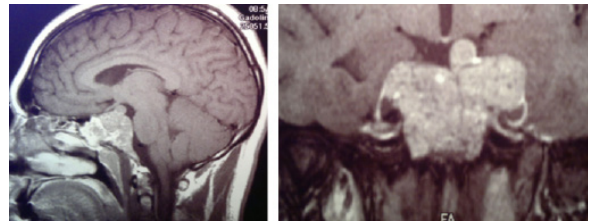
**Tabla 1.** Perfil hormonal realizado previo a segunda cirugía.

Evaluación hipofisaria posquirúrgica	Valor (rango)
Prolactina	14 ng/ml (2.5-17)
FSH	2.9 mUI/ml (0.7-11.1)
LH	1.8 mUI/ml (0.8-7.6)
TSH	0.05 mUI/ml (0.4- 4) *
T4 total	5 ng/dl (4.5-12.5)
T4 libre	0.8 ng/ml (0.8-1.9)
T3	41 ng/dl (60-180)
Testosterona total	1.9 ng/ml (2.7- 10.1)
Testosterona biodisponible	1.06 ng/ml (1.14-3.21)
Cortisol	1.2 mcg/dl * (5-22)
IGF-1	296 mcg/ml (166-358)

\* Tratamiento con levotiroxina 75 mcg, hidrocortisona 15 mg am/5 mg pm



**Figura 1.** Resonancia magnética selar al momento del diagnóstico: en la región hipofisaria se observa una lesión nodular que alcanza 20 mm de diámetro cefalocaudal, con algunas áreas de calcificación en secuencia T1. Se extiende a nivel selar y supraselar, con compromiso óseo en vértice del peñasco del lado derecho y del hueso esfenoidal como se visualiza en secuencia T2.



**Figura 2.** Resonancia selar coronal y sagital previa a segunda intervención quirúrgica: formación de partes blandas a nivel de región selar que se extiende hasta la cisterna supraselar, así como también a nivel paraselar con compromiso de ambos senos cavernosos y óseo en vértice del peñasco del lado derecho y del hueso esfenoidal.

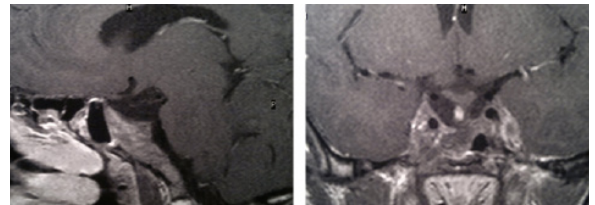
con una lesión pseudonodular en el lado derecho que se extiende al piso selar y bilateralmente a ambos senos cavernosos de 20 mm de diámetro cefalocaudal con quiasma óptico levemente traccionado en sentido caudal (**Figura 1**).

Se decidió la resección del tumor hipofisario por vía transesfenoidal, la cual es realizada sin complicaciones. En su evolución posoperatoria presentó fístula de líquido cefalorraquídeo autolimitada sin necesidad de reintervención. El estudio histopatológico inicial informó un meningioma con positividad débil para vimentina, S100 y EMA; PGFA y sinaptofisina negativa. El paciente evolucionó con mejoría de la sintomatología y se evidenció déficit corticotropo y tirotrópico por lo que inició reemplazo con hidrocortisona 20 mg y levotiroxina 50 mcg por vía oral (**Tabla 1**).

Hacia el quinto mes posquirúrgico refirió reaparición de los síntomas, principalmente cefalea y disminución de la agudeza visual. Al examen físico evidenció cuadrantopía nasal superior derecha y hemianopsia temporal izquierda presentando parálisis de VI par bilateral y III par derecho. En la RMN posquirúrgica se observó un remanente que compromete el tubérculo selar y el seno cavernoso, alcanzando los 12 mm de diámetro cefalocaudal (**Figura 2**). Dados la sintomatología y hallazgos imagenológicos se decidió realizar una segunda cirugía transesfenoidal 7 meses después de la primera, la cual se realizó sin complicaciones. El informe anatomopatológico mostró una proliferación fusocelular densamente empaquetada dispuesta en aspecto de "cardumen", muy aisladas figuras mitóticas y áreas de necrosis. Se efectuaron técnicas de inmunohistoquímica: las células neoplásicas resultaron positivas para vimentina y CD 99 y negativas para CD34, S-100, CK, EMA, CD68, actina y desmina. El cuadro histológico asociado al inmunofenotipo es compatible con un sarcoma fusocelular de alto grado.

En el control clínico posterior al procedimiento quirúrgico el paciente presentó mejoría de la agudeza visual, persistencia de parálisis del VI par izquierdo y paresia del III par derecho.

Debido al comportamiento clínico y el diagnóstico histopatológico se decidió realizar radiocirugía hipofraccionada (5 sesiones) con una dosis total de 2500 cGY. Luego de la segunda cirugía y pasados 6 meses de la radioterapia se observó disminución de la lesión selar mayor al 50% (**Figura 3**).



**Figura 3.** Resonancia magnética posterior a la segunda cirugía. Corte coronal y sagital: se observa descenso del piso selar. La lesión se extiende y compromete ambos senos cavernosos, con señal isointensa en T1. Ocupación del sector posterior del seno esfenoidal, realce heterogéneo luego de la administración de contraste, tallo pituitario con señal conservada, quiasma óptico levemente traccionado en sentido caudal con señal conservada.

Presentó estabilidad desde el punto de vista clínico durante un año con posterior reaparición de los síntomas y evidencia imagenológica de progresión tumoral con mayor compromiso del seno cavernoso y esfenoidal por lo que se planteó inicio de quimioterapia. El paciente no acepta la propuesta terapéutica, decidiendo continuar su manejo por clínica de dolor y cuidados paliativos. Falleció luego de 1 año.

## DISCUSIÓN

Los adenomas hipofisarios son los tumores más frecuentes de la región selar<sup>3</sup>. Solo un 10% de los tumores selares corresponden a lesiones no adenomatosas; entre estos los sarcomas primarios representan aproximadamente 0.01%<sup>2</sup>.

Los sarcomas selares (fibrosarcomas) se presentan habitualmente en individuos con antecedentes de radioterapia cerebral pero también existen reportes de casos de naturaleza primaria. El tiempo de latencia, considerado como aquel transcurrido desde la primera dosis de radioterapia hasta la aparición de síntomas atribuibles al sarcoma, es en promedio 11 años (rango 2.5-21 años) y la dosis de radiación media 42.3 Gy (rango 24-78 Gy)<sup>4</sup>. Este probable efecto adverso del tratamiento debe ser tenido en cuenta, debido a que la radioterapia constituye una opción terapéutica en el manejo de adenomas hipofisarios. La estimación de la frecuencia de desarrollo de un segundo tumor intracraneal secundario a radioterapia por un adenoma hipofisario, obtenida de análisis retrospectivos a largo plazo fue 1.9-2.4% a 20 años, pero no hay estimaciones de incidencia de sarcomas<sup>5</sup>.

**Tabla 2.** Comparación de las características clínicas en distintos reportes de pacientes con sarcoma selar.

Caso	Edad	Sexo	Tamaño tumoral	Tratamiento	Evolución
Manoranj B, et al. (2011)	39 años	Masculino	Lesión de 4 cm, extensión supraselar.	Craneotomía frontal, resección parcial. Radioterapia y quimioterapia.	Posoperatorio adecuado. Se evidencia en la resonancia magnética posterior recidiva selar.
Sareen P, Chhabra L, Trivedi N. (2013)	85 años	Masculino	Masa selar de 2.1x2.8x1.8 cm. Extensión supraselar.	Cx transesfenoidal inicial sin éxito. Cx transcraneal: resección parcial del tumor. El paciente recibió seis ciclos de tratamiento con radioterapia y quimioterapia (temozolamida).	Disminución significativa del tamaño del tumor residual después de 2 meses. Adecuada respuesta clínica y bioquímica. Mejoría visual y ptosis durante el seguimiento.
Gupta S, et al (2020)	Mediana de edad 48 años (rango: 39-86)	4 pacientes masculinos 1 femenino. (3 casos primarios y 2 asociados a radiación previa)	La mediana del diámetro máximo fue de 3.9 cm (rango de 2.7-6.0) todos los tumores se extienden al espacio supraselar y 4 tumores tienen extensión al seno cavernoso.	Todos los casos se sometieron a un abordaje transesfenoidal, la resección local se logró en un caso, resección subtotal en otros 3 casos y biopsia en un caso. La radioterapia y quimioterapia adyuvante post operatorias se administraron en dos casos, dos pacientes requirieron citorreducción al menos una vez por progresión.	El caso de resección total reapareció a los 9 meses y dos de los casos con resección subtotal reaparecieron en 1 año y 4.6 años. El paciente que se sometió a biopsia tuvo una respuesta completa a la radioterapia y quimioterapia.
Caso actual:	21 años	Masculino	Lesión pseudonodular; hipofisaria que alcanza 20 mm de diámetro, se extiende a nivel selar y supraselar; compromete ambos senos cavernosos y compromiso óseo en vértice del peñasco del lado derecho y del hueso esfenoideal.	Cirugía transesfenoidal en dos ocasiones con remanente. Posterior radioterapia.	Disminución tumoral con persistencia de recidiva. Mejoría parcial de cefalea, mejoría de agudeza visual ojo izquierdo

El hallazgo de un sarcoma fusocelular primario de la silla turca en ausencia de historia de exposición a la radiación es excepcional. Son tumores de comportamiento agresivo y dada su baja frecuencia de presentación es un reto instaurar el diagnóstico y el tratamiento<sup>6,7</sup>.

Los sarcomas primarios son neoplasias mesenquimales de evolución muy agresiva<sup>1,8</sup>. Nuestro caso corresponde a una neoplasia primaria pobremente diferenciada, un sarcoma fusocelular selar de evolución agresiva. Los casos reportados en la literatura se resumen en la **Tabla 2**. Las técnicas de patología adicionales son recomendables para establecer una clasificación específica de sarcoma utilizando inmunohistoquímica, citogenética o pruebas moleculares.

Los casos de sarcoma han mostrado morfología de células fusiformes hipercelulares y una inmunohistoquímica positiva para BCL-2, sinaptofisina con un perfil de tinción negativa para la proteína ácida fibrilar glial, factor de transcripción 2 de oligodendrocitos, desmina, cromogranina, actina de músculo liso, CD34, pan-queratina<sup>1</sup>. Nuestro caso mostró positividad exclusiva para vimentina, una proteína ubicua no específica, presente en células mesenquimáticas precursoras de la línea rabiomioblástica primitiva<sup>9</sup>.

En los casos mencionados la RMN cerebral se describe como una masa hipofisaria de tamaño mayor de 1

cm con amplia extensión que compromete los senos cavernosos, compatible con lo descrito en nuestro caso. No hay descripciones en la literatura sobre hallazgos de imágenes específicos que permitan sospechar la presencia de sarcoma de células fusiformes<sup>1,8</sup>. La sospecha diagnóstica podría elevarse ante hallazgos radiológicos vinculables a tumor de alto grado: intenso realce con el contraste, invasión de estructuras vecinas y aumento de la actividad metabólica en la lesión mediante RM con espectroscopia. Todo esto considerado en un contexto clínico compatible: reaparición de la lesión selar posterior a radioterapia con tiempo de latencia suficiente, recurrencia no funcionante de un tumor previamente secutor e instalación tardía de un cuadro de diabetes insípida central<sup>5</sup>. Nuestro caso se presentó como lesión selar con extensión bilateral a senos cavernosos y un comportamiento agresivo dado por reaparición y aumento de tamaño tumoral con mayor extensión y compromiso de estructuras vecinas posterior a las intervenciones quirúrgicas y a la radioterapia, limitando las posibilidades de tratamiento.

Dada la falta de literatura significativa en relación con el sarcoma de la silla turca, la decisión terapéutica no es sencilla. Estos tumores son generalmente grandes y expansivos hacia el espacio supraselar y el seno cavernoso. La resección quirúrgica suele ser el primer abordaje con

el objetivo de disminuir la masa tumoral, además de obtener el diagnóstico histopatológico, seguido de terapia adyuvante en casos de alto riesgo, con radioterapia y quimioterapia<sup>10,11</sup>.

El abordaje transesfenoidal sigue siendo de elección para la resección de lesiones selares por ser un abordaje mínimamente invasivo con menor morbilidad y con registro de menores complicaciones posoperatorias<sup>12</sup>.

Existe un caso reportado donde el paciente fue tratado con resección subtotal del sarcoma hipofisario asociado a radioterapia posoperatoria y quimioterapia con temozolomida. Es el primer informe del uso de este fármaco, con una notable mejoría, disminución del volumen del tumor residual de manera significativa en pocas semanas y reportando una mejoría considerable en sus síntomas visuales y mejoría parcial de la ptosis del ojo izquierdo<sup>8,11</sup>.

La radiación de haz de protones y el uso de gentami-

cina y la terapia con docetaxel mostró efectividad en 1 de 5 casos de este tipo de tumor; otras terapias, como los inhibidores de tirosina quinasa (pazopanib y regorafenib), han mostrado resultados prometedores en los ensayos clínicos para los sarcomas de linajes no lipogénicos<sup>2</sup>.

Aunque hay pocos casos descritos en la literatura, es necesario realizar una exploración de la posible función de la quimioterapia posterior a la resección completa y/o la radiación local en los tumores de silla turca que actualmente no está bien definida<sup>8,11</sup>.

Para concluir, nuestro caso contribuye a la descripción de esta inusual patología, mostrando datos patológicos e imagenológicos para su correcta identificación y sospecha. La ausencia del antecedente de radioterapia no excluye este diagnóstico. La evolución tórpida muestra la necesidad de evidencia sobre el uso de terapias agresivas multimodales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Manoranjan B, Syro LV, Scheithauer BW, et al. Undifferentiated sarcoma of the sellar Region. *Endocrine Pathology* 2011;22:159-64.
2. Gupta S, Iorgulescu JB, Hoffman S, et al. The diagnosis and management of primary and iatrogenic soft tissue sarcomas of the sella. *Pituitary* 2020;23:558-72.
3. Albiero C, Juarez-Allen L, Longobardi V, Danilowicz K, Manavella MP, Bruno OD. Analysis of a pituitary adenoma registry. *Medicina (B Aires)* 2010;70:415-20.
4. Powell HC, Marshall LF, Ignelzi RJ. Post-Irradiation Pituitary Sarcoma. *Acta neuropath (Berl)* 1977;39:165-7.
5. Constanzo FA, Pinto JM, Schmidt TW, Spencer ML. Radiation-associated Pituitary Sarcoma. *J Bras Neurocir* 2014;25:161-5.
6. Kurosaki M, Kambe A, Ishibashi M, Watanabe T, Horie Y. Case report of sarcoma of the sella caused by postoperative radiotherapy for a prolactin-producing pituitary adenoma. *Brain Tumor Pathol* 2014;31:187-91.
7. Scheithauer BW, Silva AI, Kattner K, Seibly J, Oliveira AM, Kovacs K. Synovial sarcoma of the sellar region. *Neuro-Oncology* 2007;9:454-9.
8. Sareen P, Chhabra L, Trivedi N. Primary undifferentiated spindle-cell sarcoma of sella turcica: Successful treatment with adjuvant temozolomide. *BMJ Case Reports* 2013;2013:bcr2013009934.
9. Hicks J, Flaitz C. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children. *Oral Oncol* 2002;38(5):450-9.
10. Losa M, Bogazzi F, Cannavo S, et al. Temozolomide therapy in patients with aggressive pituitary adenomas or carcinomas. *Journal of Neuro-Oncology* 2016;126:519-25.
11. McCormack AI, Wass JAH, Grossman AB. Aggressive pituitary tumours: The role of temozolomide and the assessment of MGMT status. *European Journal of Clinical Investigation* 2011;41:1133-48.
12. Fatemi N, Dusick JR, de Paiva Neto MA, Kelly DF. The endonasal microscopic approach for pituitary adenomas and other parasellar tumors: A 10-year experience. *Neurosurgery* 2008;63:244-56.



# José de Letamendi (1828-1897) y sus aforismos

## José de Letamendi (1828-1897) and his aphorisms

Pablo Young

Fronteras en Medicina 2021;16(3):234-236. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/202103/0234-0236>

Sr. Editor

Quise aquí recordar a un olvidado que por sus aportes merece reconocimiento. José de Letamendi y Manjarrés (**Figura 1**) nació en Barcelona el 11 de marzo de 1828 como segundo hijo del matrimonio formado por don José de Letamendi y Bores, comisario de guerra de ascendencia vasca, y doña Mariana Manjarrés y Valdés, de conocida familia riojana española. Sin embargo, el fallecimiento del padre cuando contaba escasos meses de edad, sumió a la familia en una delicada situación económica, que puso incluso en peligro su formación, que al fin fue posible tras su ingreso en 1838 en el Seminario Conciliar de Barcelona, donde cursó cuatro años y paso a la Universidad en 1842 donde cursó tres años de filosofía. En 1845 inició en la Universidad de Barcelona los estudios de medicina, que concluyó en 1852<sup>1-3</sup>.

En 1854 ganó el cargo de primer ayudante de la cátedra de Anatomía, y al quedar esta vacante por renuncia de su titular, el doctor José Seco y Baldor (1808-1891), la obtenía por concurso en septiembre de 1857, después de haber conseguido el doctorado en aquel mismo año con una tesis titulada “¿Es cierto que la medicina interna no progresa?”. Estos años, entre 1854 y 1857, fueron de intenso entusiasmo por el estudio de la Anatomía, como lo prueba haber descubierto en 1853 el semisaco posterior en la membrana del humor acuoso en los perros. Letamendi compartió la labor docente con la actividad profesional, pues en 1854 ocupó la plaza de médico titular del hospital Sant Gervasi, y en 1855 se desempeñó en el distrito cuarto de Barcelona con mo-

tivo de la epidemia de cólera; dirigió asimismo en estos años el Hospital de Hostafrancs durante ese brote epidémico. En 1866, presidió la inauguración del Instituto Médico de Barcelona, fundado por el médico y psiquiatra catalán Juan Giné y Partagás (1836-1903). Letamendi participó en diversos proyectos, como la fundación en 1868 en colaboración con el doctor Santiago Casas de un Establecimiento Terapéutico de clara orientación vitalista. La inquietud intelectual de Letamendi lo llevó a realizar un informe en 1862 sobre el “Ictineo”, especie de submarino fabricado por Narcís Monturiol (1819-1885), y en el que se sumergió en el muelle de Barcelona. A partir de aquel momento, el prestigio de Letamendi aumentó de día en día en la triple vertiente de su rica personalidad –como catedrático, como cirujano y como académico– interviniendo en todos los grandes acontecimientos de la vida ciudadana de Barcelona: fue miembro de número de la Real Academia de Buenas Letras, donde tuvo numerosas y memorables intervenciones; organizador de los Juegos Florales en mayo de 1872; fundador y presidente en 1875 del Fomento de la Producción Española y hasta tuvo una decisiva intervención en la vida económica catalana mediante un discurso pronunciado en 1869 en el Ateneo, del que era presidente, al término de un curso monográfico sobre la entonces candente cuestión del librecambio o proteccionismo y en el que, después de defender las nacionalidades como base del desarrollo económico, se inclinaba por este último. También por aquellos años fundó y dirigió las revistas *Archivos de la Medicina española* (1868); *Veritas*, editada en francés (1868); *Archivos de la Cirugía* (1877) y *La Salud* (1877)<sup>2</sup>.

Pero en 1878, obtuvo por concurso la cátedra de Patología general de la facultad de San Carlos de Madrid, y en aquellos tiempos hasta el fin de sus días padeciendo una litiasis renal recidivante con múltiples intervenciones. Fue nombrado miembro de número de la Real Academia de Medicina en junio de 1881, y decano de su Facultad en 1890. En 1883 ejerció de presidente del tribunal opositor que concedió la cátedra de Anatomía de Valencia a Santiago Ramón y Cajal

Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Pablo Young, Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico de Buenos Aires, Perdriel 74, C1280AEB CABA, Argentina. Tel.: 5411 43096400. Fax 5411 43043393. [pabloyoung2003@yahoo.com.ar](mailto:pabloyoung2003@yahoo.com.ar)

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 12/07/2021 | Aceptado: 22/07/2021

(1852-1934). Desde entonces, trató al gran histólogo aragonés con gran estima y respeto, prestándose incluso a enseñar a sus ayudantes algunas técnicas para la confección de microfotografías, con las que Letamendi pensó durante algún tiempo ilustrar su famoso curso de patología general (1883-1889). Sin embargo, su actividad clínica se vio muy reducida a causa de la dolencia que lo mantenía frecuentemente en cama y que lo llevó a solicitar la jubilación de la cátedra en 1895. Su muerte tuvo lugar en Madrid el 6 de julio de 1897. Sus restos reposan en la Sacramental de San Justo de la capital de España<sup>2</sup>.

José de Letamendi, cuya semblanza intelectual y humana podemos completar recordando su dominio de numerosas lenguas –latín, griego, francés, italiano, inglés, alemán y ruso–, que fue inspirado poeta, pintor del que se conservan algunas obras en la Facultad de Medicina de Barcelona, en el Real Monasterio de El Escorial (tela de 24 metros cuadrados) y autor del boceto de los frescos que decoran el techo del anfiteatro de San Carlos, crítico musical, defensor de Wagner y admirado por aquel, y, en fin, compositor él mismo de varias obras, entre las que destaca una Misa de requiem, interpretada por la capilla del Real Monasterio de El Escorial el 13 de septiembre de 1887 en el 289 aniversario de la muerte de Felipe II, fue ante todo un médico cuya vocación no se vio en ningún momento desplazada sino enriquecida por otra inclinación básica de su espíritu, la filosófica<sup>3,4</sup>.

Como médico, y en su afán filosófico de englobar en un todo orgánico las diversas disciplinas de estos saberes, forjó y defendió la que llamó doctrina médica individualista o unitaria y que hizo pública el 13 de octubre de 1882 en el discurso inaugural del Círculo médico reformista de Madrid. Tal doctrina tiene por fundamento el pensamiento hipocrático, según hacía constar en aquella ocasión: “Mi doctrina es la restauración del espíritu individualista hipocrático en lo que este ha tenido de práctico y salvador para el pasado, y en lo que el progreso, rectamente dirigido, puede fortalecerlo para señorear el porvenir... es la base científica y positiva de la Medicina *perennis* ... Toda la fuerza de la doctrina individualista nace de una restauración virtual del hipocratismo con los intereses acumulados del progreso de dos milenios”.

Y a su desarrollo dedicó una extensa obra que llamó *Tribiblion médico* y que constaba de tres partes, dedicadas respectivamente a la teoría, la técnica y la historia de la medicina. La primera, bajo el título de *Curso de Patología General*, basado en el principio individualista o unitario, constaba de tres volúmenes aparecidos en Madrid entre 1883 y 1889; la segunda parte, *Curso de Clínica general* o *Canon perpetuo de la práctica médica*, comprendía dos volúmenes publicados también en Madrid en 1894; mientras que de la tercera parte, que habría de llamarse *Historia evolutiva de la Medicina*,

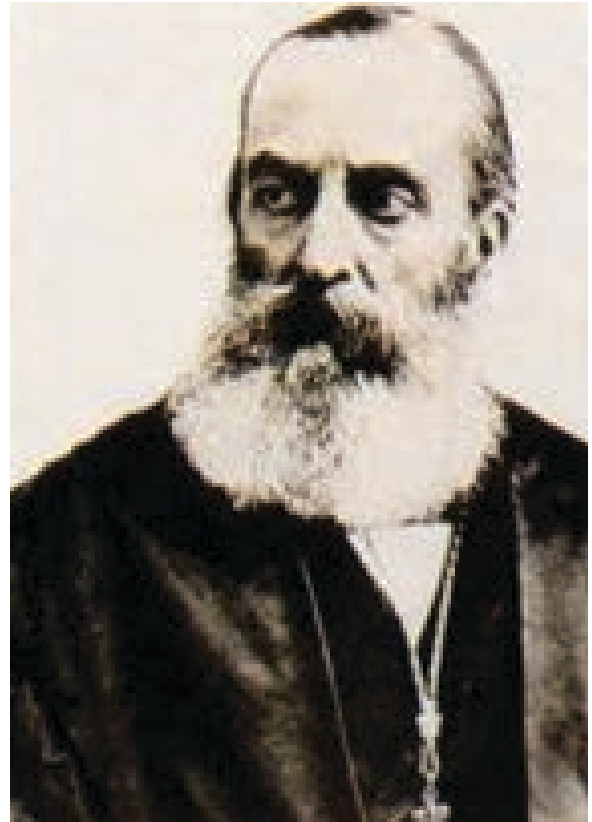


Figura 1. José Letamendi y Manjarrés

solo llegó a escribir algunos capítulos. En cuanto a su contenido, puede destacarse como su principal elemento la enfermedad que, considerada como un caso particular de la vida, es estudiada desde un cuádruple punto de vista: según las categorías de cantidad, de calidad, de causalidad y de realidad; en lo relativo al método, se inclinó por el matemático, que lo llevó a expresar la vida según la fórmula algebraica  $V = (I C)$ , en la que I representa la energía individual y C el cosmos<sup>3</sup>.

Letamendi fue un decidido antipositivista y entre las obras que con mayor crudeza expresa su rechazo al positivismo experimental fue sin duda la titulada *Orígenes de las nuevas doctrinas médico-individualistas o unitarias* (Madrid, 1882), en la que apostilla la obra de Claude Bernard y el método experimental con rechazo. Filosóficamente, Letamendi se halló vinculado al círculo intelectual formado en torno a Francisco Javier Llorens y Barba (1820-1872), al que no vacila en llamar “mi maestro, el profundo conocedor de la filosofía del alma”. Y, en efecto, de Llorens proceden las líneas fundamentales de su pensamiento: la realidad originaria de la conciencia, el dualismo de cuerpo y espíritu, el realismo natural, el sentido común como criterio básico de toda filosofía..., si bien su sólida formación biológica le permite adoptar una cierta actitud personal y perfectiva respecto del psicologismo de la escuela escocesa. Y sobre esta actitud básica una marcada simpatía por René Descartes (1596-1650) al que, sin embargo, censura por la escisión radical de cuerpo y espíritu,

por Blaise Pascal (1623-1662), Johann Wolfgang von Goethe (1749-1832), Giambattista Vico (1668-1744), Gotthold Ephraim Lessing (1729-1781) y por Johann Christoph Friedrich Schiller (1759-1805) que tanto influyó en su concepción estética, completa, aunque muy genéricamente, es cierto, el abanico de influencias que permiten definir su posición doctrinal, desde la que debe ser interpretada su producción literaria, no estrictamente médica y en la que pueden distinguirse tres áreas distintas, aunque interdependientes: la filosófica, con trabajos como *El hombre de acción, Caridad y egoísmo, La educación de la voluntad como base de la higiene...*; la de filosofía del lenguaje, que incluye, entre otros títulos, *Orígenes de la escritura, Aforística praxeológica, Un comentario a Platón sobre motivos de una pluma de oro...*; y la de filosofía del arte, en la que deben recordarse, *Valor del canon horaciano* relativo al poético sentimiento, *Humorología, Garbología* y la *Salerística, Juicio póstumo sobre Richard Wagner*, etc<sup>1-4</sup>. Dejo numerosos aforismos, pero quizá el más conocido es “El médico que solo medicina sabe, ni medicina sabe”; y en el mismo sentido “Siendo la enferme- dad función del hombre y del mundo, obvia es la obliga-

ción del médico de conocer mundo y hombre en todos sus aspectos, si ha de elevar sus funciones a la altura de su responsabilidad”. Estos aforismos reflejan que él no solo se ocupó de cuestiones médicas, sino que también se dedicó a la epistemología, la filosofía, la literatura, la filología, la sociología, la economía y la música, campo que cultivó con especial dedicación, en el que llegó a tocar diversos instrumentos y componer más de doce piezas. Su obra durante el siglo XX fue objeto de una fuerte polémica. Sus críticos quisieron ver en sus trabajos desde una continuación de la *Naturphilosophie* alemana, hasta como un precursor de la medicina holística, psicosomática e incluso social. Muchos fueron los anti-letamendianos; casi todos ellos atacaron su obra desde posturas netamente positivistas, como: Ramón Turró (1854-1926), que le dedicó diversas cartas publicadas en el *Siglo Médico*, y Augusto Pi Suñer (1879-1965), quien lamentó públicamente que su verbalismo y fantasía hubiera desviado a tantos jóvenes de la austeridad de la ciencia. El tiempo ha permitido que hoy se pueda contemplar a la distancia la obra de Letamendi rescatando en este caso sus aforismos.

## REFERENCIAS

1. Pulido y Fernández Á. Biografía del Dr. D. José de Letamendi y Manjarrés. Anales de la Real Academia de Medicina 1898;2:97-136.
2. Ossorio y Bernard M. José Letamendi y Manjarrés. Ensayo de un catálogo de periodistas españoles del siglo XIX. Madrid: Imprenta y litografía de J. Palacios. Año 1903. p. 226.
3. Peiró Rando E. La obra científica del Dr. Letamendi. Anales de Medicina y Cirugía (Real Academia de Medicina de Barcelona) 1968;48:41-53.
4. Palafox S. Haz y envés del letamendismo neohipocrático. En: <http://www.fu1838.org/pdf/9-1.pdf> (consultado 24/01/21)

# Escuchando a los pacientes, el valor de la narrativa como fuente de conocimiento: de la injusticia testimonial a la sofocación emocional

## Listening to patients, the value of narrative as a source of knowledge: from testimonial injustice to emotional suffocation

Hugo Eduardo Abuin

Fronteras en Medicina 2021;16(3):157-158. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/202103/0237-0238>

Debemos a la filósofa inglesa Miranda Fricker el concepto de “injusticia testimonial”. La misma tiene lugar cuando ignoramos o desacreditamos el punto de vista del otro<sup>1</sup>.

En el campo científico podemos encontrarla presente entre pares; algunos ejemplos son paradigmáticos. Allá por el siglo XIX, Ignaz Semmelweis (1818-1865) intentó sin éxito convencer a sus colegas vieneses de que los casos de sepsis puerperal podrían disminuir sensiblemente con una simple higiene de manos. Los médicos en aquel entonces se mostraron poco proclives a considerar que podían ser ellos los responsables de la propagación de la enfermedad.

Solo muchos años después de que James Watson (1928) y Francis Crick (1916-2004) ganasen el premio Nobel por su propuesta de estructura del ADN, comenzó a reconocerse el aporte esencial e irremplazable de las investigaciones de Rosalind Franklin (1920-1958). En referencia a ella, James Watson, lejos de destacar abiertamente sus logros, decía que: “El mejor lugar para una feminista era el laboratorio de otra persona” y resaltaba el “exagerado” malestar de la investigadora por no poder tomar café en la sala de profesores del King’s College

de Londres, lugar donde desarrollaba sus tareas, al estar la misma destinada exclusivamente a los hombres.

El denominador común de estos casos es el desafío a intereses corporativos, en respuesta al cual se despliegan estrategias específicas relacionadas con la producción de conocimiento y que buscan lograr una forma de reproducción del poder.

No menos interesante, y eje principal de la presente reflexión, es la injusticia testimonial desarrollada en el campo de la relación médico-paciente, una forma de desestimar o menospreciar el relato de este último, considerarlo irrelevante, confuso, excesivamente emocional o poco útil para el desarrollo del proceso diagnóstico.

Solemos tener prejuicios, sesgos y dificultades para construir conocimiento cuando no podemos explicar un síntoma o conjunto de ellos y carecemos de biomarcadores que los sustenten. Tendemos a esperar un “mayor nivel de evidencia” de algunas cohortes de pacientes antes de creer y valorar sus testimonios, por lo cual el aporte experiencial del paciente sobre su propio cuerpo puede ser devaluado. El testimonio del paciente se construye como narrativa, aunque esta narrativa no suele ser considerada como conocimiento válido por parte de la institución médica. Es importante la instrucción de los médicos en formación en habilidades narrativas como hacemos desde hace un tiempo en nuestra Institución<sup>2</sup>.

“Fui a muchos doctores, pero nadie me tomó en serio. Me dicen que mis síntomas están en mi cabeza. Ya no sé qué más hacer ni a dónde ir” (paciente con fatiga como parte de un síndrome de COVID prolongado)<sup>3</sup>.

Rageshri Dhairyawan, consultora en HIV, comenta que esta forma de injusticia epistémica suele ser sufrida con más frecuencia por mujeres o personas pertene-

Servicio de Clínica Médica. Hospital Británico de Buenos Aires.

Correspondencia: Hugo Eduardo Abuin. Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico, Perdriel 74, C1280AEB CABA, Argentina. Tel.: 4309-6400. [habuin@hbritanico.com.ar](mailto:habuin@hbritanico.com.ar)

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 30/07/2021 | Aceptado: 22/08/2021

cientes a grupos marginales o a minorías<sup>4</sup>. De hecho, el estudio VIRGO mostró que las manifestaciones de infarto de miocardio son atribuidas con mayor frecuencia a ansiedad o al estrés en las mujeres, 57% de ellas relataron que sus síntomas en los días previos no fueron asociados al corazón por los proveedores de salud, mientras que en los hombres este porcentaje fue del 37%<sup>5</sup>.

La injusticia testimonial puede silenciar a los pacientes. La filósofa Kristie Dotson llama a esto “sofocación emocional”; en efecto, la misma puede llevar a la auto-censura del paciente que prefiere callar antes de ser desacreditado y simultáneamente poder seguir siendo un “buen paciente”. Pero esta conducta se paga en salud<sup>6</sup>.

Arribamos entonces a una doble pérdida: la del paciente, sin la experiencia de ser validado, y la de los médicos, sin la posibilidad de construir conocimiento en base a la narrativa de los consultantes. De hecho, el intercambio con otras personas nos enriquece y transforma; la neuroplasticidad hace que las vivencias estimulen nuevas conexiones neuronales y nuestro cerebro cambie.

¿Por dónde empezar el cambio?

A nivel institucional es importante que quienes ostentan responsabilidades docentes consideren la problemática tal cual lo hacemos en nuestro Hospital. Los médicos en formación, una vez internalizadas y aceptadas las normas de atención propuestas por una organización, probablemente las reproducirán a su egreso. Esto es válido tanto en el sentido de perpetuar las acciones de injusticia discriminatoria como en el de ser agentes de cambio, actuando en los márgenes del paradigma, lugar en donde este puede comenzar a ser resquebrajado.

A nivel individual, necesitamos ser humildes y reconocer las limitaciones de nuestro conocimiento y estar abiertos a escuchar algo que pueda desafiarlos, de lo que podamos aprender. Los pacientes conocen su cuerpo y su estado mejor que nadie y se debe considerar esa experiencia. Al decir de Rageshri Dhairyawan, hay dos expresiones claves cuyo uso debemos internalizar: “Te creo” y “Te escucho”. Tal vez, también, compartir un café pueda ser una opción superadora y quizás sirva para redimirnos por aquello del King’s College.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fricker M. *Epistemic Injustice. Power and the Ethics of Knowing*. Oxford, UK: Oxford University Press; 2007.
2. Marrón S. ¿De qué hablamos... cuando hablamos de Narrativa Médica? *Fronteras en Medicina* 2018;13(2):103-7.
3. Altiery De Jesús VV, Alwan N, Callard F, Berger Z. (2021) Listening to Long COVID: Epistemic Injustice and COVID-19 morbidity. *OSF* 2021; En: <https://osf.io/tfbnd/> (Consultado 12/08/21).
4. Dhairyawan R. The medical practice of silencing. *Lancet* 2021;398:382-3.
5. Lichtman JH, Lorenze NP, D’Onofrio G, et al. Variation in Recovery Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients (VIRGO) Study Design. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3(6):684-93.
6. Berenstein N, Dotson K, Paredes J, Ruiz E, Silva NK. Epistemic oppression, resistance, and resurgence. En: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1057/s41296-021-00483-z.pdf> (Consultado 14/08/21).

# Reglamento de Publicaciones

## Rules of publications

*Fronteras en Medicina* es una publicación trimestral que acepta trabajos de Medicina clínica, quirúrgica o experimental originales e inéditos. Pueden aceptarse aquellos ya comunicados en sociedades científicas. Para la preparación de manuscritos, la revista se ha adecuado a las recomendaciones del *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) en su más reciente versión disponible en <http://www.icmje.org>.

**Presentación de manuscritos.** Se enviarán los manuscritos en formato Word adjuntando la Cesión de Derechos de Autor firmada y escaneada por el autor principal y la Autorización del Comité de Ética o el Consentimiento del paciente, si así correspondiera, al e-mail: [trabajosfronteras@hbritanico.com.ar](mailto:trabajosfronteras@hbritanico.com.ar)

- **La primera página** llevará: (a) el título informativo y conciso; (b) los nombres completos de los autores y de las instituciones en que se desempeñan; (c) un título abreviado para cabeza de página; (d) el número total de palabras del artículo, sin las referencias bibliográficas; (e) el nombre y dirección completa, con fax y dirección electrónica, del autor con quien se deba mantener correspondencia.
- **La nota que acompañe el envío de un trabajo** estará firmada por todos los autores, con la indicación de la sección a que correspondería el manuscrito. Quienes figuren como autores deben haber participado en la investigación o en la elaboración del manuscrito y hacerse públicamente responsables de su contenido. Por esto para cada artículo se permite un máximo de 6 autores; si son más de 6, la carta de presentación deberá explicar la contribución de cada autor al trabajo. Las normas para la autoría se explican en extenso en [www.icmje.org](http://www.icmje.org). Una vez aprobada la publicación del trabajo, *Fronteras en Medicina* retiene los derechos de su reproducción total o parcial.
- Las secciones incluyen: **Artículos originales** (trabajos completos y comunicaciones breves), **Caminos críticos** (Guías de Práctica Clínica u algoritmos comentados), **Revisiones**, **Reuniones** o **Ateneos anatomoclínicos**, **Reporte de casos**, **Imágenes en Medicina**, **Historia de la Medicina**, **Editoriales**, **Cartas al Comité de Redacción** y **Comentarios bibliográficos**.
- Los **Artículos originales** y **Comunicaciones breves** deben publicarse en español y con un resumen en inglés. Los trabajos se prepararán en Microsoft Word, en papel tamaño A4, con márgenes de al menos 25 mm, escritos de un solo lado, a doble espacio, en letra de tipo Arial o Times New Roman cuerpo 12. Las páginas se numerarán en forma consecutiva comenzando con la del título abajo a la derecha.
- **Unidades de medida:** se empleará el sistema métrico decimal, usando puntos para los decimales. **Abreviaturas, siglas,**
- **acrónimos y símbolos:** se evitará utilizarlas en el título y en el resumen. Solo se emplearán abreviaturas estándar. La primera vez que se empleen irán precedidos por el término completo, salvo que se trate de unidades de medida estándar.
- Los **Trabajos originales** estarán divididos en Introducción (que no debe llevar título), Materiales y métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones, un Resumen en español y otro en inglés (*Abstract*), precedidos por el correspondiente título. Los trabajos en inglés llevarán el título en español, encabezando el Resumen, y los trabajos en español, el título en inglés encabezando el *Abstract*. Ambos resúmenes se ubicarán a continuación de la primera página, y cada uno de ellos no excederá de las 200 palabras, evitando la mención de tablas y figuras. No más de cinco palabras claves, irán al final del Resumen, y las mismas, en inglés (*keywords*) al final del *Abstract*. Para su elección se recurrirá a términos incluidos en la lista del Index Medicus (*Medical Subject Headings*, MeSH). Para cada sección se iniciará una nueva página.
- En la **Introducción** se presentan los objetivos del trabajo, y se resumen las bases para el estudio o la observación. No debe incluir resultados o conclusiones del trabajo.
- **Materiales y métodos:** estos deben incluir una descripción de: (a) la selección de los sujetos estudiados y sus características, (b) los métodos, aparatos y procedimientos; en estudios clínicos se informarán detalles del protocolo (población estudiada, intervenciones efectuadas, bases estadísticas), (c) guías o normas éticas seguidas, aclarando si el trabajo cuenta con la autorización del Comité de Revisión Institucional y (d) descripción de métodos estadísticos.
- **Material complementario:** esta revista acepta material como videos que solo serán publicados en línea (<http://revistafronteras.com.ar>). En caso de enviar material complementario, por favor incluya el adjunto con el envío del manuscrito y asegúrese de declarar en su carta de presentación que incluye material para la Web solamente.
- **Resultados:** se deben presentar en una secuencia lógica. No repetir en el texto las informaciones presentadas en Tablas o Figuras.
- **Discusión:** resaltar los aspectos nuevos e importantes del estudio, las conclusiones de ellos derivadas, y su relación con los objetivos que figuran en la Introducción. No repetir informaciones que ya figuren en otras secciones del trabajo.
- **Agradecimientos:** si corresponden, deben preceder a la bibliografía; si cabe se citarán: reconocimiento por apo-

yo técnico, aportes financieros, contribuciones que no lleguen a justificar autoría. Deben declararse los conflictos de intereses.

- La **Bibliografía** se limitará a aquellos artículos directamente relacionados con el trabajo mismo, evitándose las revisiones bibliográficas extensas. Se numerarán las referencias consecutivamente, en el orden en que se las mencione en el trabajo. Se incluirán todos los autores cuando sean seis o menos; si fueran más, el tercero será seguido de la expresión “, et al”. Los títulos de las revistas serán abreviados según el estilo empleado en el Index Medicus. La lista puede obtenerse en <http://www.nlm.nih.gov>. En el texto, las citas serán mencionadas por sus números en superíndices. En la lista de referencias, las revistas, los libros, los capítulos de libros y los sitios de Internet se presentarán de acuerdo con los siguientes ejemplos:

1. Greenwood DC, Cade JE, Moreton JA, Reuters J, Sanfilo JS, Oberto R. HFE genotype modifies the influence of heme iron intake on iron status. *Epidemiology* 2005;16:802-5.
2. Iwasaki T, Nakajima A, Yoneda M, et al. Serum ferritin is associated with visceral fat area and subcutaneous fat area. *Diabetes Care* 2005;28: 2486-91.
3. Laird DW, Castillo M, Kasprzak L. Gap junction turnover, intracellular trafficking, and phosphorylation of connexin43 in brefeldin A-treated rat mammary tumor cells. *J Cell Biol* 1995;131:1193-203.
4. Kremer A. Astenia como motivo principal de consulta. En: Cámara MI, Romani A, Madoery C, Farías J (eds). *Avances en medicina* 2002. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Medicina; 2002, p 287-98.
5. De los Santos AR. Astenia. En: Argente HA, Alvarez ME (eds). *Semiología Médica*. 1ª Ed. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 2005, p 126-35.
6. Whinney IR. Fatiga. En: Whinney IR (ed). *Medicina de Familia*. 1ª Ed. Barcelona: Mosby/Doyma Libros; 1995, p 267-78.
7. Franken FH, Absolon KB. *Diseases of famous composers*. Rockville: Editorial Kabel Publishers; 1996, p 173-87.
8. Neumayr A. Frederic Chopin. En: Neumayr A. *Music and medicine: Chopin, Smetana, Tchaikovsky, Mahler. Notes on their lives, works and medical histories*. Bloomington, Illinois, EE.UU.: Editorial Press Media; 1997, p 11-137.
9. En: [http://www.perfil.com.ar/ediciones/2012/2/edicion\\_652/contenidos/0058.html](http://www.perfil.com.ar/ediciones/2012/2/edicion_652/contenidos/0058.html); consultado el 4/5/2012.
10. Raffo CHG. Cuidado con el bronce. <http://www.icarodigital.com.ar/diciembre2001/Salud%20y%20Sociedad/cuidadoconelbornce.htm>; consultado el 20 de enero de 2012.

- Las comunicaciones personales se citan en el texto. Las **Tablas**, presentadas en hojas individuales y numeradas con números arábigos, deben ser indispensables y comprensibles por sí mismas, y poseer un título explicativo. Las notas aclaratorias irán al pie, y no en el título. No

emplear líneas verticales de separación entre columnas ni líneas horizontales, salvo tres: las que separan el título de la tabla, los encabezamientos del resto, y la que indica la terminación de la tabla. Las **Figuras** han de permitir una reproducción adecuada y serán numeradas correlativamente con una inscripción que permita identificarlas y una leyenda explicativa debajo de cada figura; en el caso de que la figura se haya tomado de internet, debe estar especificado de la siguiente manera, p. ej: Figura 1. Frederic Chopin. En: [http://foglobe.com/data\\_images/main/frederic-chopin/frederic-chopin-03.jpg](http://foglobe.com/data_images/main/frederic-chopin/frederic-chopin-03.jpg); (consultado 2/9/2017). Las flechas, símbolos o letras incluidas deben presentar buen contraste con el fondo. Tanto las tablas como las figuras deben quedar adjuntadas en el manuscrito detrás del cuerpo del manuscrito o sea después de la bibliografía.

- Los **Artículos de revisión**, adelantos en medicina (actualizaciones, *reviews*), tendrán una extensión máxima de 7000 palabras y no más de 70 referencias.
- Los **Caminos críticos** tendrán una extensión máxima de 2000 palabras sin contar los algoritmos con menos de 50 referencias.
- Las **Reuniones o Ateneos anatómicos, Reporte de casos**, tendrán una extensión máxima de 1500 palabras sin contar el resumen ni bibliografía y deben tener menos de 20 referencias. Las **Imágenes en Medicina** pueden corresponder a radiografías, electrocardiogramas, ecografías, angiografías, tomografías computarizadas, resonancia nuclear magnética, microscopía óptica o electrónica, etc. Dichas imágenes, no necesariamente excepcionales, pero sí ilustrativas, irán acompañadas de una leyenda explicativa que no excederá de las 200 palabras, deben permitir una reproducción adecuada e incluir flechas indicadoras en caso necesario.
- Las **Cartas al Comité de Redacción** estarán referidas preferentemente a artículos publicados en la revista. No excederán las 1000 palabras, pueden incluir hasta seis referencias y una Tabla o Figura. La oportunidad y las eventuales características de los **Editoriales** quedan exclusivamente a criterio del Comité de Redacción.
- Cada manuscrito recibido es examinado por el Comité de Redacción, y además por uno o dos revisores externos. Después de esa revisión se notifica al autor responsable sobre la aceptación (con o sin correcciones y cambios) o sobre el rechazo del manuscrito. El Comité de Redacción se reserva el derecho de introducir, con conocimiento de los autores, todos los cambios editoriales exigidos por las normas gramaticales y las necesidades de compaginación.
- **Envío de la versión final**. Se deben enviarlos los manuscritos al mail: [trabajosfronteras@hbritanico.com.ar](mailto:trabajosfronteras@hbritanico.com.ar)

# Cesión de derechos de autor

## Publicaciones en la revista Fronteras en Medicina

....., DNI N°....., declaro ser autor y único titular de los derechos intelectuales de todos los artículos, notas y trabajos científicos que presento en el Hospital Británico de Buenos Aires, Asociación Civil (en adelante, el "Hospital") para su publicación en la revista "Fronteras en Medicina", tanto en su formato papel como digital (en adelante, las "Publicaciones"). En adición, garantizo mantener indemne al Hospital frente a cualquier reclamo judicial o extrajudicial que pudieren hacer terceras personas, y/o autoridades públicas y/o privadas, por la autoría u originalidad de las Publicaciones.

En aquellas Publicaciones de casos clínicos, anatomoclínicos y trabajos originales en los que trabajé/trabaje con datos de pacientes atendidos en la República Argentina, garantizo que todos los datos sensibles fueron/se-rán recolectados y tratados con finalidades estadísticas/científicas, conforme lo estipulado por la Ley 25.326 – Protección de los Datos Personales, respetando siempre los principios del secreto profesional y derechos de los pacientes.

Por último, cedo en forma gratuita, exclusiva e irrevocable al Hospital los derechos intelectuales de la totalidad de Publicaciones realizadas y de aquellos artículos/notas/trabajos científicos que el Hospital autorice y publique en un futuro en la Revista "Fronteras en Medicina", y manifiesto que no he cedido anteriormente ningún derecho sobre las Publicaciones ya realizadas.

Se deja expresa constancia que la presente cesión de derechos será regulada e interpretada de conformidad con el derecho argentino y en caso de surgir cualquier desacuerdo, controversia o conflicto respecto a la interpretación, ejecución o cumplimiento de la presente cesión, la relación emergente de la misma y/o los derechos u obligaciones de la relación aquí contenida, las Partes se someterán a la jurisdicción de la Justicia Nacional en lo Civil con sede en la Capital Federal, República Argentina, con renuncia expresa a cualquier otro fuero o jurisdicción al que pudieran tener derecho en virtud de sus domicilios presentes o futuros.

Para todos los efectos legales,..... constituye domicilio en..... y el Hospital en la calle Perdriel 74, CABA, donde se tendrán por válidas y eficaces todas las comunicaciones, intimaciones y notificaciones judiciales y extrajudiciales que se realicen.

Nombre y apellido .....

Profesión .....

Domicilio.....

Dirección de correo electrónico .....

Firma..... Fecha.....



# Consentimiento para la utilización de datos personales

## Publicaciones en la revista Fronteras en Medicina

..... DNI N°..... (en adelante, el “Paciente”) autorizo al profesional..... (en adelante, el “Autor”) a recolectar y tratar datos sensibles de mi historia clínica que se encuentra en el Hospital Británico de Buenos Aires (en adelante, el Hospital) para ser utilizados en artículos/notas de carácter científico/estadístico, los cuales serán publicados en la Revista Fronteras en Medicina, tanto en su formato papel como digital.

Si bien la información será publicada sin mi nombre y apellido, entiendo que esta información puede ser asociada por distintos medios a mi persona.

Me reservo el derecho de dejar sin efecto mi autorización en cualquier momento, la cual no podrá afectar trabajos en procesos de ejecución o publicaciones ya realizadas en la Revista.

Por último, declaro conocer que la utilización de mis datos es voluntaria y desde ya renuncio a cualquier tipo de compensación, retribución y/o beneficio por la autorización conferida, aun cuando el Autor o el Hospital pudiera obtener algún rédito o beneficio a través de su utilización.

Nombre y apellido .....

Fecha de nacimiento .....

Domicilio.....

Dirección de correo electrónico .....

Firma..... Fecha.....

(Completar de puño y letra de la persona que presta el consentimiento, en letra de imprenta clara)

En caso de que el Paciente sea un menor de edad o incapaz de autorizar la utilización de su información:

En mi carácter de representante legal de....., declaro haber leído y aceptado los términos del presente consentimiento mediante el cual autorizo la utilización de los datos sensibles de..... que se encuentran en su historia clínica.

Nombre y apellido .....

Firma..... Fecha.....