

FRONTERAS

EN MEDICINA

REVISTA MÉDICA DEL HOSPITAL BRITANICO



En este número

Fronteras en Medicina, la Revista Médica del Hospital Británico y su continuidad solo en las redes

Young P

Rol del farmacéutico en la pesquisa de reacciones adversas durante el uso de antibióticos

Bertoldo P

Reacciones adversas tipo B por antimicrobianos: factores de riesgo asociados en adultos hospitalizados no críticos

Scolari M, Ernst G

Concordancia entre el neumonólogo y un equipo multidisciplinario en el manejo de patologías respiratorias

Ginetti B y cols.

Prevalencia de embarazo adolescente en un hospital público comparada con la de un hospital privado

Rocha F, Morelli D

Incidencia y manejo de complicaciones tempranas en prostatectomía radical laparoscópica

Featherston C y cols.

Mecanismos moleculares de la epilepsia farmacorresistente

Lagger I y cols.

Signo de Monod

Franzoy J y cols.

Guía de valoración e intervención que favorecen la adherencia a la lactancia materna en sala de maternidad

Martínez L y cols.

Tratamiento con burosumab en osteomalacia oncogénica: a propósito de un caso

Eliás NO y cols.

Los Curie, la familia Nobel que cambió la ciencia

Siboldi M y cols.

Fistula cistoyeyunal espontánea como complicación de pancreatitis aguda grave necrotizante

Mata L y cols.

Centro Integral de Enfermedades Poco Frecuentes (CIEPOF): a un año de su creación

Young P, Reisin RC

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, Hospital 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
Pellegrini, 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

Secretaria (Secretary)

García, Natalia

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.



PUBLICACIONES
LATINOAMERICANAS S.R.L.

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

Fronteras en Medicina, la Revista Médica del Hospital Británico y su continuidad solo en las redes

Pablo Young

Rol del farmacéutico en la pesquisa de reacciones adversas durante el uso de antibióticos

Pamela Bertoldo

ARTÍCULOS ORIGINALES

Reacciones adversas tipo B por antimicrobianos: factores de riesgo asociados en pacientes adultos hospitalizados no críticos

Mariano Scolari, Glenda Ernst

Estudio de concordancia entre el neumonólogo y un equipo multidisciplinario en el manejo de patologías respiratorias en el adulto

Belén Ginetti, Julieta Franzoy, Fernando Di Tullio, Glenda Ernst, Martín Bosio, Eduardo Borsini, Alejandro Salvado

Prevalencia de embarazo adolescente en un hospital público comparada con la de un hospital privado en la Provincia de Buenos Aires en el año 2018

Flavia Rocha, Daniela Morelli

Incidencia y manejo de complicaciones tempranas en prostatectomía radical laparoscópica. Estudio de corte transversal en una sola institución

Carola Featherston, Marcelo N. Durán, Alberto Hernández, Gerónimo Faillace, Juan P. Schinoni, Pablo M. Martínez, José J. Rozanec, Marcelo Featherston, Agustín Nolzaco Sassot, Alejandro Nolzaco, Guillermo Scolari

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Mecanismos moleculares de la epilepsia farmacorresistente

Ignacio Lagger, Adriana Burgueño, Eliana Garino, Oscar Martínez, Francisco Knorre, Glenda Ernst

IMÁGENES

Signo de Monod

Julieta Franzoy, Fernando Di Tullio, Mayra Samudio, Alejandro Salvado

008

CAMINO CRÍTICO

Guía de valoración e intervención que favorecen la adherencia a la lactancia materna en la sala de maternidad del Hospital Británico

Laura Martínez, Glenda Ernst, Gabriela Radosta, Patricia Fernández, Juan Pablo Comas, Mabel Bucceri, Lucila Fernie

010

CASO CLÍNICO

Tratamiento con burosumab en osteomalacia oncológica: a propósito de un caso

Natalia O. Elías, Pablo Dezanzo, María Belén Zanchetta, Pablo Young, Glenda Ernst, Noelia Rella, Marina Curriá

012

015

HISTORIA DE LA MEDICINA

Los Curie, la familia Nobel que cambió la ciencia

Marina Siboldi, Gastón Murias, Pablo Young

019

ATENEO ANATOMOCLÍNICO

Fístula cistoyunal espontánea como complicación de pancreatitis aguda grave necrotizante. Reporte de un caso y revisión de literatura

Lautaro Mata, Mariana Toffolo Pasquini, Mariano Bregante, Mariano Villarroel, Adriana T. García, María M. Vega, Daniel Pirchi

024

CARTA AL EDITOR

Centro Integral de Enfermedades Poco Frecuentes (CIEPOF): a un año de su creación

Pablo Young, Ricardo C. Reisin

029

REGLAMENTO DE PUBLICACIÓN

037

039

042

048

057

066

069

FRONTERAS

EN MEDICINA

Publicación Científica del Hospital Británico de Buenos Aires

EDITORIAL

Fronteras en Medicina, la Revista Médica del Hospital Británico y su continuidad solo en las redes

Pablo Young

Nuestra revista *Fronteras en Medicina* tiene una larga trayectoria. Nacida como *Revista Médica del Hospital Británico*, estuvo indexada en diciembre de 1945 en PubMed. Fue creada en el año 1944 y en principio desaparecida en 19461-5. En el año 2008, el Dr. José Amadeo Álvarez propuso que la Revista *Fronteras en Medicina* continuara con el nombre elegido por todos de *Fronteras en Medicina* (*Revista Médica del Hospital Británico*), naciendo así su primer número en diciembre de ese año. Hasta la actualidad, incluyendo este primer número del 2023 se ha llegado a los 500 artículos.

Para poder comunicar la actualidad científica, la revista debe adaptarse día a día, tanto en su formato y contenido como en su gestión. Muchos de estos cambios muy probablemente no son advertidos por los lectores.

Rol del farmacéutico en la pesquisa de reacciones adversas durante el uso de antibióticos

Pamela Bertoldo

En 1928 Alexander Fleming introdujo el uso de la penicilina como tratamiento en el campo de la medicina. Su descubrimiento fue un punto de inflexión como terapia en enfermedades infecciosas que permite salvar vidas. Por esta investigación recibió en 1945 el Premio Nobel de Medicina. Se necesitaron casi 11 años para que ese descubrimiento de laboratorio se transformara en un medicamento que pudiera ser producido a gran escala y estuviera al alcance de la población. Fue así como, en 1941, se utilizó la primera dosis de penicilina en un paciente y recién en 1944 el Laboratorio Pfizer inició su producción a escala industrial. Desde entonces los antibióticos han desarrollado un papel fundamental en el tratamiento y la cura de diversas enfermedades.

ARTÍCULOS ORIGINALES

Reacciones adversas tipo B por antimicrobianos: factores de riesgo asociados en pacientes adultos hospitalizados no críticos

Mariano Scolari, Glenda Ernst

Introducción. Comprender las características de los pacientes que cursan reacciones adversas a medicamentos (RAM) puede

proveer información que contribuya a predecir tempranamente su aparición. Las RAM se clasifican en dos tipos, A (RAMA) y B (RAMB). Los antimicrobianos (ATM) están entre las drogas más empleadas en la atención hospitalaria, por lo que el objetivo fue describir las características de pacientes internados en áreas no críticas que presentaron RAMA o RAMB por ATM en un hospital de la comunidad.

008
Materiales y métodos. Estudio retrospectivo utilizando la base de datos de Farmacia. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años (asistidos en áreas no críticas) que tuvieron una o más RAM por ATM entre 2020 y 2022. Se analizaron variables tales como edad, sexo, comorbilidades, datos de laboratorio previo a la RAM (albuminemia, plaquetas, bilirrubina total, creatinemia). Además, se estimó el filtrado glomerular (FG) y el índice de Charlson (INC), y se registró la medicación concomitante para cada paciente al momento de la RAM.

Resultados. Se incluyeron 52 pacientes con RAM de los cuales 29 presentaron RAMB y 23 RAMA por antimicrobianos. El análisis univariado de los factores de riesgo mostró que tener edad mayor a 65 años, incrementa significativamente el riesgo de tener una RAMB con OR = 4,2 (1,01-18,1); mientras que las variables sexo femenino, polimedicación e IR presentaron OR no significativas.

Conclusiones. Ha sido demostrado previamente por distintos autores que factores que caracterizarían a los pacientes con RAMB por antimicrobianos fueron similares (edad mayor a 65 años, sexo femenino, polimedicación).

Estudio de concordancia entre el neumonólogo y un equipo multidisciplinario en el manejo de patologías respiratorias en el adulto

Belén Ginetti, Julieta Franzoy, Fernando Di Tullio, Glenda Ernst, Martín Bosio, Eduardo Borsini, Alejandro Salvado

015
Introducción. El manejo multidisciplinario constituye un componente esencial para una atención de calidad, que contribuye a la toma de decisiones médicas basadas en la evidencia y consenso con el objetivo de brindar la mejor alternativa diagnóstica y/o terapéutica al paciente.

Materiales y métodos. Se incluyeron los registros de las decisiones tomadas en los ateneos multidisciplinarios donde se trataron pacientes adultos asistidos en el Servicio de Neumonología del Hospital Británico, entre junio 2021 y junio 2022 y referidos para el abordaje por un equipo multidisciplinario (EMD). Para evaluar la concordancia entre las conductas decididas por el EMD y las conductas realizadas por neumonólogos se utilizó el índice kappa. Resultados. Durante un año el EMD analizó 142 casos. Se incluyeron en el análisis final 82 pacientes que contaban con historia clínica completa y seguimiento con neumonólogo de cabecera. La concordancia entre la conducta sugerida por el EMD y la decisión

adoptada por el médico neumonólogo a cargo del caso evidenció una coincidencia global a la recomendación del 79.56%.

Conclusiones. Numerosas sociedades internacionales de neumonología recomiendan un enfoque integrado para lograr una mayor precisión diagnóstica. Este estudio mostró una estrategia basada en recomendaciones de un EMD, y el asesoramiento por especialistas en cada área es una práctica aceptada con una concordancia cercana al 80%. La mayoría de los pacientes discutidos por EMD presentaron una evolución favorable en relación a la conducta sugerida.

Prevalencia de embarazo adolescente en un hospital público comparada con la de un hospital privado en la provincia de Buenos Aires en el año 2018

019

Flavia Rocha, Daniela Morelli

Introducción. En Argentina la prevalencia de embarazo adolescente alcanza un 14.6%, y 7 de cada 10 embarazos no son planificados. El objetivo de este estudio fue comparar la prevalencia de embarazo adolescente entre un hospital público y uno privado del partido de Pilar, provincia de Buenos Aires, en el año 2018.

Materiales y métodos. Estudio observacional, analítico de corte transversal. Se incluyeron datos del total de partos de los hospitales participantes. La prevalencia de embarazo adolescente se calculó como proporción y la diferencia entre el ámbito público y privado a través de la razón de prevalencia. Se exploró la asociación entre el evento y las covariables con el test de la t o de Chi2, de acuerdo con el tipo de variable. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética (Dictamen 19-029).

Resultados. Se analizaron datos de 6448 partos, el 52.73% del hospital público. La edad promedio de las madres del ámbito público fue 6.24 años menos que las del privado. La prevalencia global de embarazo adolescente fue 11.15%, siendo significativamente mayor en el hospital público (19.55% vs. 1.77%). La frecuencia de partos fue mayor en la adolescencia tardía (79.97%). Se observó mayor proporción de bajo peso al nacer en las madres adolescentes.

Conclusión. El estudio permitió conocer la prevalencia local de embarazo adolescente que, si bien globalmente está cercana al promedio provincial, es alarmante cuando se observa la amplia diferencia entre lo que ocurre en el ámbito público y privado. Los hallazgos colaboran para el debate, además de generar nuevas hipótesis e invitar a realizar estudios para profundizar esta temática.

Incidencia y manejo de complicaciones tempranas en prostatectomía radical laparoscópica. Estudio de corte transversal en una sola institución

024

Carola Featherston, Marcelo N. Durán, Alberto Hernández, Gerónimo Faillace, Juan P. Schinoni, Pablo M. Martínez, José J. Rozanec, Marcelo Featherston, Agustín Nolzaco Sassot, Alejandro Nolzaco, Guillermo Scolari

Introducción. La prostatectomía radical laparoscópica (PRL) ha logrado posicionarse como uno de los tratamientos de elección para pacientes con cáncer de próstata localizado y con una expectativa de vida mayor a 10 años. Sin embargo, la llegada de la cirugía asistida por robot se llevó gran parte de las investigaciones de los últimos años, disminuyendo así las publicaciones relacionadas a la PRL y sus complicaciones. El objetivo de este estudio fue evaluar la incidencia de complicaciones tempranas post-PRL y su manejo clínico-quirúrgico. **Materiales y métodos.** Estudio de corte transversal retrospectivo a partir de una base de datos prospectiva. Se incluyeron las PRL

realizadas entre julio 2018 y mayo 2022, en el Hospital Británico de Buenos Aires. Se analizaron datos demográficos, intra- y postoperatorios. Se utilizó test ANOVA o chi-cuadrado para evaluar la significancia estadística. Se realizaron análisis univariado y multivariado. Se expresó en odds ratio la probabilidad de riesgo en aquellas variables que dieron una diferencia estadística.

Resultados. Se analizaron 206 casos, donde la totalidad fue abordada laparoscópicamente. Se realizó linfadenectomía en el 42.2%. La incidencia de complicaciones tempranas fue del 21.4% (44 casos), de los cuales el 4.9% corresponden a grados III y IV. Tanto en el análisis univariado como en el multivariado, la única variable que mostró resultados estadísticamente significativos fue la linfadenectomía ($p < 0.01$).

Conclusiones. En nuestra experiencia, evidenciamos una tendencia en el aumento de la probabilidad de presentar complicaciones postoperatorias de casi un 30% en aquellos pacientes a los cuales se les realice una linfadenectomía.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Mecanismos moleculares de la epilepsia farmacorresistente

029

Ignacio Lagger, Adriana Burgueño, Eliana Garino, Oscar Martínez, Francisco Knorre, Glenda Ernst

La epilepsia es una enfermedad neurológica caracterizada por la descarga neuronal anormal que predispone a convulsiones. Afecta al 1% de la población mundial, presentando un doble pico de incidencia: uno en la infancia y otro en la vejez. Existen múltiples etiologías, que pueden dividirse en 3 grupos: 1) secundaria a una causa en particular, es decir, secundaria a una injuria (traumatismo, isquemia, infección); 2) secundaria a una causa genética; 3) o indeterminada, cuando no se puede definir la etiología.

El desarrollo de las conexiones anormales responsables de las crisis convulsivas (conocido como foco epileptogénico) se conoce como epileptogénesis y corresponde al proceso que se inicia tras una injuria y que persiste hasta que el paciente tiene la primera convulsión; o sea, durante ese proceso se originan las conexiones neurológicas anormales, así como los cambios moleculares que predisponen a sufrir crisis convulsivas.

A pesar de que existen numerosas drogas para su tratamiento, aproximadamente el 30% de los pacientes con epilepsias siguen teniendo convulsiones aun cuando están recibiendo el tratamiento adecuado, conociéndose a estos pacientes como farmacorresistentes. Se han postulado múltiples mecanismos para explicar la farmacorresistencia. El objetivo de este artículo es realizar una revisión sobre las hipótesis de farmacorresistencia.

IMÁGENES

Signo de Monod

037

Julieta Franzoy, Fernando Di Tullio, Mayra Samudio, Alejandro Salgado

El signo del aire creciente, de la semiluna o el menisco pulmonar consiste en una colección de aire en forma de luna creciente dentro de una cavidad, que separa la pared de la misma de una opacidad en su interior y puede evidenciarse en radiografías como en tomografías de tórax. Es altamente sugestiva de infecciones por hongos, principalmente por *Aspergillus*, que colonizan cavidades pulmonares preexistentes. Las bolas fúngicas o micetomas son la

causa más frecuente de nódulos intracavitarios e histopatológicamente consisten en hifas condensadas y enmarañadas con detritus celulares, fibrina y moco ocupando la cavidad. Estas últimas suelen ser originadas por enfermedades fibrocavitarias como tuberculosis, sarcoidosis, bullas enfisematosas, neumatoceles y bronquiectasias.

CAMINOS CRÍTICOS

Guía de valoración e intervención que favorecen la adherencia a la lactancia materna en la sala de maternidad del Hospital Británico

039

Laura Martínez, Glenda Ernst, Gabriela Radosta, Patricia Fernández, Juan Pablo Comas, Mabel Bucci, Lucila Fernie

El consumo de leche materna se considera vital para el desarrollo del recién nacido. La Tarjeta de Puntuación Mundial para la Lactancia Materna (2017), que evaluó las prácticas de lactancia materna en 194 naciones, encontró que solo el 40% de los niños menores de seis meses reciben lactancia materna exclusiva (LME) y únicamente 23 países registran índices exclusivos de lactancia materna (LM) por encima del 60%.

Luego de varias investigaciones, se conoció que hay múltiples beneficios de la LM; por ello, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) han propuesto diferentes estrategias para aumentar la tasa de LM. Sus recomendaciones se basan principalmente en que el niño sea alimentado de manera exclusiva por leche materna hasta los 6 meses de vida y como complemento de la alimentación hasta los dos años o más, ya que está directamente relacionada con el bienestar de su salud y la prevención de la morbilidad infantil.

CASO CLÍNICO

Tratamiento con burosumab en osteomalacia oncogénica: a propósito de un caso

042

Natalia O. Elías, Pablo Dezanzo, María Belén Zanchetta, Pablo Young, Glenda Ernst, Noelia Rella, Marina Curriá

La osteomalacia inducida por tumor es un síndrome paraneoplásico muy poco frecuente. Se debe a la sobreproducción del factor de crecimiento de fibroblástico 23 (FGF-23), con efectos profundos en la morbilidad del paciente. Los síntomas son inespecíficos, el hallazgo bioquímico más frecuente es la hipofosfatemia. Los tumores mesenquimales fosfatúricos son la causa subyacente más frecuente. Se han descrito hasta la fecha menos de 1000 casos. La cirugía es el tratamiento de elección; varios tratamientos médicos ahora están disponibles en caso de incapacidad para localizar el tumor o en caso de resección incompleta. Presentamos un caso secundario a hemangiopericitoma que presentó recaída luego de la cirugía inicial por lo que recibió tratamiento con burosumab.

HISTORIA DE LA MEDICINA

Los Curie, la familia Nobel que cambió la ciencia

048

Marina Siboldi, Gastón Murias, Pablo Young

Marie Curie, gran científica polaca, fue la primera mujer en recibir un premio Nobel y la primera persona en la historia en recibir dos

premios Nobel (Física en el año 1903 y Química en el año 1911). Presentaremos la vida personal y científica, así como el legado que dejó a la humanidad: sus primeros años viviendo en una Polonia ocupada por el Imperio Ruso, su lucha como mujer para ingresar a una universidad, su matrimonio con Pierre Curie (también ganador del Nobel en 1903), los descubrimientos en el campo de la radiactividad, el aislamiento del polonio y el radio, su ayuda en la Primera Guerra Mundial y sus grandes aportes en el campo de la medicina con la radioterapia. Tuvieron dos hijas Irene y Eve. Irene heredó su pasión por la ciencia y trabajó con su madre en el Instituto de Radio. Junto a su marido Frederic Joliot descubrieron la radiactividad artificial, por lo que en 1935 recibieron el premio Nobel de Química. Reproducimos aquí la histórica fotografía de Irene y sus dos padres, todos fueron ganadores de un Nobel y Marie de dos.

ATENEO ANATOMOCLÍNICO

Fístula cistoyunal espontánea como complicación de pancreatitis aguda necrotizante. Reporte de un caso y revisión de literatura

057

Lautaro Mata, Mariana Toffolo Pasquini, Mariano Bregante, Mariano Villarroel, Adriana T. García, María M. Vega, Daniel Pirchi

La pancreatitis aguda biliar es una de las patologías gastrointestinales más frecuentes a nivel mundial. Alrededor del 10-15% de los pacientes evolucionan con necrosis del parénquima pancreático y/o tejido graso extrapancreático. La evolución natural de la necrosis pancreática y peripancreática es variable. El diagnóstico de necrosis pancreática infectada requiere de alta sospecha clínica, y es importante debido a la necesidad de instaurar tratamiento antibiótico y probablemente una conducta activa. Mientras estas colecciones permanezcan estériles, el tratamiento es generalmente conservador. La necrosis infectada se asocia con una tasa de mortalidad de alrededor del 30% y por lo tanto tiene indicación de tratamiento. Presentaremos el caso de un paciente que desarrolló como complicación infrecuente, una fístula cistoyunal espontánea.

CARTA AL EDITOR

Centro Integral de Enfermedades Poco Frecuentes (CIEPOF): a un año de su creación

066

Pablo Young, Ricardo C. Reisin

Las enfermedades raras, más conocidas como enfermedades poco frecuentes (EPOF), son un grupo de más de ocho mil patologías, dentro de las cuales cerca del 75% son genéticamente determinadas. Formalmente, se define como EPOF a aquellas que afectan a menos de 5 personas por cada 10 mil habitantes pero que, en su conjunto, constituyen el 40% del total de las enfermedades existentes. El 5% (aproximadamente 400 enfermedades) con prevalencia mayor a 1/100.000, representan el 98% de las enfermedades que habitualmente vemos. El 95% tiene prevalencia menor de 1/100.000. Solo el 5% tiene un tratamiento específico, y nuevas estrategias terapéuticas se están explorando en otro 30%. En Argentina se estima que las padecen cerca de 3.2 millones de personas. Suponen un importante problema de salud a abordar. El 70% comienza en la infancia (30% fallecen antes de los 5 años de vida y 70% llegan a la adolescencia), el 18% puede iniciarse entre la infancia y la vida adulta y el 12% se inicia en el paciente adulto.

Fronteras en Medicina, la Revista Médica del Hospital Británico y su continuidad solo en las redes

Fronteras en Medicina, the Medical Journal of the British Hospital and its continuity only in the networks

Fronteras en Medicina 2023;18(1):8-9. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/202301/0008-0009>

Nuestra revista Fronteras en Medicina tiene una larga trayectoria. Nacida como Revista Médica del Hospital Británico, estuvo indexada en diciembre de 1945 en *PubMed*. Fue creada en el año 1944 y en principio desaparecida en 1946¹⁻⁵. En el año 2008, el Dr. José Amadeo Álvarez propuso que la Revista Fronteras del intervencionismo endovascular continuara con el nombre elegido por todos de Fronteras en Medicina (Revista Médica del Hospital Británico), naciendo así su primer número en diciembre de ese año¹. Hasta la actualidad, incluyendo este primer número del 2023 se ha llegado a los 500 artículos.

Para poder comunicar la actualidad científica, la revista debe adaptarse día a día, tanto en su formato y contenido como en su gestión. Muchos de estos cambios muy probablemente no son advertidos por los lectores.

En este sentido, desde el 2016 presentamos nuestros contenidos en formato digital, junto con la tradicional versión en papel. Más aún, porque avanzar no significa olvidar el pasado, desde hace 8 años hemos puesto a disposición del público toda nuestra colección con acceso libre, en texto completo, desde internet.

Anunciamos hoy un cambio que creemos trascendente: Fronteras en Medicina pasa a ser una revista completamente digital. Y este cambio tiene importancia por dos motivos fundamentales. Uno está relacionado con la capacidad que tendrá Fronteras, de ahora en más, de responder más rápidamente a los avances de la ciencia. A pesar de que el proceso editorial se ha hecho cada vez más veloz con la capacidad de publicar “primero en internet”, la necesidad de pasar finalmente a papel siempre impone algún tipo de limitación en este aspecto.

La pandemia COVID-19 nos ha mostrado, como ningún otro hecho, la importancia de difundir lo más rápidamente posible los avances de la ciencia y sus cambiantes facetas, y cómo las revistas científicas estuvieron a la altura de esa circunstancia gracias a la publicación digital^{6,7}.

El otro factor que nos obliga a dejar el papel es nuestro compromiso con el medioambiente, remarcando el problema del cambio climático global^{8,9}.

Debemos reconocer que aun una publicación digital impacta en el ambiente, si consideramos la producción de dispositivos necesarios para acceder a ella y la energía requerida por los servidores que alojan sus contenidos. Pero la forma impresa impacta más profundamente, desde el cambio necesario en el uso del suelo que sustentará la materia prima, las emisiones y residuos generados durante la producción del papel, su traslado, distribución y gestión y hasta, en el mejor de los casos, el procesamiento del papel usado. Por ello también, una prestigiosa revista como Archivos Argentinos de Pediatría anunció recientemente que dejó el papel¹⁰.

Es tiempo de dar este paso. Dejando de lado la nostalgia por el papel que algunos podamos sentir. Por último y no menos importante, anunciamos la creación de un Instagram de nuestra revista, red muy utilizada en la actualidad, al igual que Twitter para las revistas medicas¹¹.

Pablo Young

Departamento de Docencia y Educación,
Hospital Británico de Buenos Aires. Editor de la Revista Fronteras en Medicina
Dr. Pablo Young. pyoung@hbritanico.com.ar

BIBLIOGRAFÍA

1. Young P.A 10 años del inicio de la revista *Fronteras en Medicina*, un relanzamiento. *Fronteras en Medicina* 2018;13(3):127-30.
2. O'Connor TE. Diseminación linfática del cáncer de mama. *Rev Med Hosp Britanico* 1945;1:125-32.
3. Marino H. Plástica auricular con necrocartilago. *Rev Med Hosp Britanico* 1945;1:117-24.
4. Maclean J. Concepto moderno de tratamiento de la tromboflebitis; bloqueo simpático lumbar y movilización temprana. *Rev Med Hosp Britanico* 1945;1:111-6.
5. Croxatto O. Concepto actual de neumonía reumática. *Rev Med Hosp Britanico* 1945;1:93-110.
6. Horbach S. Pandemic publishing: Medical journals strongly speed up their publication process for COVID-19. *Quant Sci Stud* 2020;1(3):1056-67.
7. Young P. Epimeteo y Prometeo en los tiempos del COVID-19. *Fronteras en Medicina* 2020;15(2):75-9.
8. Atwoli L, Baqui AH, Benfield T, et al. Llamamiento a adoptar medidas urgentes para limitar los aumentos de temperatura en el mundo, restablecer la diversidad biológica y proteger la salud. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(1):2-5.
9. Udeajah R, Christian N. Ecological Impact of Paper Production: A Case for the Abolition of Print Media. *Acad J Interdiscip Stud* 2013;2(13):139-48.
10. Ferrero F. Archivos deja el papel. *Arch Argent Pediatr* 2022;e202202746.
11. Montomolía M, Taco Sánchez O, D'Marco L, Gorriz Teruel JL. Impacto de un artículo en la era social: ¿es lo mismo tuitear que citar? *Nefrología* 2022;4:125-29.

Rol del farmacéutico en la pesquisa de reacciones adversas durante el uso de antibióticos

Role of the pharmacist in the investigation of adverse reactions during the use of antibiotics

Fronteras en Medicina 2023;18(1):10-11. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/202301/0010-0011>

En 1928 Alexander Fleming introdujo el uso de la penicilina como tratamiento en el campo de la medicina. Su descubrimiento fue un punto de inflexión como terapia en enfermedades infecciosas que permite salvar vidas. Por esta investigación recibió en 1945 el Premio Nobel de Medicina. Se necesitaron casi 11 años para que ese descubrimiento de laboratorio se transformara en un medicamento que pudiera ser producido a gran escala y estuviera al alcance de la población. Fue así como, en 1941, se utilizó la primera dosis de penicilina en un paciente y recién en 1944 el Laboratorio Pfizer inicio su producción a escala industrial¹. Desde entonces los antibióticos han desarrollado un papel fundamental en el tratamiento y la cura de diversas enfermedades.

La primera reacción adversa a medicamentos fue descrita en 1937 al utilizar un elixir de sulfanilamida que en su composición contenía un vehículo contaminado con dietilenglicol. Tal evento, responsable de la muerte de 107 pacientes, dio origen a la FDA como organismo de control para la toxicidad de los medicamentos². Esto motivó que diferentes países establecieran sistemas de control y que se organizara en la OMS el primer centro de vigilancia, en una primera instancia en Virginia (EE.UU.) para luego radicarlo en Uppsala, Suecia. Desde 1968 se han registrado más de 30 millones de reportes de sospecha de eventos adversos a medicamentos en VigiBase. Argentina, a través de su agencia reguladora, es miembro pleno de esta base de datos de la OMS desde 1994³.

Los antibióticos son fármacos necesarios, que se prescriben frecuentemente para diferentes enfermedades infecciosas, pero además son responsables de diversos eventos adversos en las personas que los reciben. La penicilina y sus derivados son responsables de alrededor del 10% de estos sucesos, los cuales se producen con diferentes características y riesgos para sus usuarios. Otras reacciones en diferentes grupos de antibióticos como los aminoglucósidos, metronidazol, algunas lincosamidas (p. ej., clindamicina) producen reacciones leves cutáneas hasta generalizadas como una eosinofilia con síntomas sistémicos (DRESS) o exantemas agudos generalizados. La prescripción médica para evitar estas reacciones genera un uso de antimicrobianos de amplio espectro que favorece el desarrollo de resistencia^{4,6}.

En la prescripción de antimicrobianos, es necesario considerar e investigar los antecedentes del paciente así como los posibles mecanismos responsables de las reacciones adversas si se identifican (reacciones retardadas o mediadas por IgE).

En este número se presenta un trabajo con datos locales de revisión de estos eventos que orienta a identificar reacciones adversas en pacientes con prescripción de antimicrobianos, motivando la búsqueda en determinadas características que faciliten en la práctica clínica disminuir estos eventos aumentando la seguridad de nuestros pacientes (Scolari M et al.). Estos datos permiten establecer y desarrollar una cultura de la seguridad que propicie el uso seguro de los medicamentos en la institución. Para esto es necesario establecer estrategias para que los profesionales identifiquen reacciones adversas, siendo el Servicio de Farmacia un pilar fundamental en la colaboración de esta actividad. Los profesionales farmacéuticos son expertos en medicamentos que en su formación desarrollan competencias y habilidades en farmacovigilancia clínica y terapéutica.

Los sistemas de vigilancia activa (reconocer, reportar, recolectar, analizar, notificar) en el uso de antimicrobianos son oportunidades para fortalecer el uso adecuado de este grupo de fármacos y, por consiguiente, disminuir la resistencia a los antibióticos que tanto nos preocupa en este tiempo⁷.

Pamela Bertoldo

Hospital Municipal Villa El Libertador Príncipe de Asturias
Defensa 1200 B°, X5000 Córdoba, Argentina. Tel.: 0351 434-3221; pamela.bertoldo@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. The Discovery and development of penicillin. Disponible en: <https://www.acs.org/content/dam/acsorg/education/whats-chemistry/landmarks/flemingpenicillin/the-discovery-and-development-of-penicillin-commemorative-booklet.pdf> (consultado el 16-03-2023).
2. <https://who-umc.org/vigibase/> (consultado el 12-03-2023).
3. The year in review. 2021-2022. Uppsala Monitory Center. Disponible en: <https://who-umc.org/media/cgnlrs5v/umc-annual-report-2021-22.pdf> (consultado el 14-03-2023).
4. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *Lancet* 2019;393(10167):183-98.
5. Dille M, Geng B. Immediate and Delayed Hypersensitivity Reactions to Antibiotics: Aminoglycosides, Clindamycin, Linezolid, and Metronidazole. *Clin Rev Allergy Immunol* 2022;62(3):463-75.
6. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA* 2019;321(2):188-99.
7. Cómo funciona la seguridad de los medicamentos? Disponible en: <https://who-umc.org/about-the-who-programme-for-international-drug-monitoring/el-ciclo-de-la-fv/> (consultado el 12-03-2023).

Reacciones adversas tipo B por antimicrobianos: factores de riesgo asociados en pacientes adultos hospitalizados no críticos

Type B adverse reactions due to antimicrobials: associated risk factor in hospitalized non-critical adult patients

Mariano Scolari¹, Glenda Ernst²

RESUMEN

Introducción. Comprender las características de los pacientes que cursan reacciones adversas a medicamentos (RAM) puede proveer información que contribuya a predecir tempranamente su aparición. Las RAM se clasifican en dos tipos, A (RAMA) y B (RAMB). Los antimicrobianos (ATM) están entre las drogas más empleadas en la atención hospitalaria, por lo que el objetivo fue describir las características de pacientes internados en áreas no críticas que presentaron RAMA o RAMB por ATM en un hospital de la comunidad.

Materiales y métodos. Estudio retrospectivo utilizando la base de datos de Farmacia. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años (asistidos en áreas no críticas) que tuvieron una o más RAM por ATM entre 2020 y 2022. Se analizaron variables tales como edad, sexo, comorbilidades, datos de laboratorio previo a la RAM (albuminemia, plaquetas, bilirrubina total, creatininemia). Además, se estimó el filtrado glomerular (FG) y el índice de Charlson (INC), y se registró la medicación concomitante para cada paciente al momento de la RAM.

Resultados. Se incluyeron 52 pacientes con RAM de los cuales 29 presentaron RAMB y 23 RAMA por antimicrobianos. El análisis univariado de los factores de riesgo mostró que tener edad mayor a 65 años, incrementa significativamente el riesgo de tener una RAMB con OR = 4.2 (1.01-18.1); mientras que las variables sexo femenino, polimedición e IR presentaron OR no significativas.

Conclusiones. Ha sido demostrado previamente por distintos autores que factores que caracterizarían a los pacientes con RAMB por antimicrobianos fueron similares (edad mayor a 65 años, sexo femenino, polimedición).

Palabras clave: reacciones adversas a medicamentos, antimicrobianos, pacientes adultos, hospital.

ABSTRACT

Introduction. Understanding the characteristics of patients who experience adverse drug reactions (ADRs) can provide information that can contribute to early prediction of their occurrence. Adverse drug reactions (ADRs) are classified into two types, A (ADRA) and B (ADRB). Antimicrobials (ATM) are among the most commonly used drugs in hospital care, so the objective was to describe the characteristics of non-critical inpatients who presented with RAMA or RAMB due to ATM in a community hospital.

Materials and Methods. Retrospective study using the Pharmacy database. Patients over 18 years of age (attended in non-critical areas) who had one or more AMR for ATM between 2020 and 2022 were included. Variables such as age, sex, comorbidities, laboratory data prior to AMR (albuminemia, platelets, total bilirubin, creatininemia) were analysed. In addition, glomerular filtration rate (GFR) and Charlson index (CRI) were estimated, and concomitant medication was recorded for each patient at the time of AMR.

Results. Fifty-two patients with AMR were included, of whom 29 had AMRB and 23 had antimicrobial AMRA. Univariate analysis of risk factors showed that being older than 65 years significantly increased the risk of having an AMR with OR = 4.2 (1.01-18.1); while the variables female sex, poly medication and IR presented non-significant ORs.

Conclusions. It has been previously demonstrated that factors that would characterize patients with antimicrobial ADRs were similar to our results (age over 65 years, female sex, poly medication).

Keywords: adverse drug reactions, antimicrobials, adult patients, hospital.

Fronteras en Medicina 2023;18(1):12-14. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/202301/0012-0014>

INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) pueden clasificarse en dos tipos: A (RAMA) y B (RAMB). Las RAMA estarían relacionadas con el mecanismo de acción y dosis del medicamento causal. Las RAMB (idiosincráticas) son de etiología poco conocida y prácticamente imposibles de predecir¹. Sin embargo, se han postulado algunos factores asociados a las mismas como edad avanzada, sexo femenino y polimedición, entre otros².

Dada la elevada frecuencia de prescripción de antimicrobianos en centros de salud y una tasa superior al 20% de RAM notificadas dentro de áreas críticas,

1. Servicio de Farmacia, Hospital Británico, CABA, Argentina.
2. Departamento de Docencia e Investigación, Hospital Británico, CABA, Argentina.

Correspondencia: Mariano Scolari. Servicio de Farmacia, Hospital Británico. Perdriel 74, C1280AEB CABA, Argentina. Tel.: +54911 4304-6533. marianojscolari@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 16/02/2023 | Aceptado: 03/03/2023

Tabla 1. Comparación de las características generales y clínicas de los pacientes que cursaron reacciones adversas tipo A y tipo B (RAMA y RAMB, respectivamente).

	Pacientes con RAMA	Pacientes con RAMB	p
Cantidad (n)	23	29	-
Edad (años, IC: 25-75%)	50 (29-57)	51 (45.5-71)	0.08
Sexo femenino % (n)	62.1 (14)	65.2 (18)	0.9
Sistema de órganos principalmente afectado % (n)	Digestivo 65.2% (15)	Piel 51.7% (15)	0.2
Prevalencia RAM moderada-grave %(n)	60.9% (14)	37.9% (11)	0.16
Antecedentes % (n)			
Diabetes	8.7% (2)	17.2% (5)	0.44
Hipertensión	30.4% (7)	37.9% (11)	0.76
Insuficiencia renal	4.3% (1)	17.2% (5)	0.2
Hipotiroidismo	8.7% (2)	20.7% (6)	0.27
Dislipemia	13.0% (3)	17.2% (5)	0.99
Obesidad	13.0% (3)	13.8% (4)	0.99
Trastornos psiquiátricos	0.0% (0)	10.3% (3)	0.24
Enfermedad neoplásica	43.5% (10)	55.2% (16)	0.57
Hospitalización			
Índice de Charlson medio (IC:25-75%)	3 (0-4)	3 (2-5)	0.14
Cantidad de medicamentos concomitantes con la RAM (IC:25-75%)	7 (6-10)	8 (6-10)	0.54
Estancia media hasta la RAM (IC:25-75%)	10 (4-26)	5 (1.5-9.5)	0.02
FG medio en ml/min/1,73 m ² (IC:25-75%)	101.1 (60.1-122.3)	79.6 (55.4-120.4)	0.22
Insuficiencia renal % (n)	21.7% (5)	41.4% (12)	0.15
Bilirrubina total media en mg/dl (IC:25-75%)	0.6 (0.3-0.8)	0.5 (0.4-0.7)	0.93
Alanina aminotransferasa en UI/L (IC:25-75%)	59.5 (16.2-75.7)	25 (14-42)	0.08
Aspartato aminotransferasa en UI/L (IC:25-75%)	23 (17.2-83.5)	19 (16-26)	0.07
Fosfatasa alcalina en UI/L (IC:25-75%)	91 (70-144.8)	96 (78-137)	0.8
Hemoglobina media en g/dl (IC:25-75%)	9.9 (7.7-11.2)	9.7 (8.8-11.4)	0.56
Cantidad media de plaquetas por μ L (IC:25-75%)	170.000 (59.000-275.000)	208.000 (120.500-294.000)	0.3

FG: filtrado glomerular, IC: 25-75%: intervalo intercuartílico 25-75%, RAM: reacción adversa a medicamentos.

reportada previamente³, resulta clave comprender los posibles factores predisponentes para RAMB, con la finalidad de optimizar las estrategias terapéuticas. El objetivo de este estudio fue describir factores de riesgo en pacientes adultos que cursaron RAMB por antimicrobianos, internados en áreas clínico-quirúrgicas no críticas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño. Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, aprobado por el Comité de Ética del Hospital Británico.

Población estudiada. Pacientes hospitalizados en el Hospital Británico de Buenos Aires, cuyos datos fueron registrados en la base de datos de RAM del registro de farmacovigilancia; se agruparon los pacientes mayores de 18 años que cursaron con RAMB o RAMA por antimicrobianos entre enero 2020 y mayo 2022, durante su internación.

Variables analizadas. Se recabó de la historia clínica electrónica, edad, sexo, creatinina sérica y medicamentos concomitantes al momento de la RAM. Se definió insuficiencia renal (IR) si el filtrado glomerular (FG) fue menor a 60 ml/min/1,73m² y polimedicación a la indicación cinco o más medicamentos simultáneos.

Análisis estadístico. Para analizar los factores asocia-

dos al desarrollo de RAMB, se realizaron análisis de regresión logística uni- y multivariados expresados como razón de probabilidad (OR) e intervalo de confianza (IC95%). Además, se estimó el área bajo la curva (AUC) ROC de las variables asociadas a RAMB, con su sensibilidad y especificidad correspondientes. Se utilizó el software MedCalc12.2.1.

RESULTADOS

Se incluyeron 52 pacientes con RAM, de los cuales 29 presentaron RAMB y 23 RAMA por antimicrobianos. Si bien se observó que las RAMB se presentaron más tempranamente que las RAMA, las demás características de ambos grupos fueron comparables (**Tabla 1**).

El análisis univariado de los factores de riesgo mostró que tener edad mayor a 65 años, incrementa significativamente el riesgo de tener una RAMB con OR=4,2 (1,01-18,1); mientras que las variables sexo femenino, polimedicación e IR presentaron OR no significativas, aunque con tendencia a ser factores de riesgo. Cuando se agruparon tres de los cuatro factores, el análisis multivariado arrojó OR=4,7 (1,1-19,4). Los factores que resultaron significativos, mostraron un AUC ROC de edad mayor a 65 años de 62,0%±5,8% con sensibilidad de 37,9% (IC95%: 20,7-57,7%) y especificidad de 86,9% (IC95%:66,4-97,2%); mientras que la tri-

ple combinación mostró un AUC de $67,0\% \pm 7,0\%$ con sensibilidad del $41,4\%$ (IC95%: $23,5-61,1\%$) y especificidad de $86,9\%$ (IC95%: $66,4-97,2\%$).

DISCUSIÓN

De acuerdo con otros autores, los factores que caracterizarían a los pacientes con RAMB por antimicrobianos fueron similares (edad mayor a 65 años, sexo femenino, polimedicación)². Existe escasa evidencia que demuestre que la IR incrementa el riesgo de RAMB, sin embargo, nuestros hallazgos sugieren que esta variable debe considerarse en pacientes con alguna de las características mencionadas previamente.

Resulta de especial importancia que cualquier combinación de tres de las variables estudiadas aumente significativamente el riesgo de cursar una RAMB en aproximadamente cinco veces respecto del grupo RAMA,

mostrando una alta especificidad. Esto permitiría comprender las precauciones necesarias en estos pacientes, en especial, analizando la posibilidad de minimizar la polimedicación, la cual demostró en una revisión sistemática, (en concordancia con nuestros hallazgos) ser un factor de riesgo independiente para RAM graves⁴.

Los aportes de este estudio contribuirían a caracterizar las RAMB a antimicrobianos en pacientes internados en áreas no críticas. Recientemente, mediante la utilización de modelos bioinformáticos, se describieron algoritmos de predicción de RAM⁵. La fortaleza de nuestro estudio es que se han evaluado características fácilmente extraíbles de la historia clínica del paciente, facilitando la identificación de aquellos que puedan tener un riesgo, para RAMB, incrementado. Estudios con mayor número de pacientes, no solo podrían confirmar los resultados aquí descritos, sino que, además, contribuirían a establecer la significancia de los factores que solo mostraron tendencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;7:356(9237):1255-9.
2. Iasella CJ, Johnson HJ, Dunn MA. Adverse Drug Reactions: Type A (Intrinsic) or Type B (Idiosyncratic). *Clin Liver Dis* 2017;21(1):73-87
3. Kane-Gill SL, Kirisci L, Verrico MM, Rothschild JM. Analysis of risk factors for adverse drug events in critically ill patients. *Crit Care Med* 2012;40(3):823-8.
4. Saedder EA, Lisby M, Nielsen LP, Bonnerup DK, Brock B. Number of drugs most frequently found to be independent risk factors for serious adverse reactions: a systematic literature review. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80(4):808-17.
5. Daluwatte C, Schotland P, Strauss DG, Burkhart KK, Racz R. Predicting potential adverse events using safety data from marketed drugs. *BMC Bioinformatics*. 2020;21(1):163.

Estudio de concordancia entre el neumonólogo y un equipo multidisciplinario en el manejo de patologías respiratorias en el adulto

Concordance study between the pneumonologist and a multidisciplinary team in the management of adult respiratory pathologies

Belén Ginetti¹, Julieta Franzoy¹, Fernando Di Tullio¹, Glenda Ernst^{1,2}, Martín Bosio^{1,3}, Eduardo Borsini^{1,4}, Alejandro Salvado¹

RESUMEN

Introducción. El manejo multidisciplinario constituye un componente esencial para una atención de calidad, que contribuye a la toma de decisiones médicas basadas en la evidencia y consenso con el objetivo de brindar la mejor alternativa diagnóstica y/o terapéutica al paciente.

Materiales y métodos. Se incluyeron los registros de las decisiones tomadas en los ateneos multidisciplinarios donde se trataron pacientes adultos asistidos en el Servicio de Neumonología del Hospital Británico, entre junio 2021 y junio 2022 y referidos para el abordaje por un equipo multidisciplinario (EMD). Para evaluar la concordancia entre las conductas decididas por el EMD y las conductas realizadas por neumonólogos se utilizó el índice kappa.

Resultados. Durante un año el EMD analizó 142 casos. Se incluyeron en el análisis final 82 pacientes que contaban con historia clínica completa y seguimiento con neumonólogo de cabecera. La concordancia entre la conducta sugerida por el EMD y la decisión adoptada por el médico neumonólogo a cargo del caso evidenció una coincidencia global a la recomendación del 79.56%.

Conclusiones. Numerosas sociedades internacionales de neumonología recomiendan un enfoque integrado para lograr una mayor precisión diagnóstica. Este estudio mostró una estrategia basada en recomendaciones de un EMD, y el asesoramiento por especialistas en cada área es una práctica aceptada con una concordancia cercana al 80%. La mayoría de los pacientes discutidos por EMD presentaron una evolución favorable en relación a la conducta sugerida.

Palabras clave: concordancia, multidisciplinario, diagnóstico y tratamiento.

ABSTRACT

Introduction. Multidisciplinary management (MDT) constitutes an essential component for quality care, contributing to medical decision making based on evidence and consensus, with the aim of providing the best diagnostic and/or therapeutic alternative to the patient.

Materials and methods. We included the records of the decisions made in the multidisciplinary meetings, whereby adult patients attended in the pneumonology service of the British Hospital between June 2021 and June 2022 and referred for the approach by a MDT, were treated. To evaluate the concordance between the behaviors decided by the MDT and the behaviors performed by pneumonologists, we used the kappa index.

Results. In this one year period the MDT analyzed 142 cases. Eighty-two patients with a complete clinical history and follow-up with a primary care pulmonologist were included in the final analysis. The concordance between the behavior suggested by the MDT and the decision adopted by the pulmonologist in charge of the case showed an overall agreement with the recommendation of 79.56%.

Conclusions. Many international pulmonology societies recommend an integrated approach to achieve greater diagnostic accuracy. This study showed a strategy based on the recommendations from an MDT, and the counseling by specialists in each area is an accepted practice with close to 80% concordance. Most patients discussed by MDT showed a favourable outcome in relation to the suggested behavior.

Keywords: concordance, multidisciplinary, diagnosis and treatment.

Fronteras en Medicina 2023;18(1):15-18. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/202301/0015-0018>

INTRODUCCIÓN

En la década de los 90 comienza a introducirse el concepto de medicina basada en la evidencia como respuesta a una práctica clínica que se basaba en la experiencia individual del profesional a cargo de las decisiones¹. En 1995 se publicó el informe Calman-Hine², que planteó el marco teórico con directrices y objetivos para proporcionar a los pacientes con cáncer acceso a cuidados de salud con un elevado nivel de calidad y seguridad, con el fin de maximizar las tasas de curación y mejorar su calidad de vida. Surgió entonces la recomendación de concentrar la atención de estos pacientes en manos de equipos multidisciplinarios especialistas en el área³.

1. Centro de Medicina Respiratoria. Hospital Británico de Buenos Aires.
2. Comité Asesor Científico. Departamento de Docencia e Investigación. Hospital Británico de Buenos Aires.
3. Unidad de Hipertensión Pulmonar. Hospital Británico de Buenos Aires.
4. Unidad de Sueño y Ventilación. Hospital Británico de Buenos Aires.

Correspondencia: Belén Ginetti. Laboratorio Pulmonar, 1° piso, Hospital Británico. Perdriel 74, C1280AEB CABA, Argentina. Tel: +5411-43096400 Ext: 2808. mginette@hbritanico.com.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 31/01/2023 | Aceptado: 14/02/2023

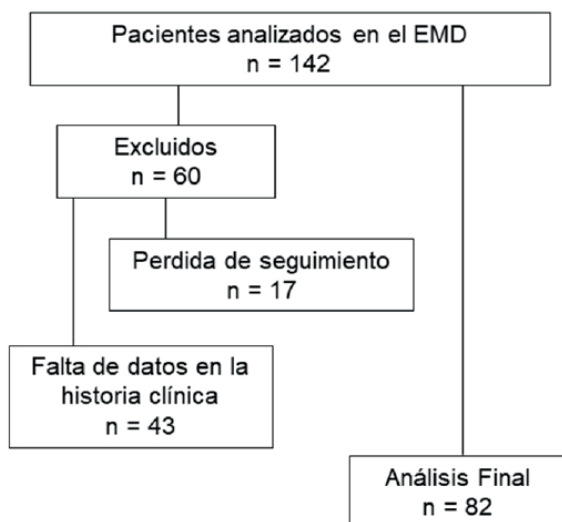


Figura 1. Diagrama de flujo con el detalle del reclutamiento de los pacientes.

El manejo multidisciplinario (MMD) es un componente esencial para una atención de calidad, donde diferentes especialidades contribuyen a la toma de decisiones médicas basadas en la evidencia y consensuadas, con el objetivo de brindar la mejor alternativa diagnóstica y/o terapéutica al paciente⁴.

En el campo de la medicina respiratoria, el MMD ha devenido en un ideal, como concepto de proceso de toma de decisiones complejas, particularmente para el manejo de enfermedades crónicas como las enfermedades intersticiales difusas⁵, ya que en estas entidades es difícil medir la precisión diagnóstica por falta de un patrón de oro⁶, por lo que una evaluación multidisciplinaria mejora la confianza y la probable precisión diagnóstica.

En el cáncer de pulmón y enfermedades obstructivas (asma y EPOC), las conductas terapéuticas posibles requieren la participación de miembros de los equipos con distinto grado de formación o conocimiento preciso de técnicas y modalidades de tratamiento cuya interacción podría beneficiarse de la discusión e intercambio de opiniones (endoscopistas, clínicos, paliativistas, oncólogos, radioterapeutas, cirujanos, etc).

Sin embargo, la evidencia científica al momento no es consistente para afirmar que este modelo de atención mejore los resultados⁷, y en nuestro conocimiento no existen en el país comunicaciones en este sentido. Para comprender la situación en el Hospital Británico, nos propusimos analizar si los médicos neumonólogos adhieren a las conductas médicas propuestas por el equipo multidisciplinario (EMD) y el grado de concordancia en el proceso de toma de decisiones clínicas.

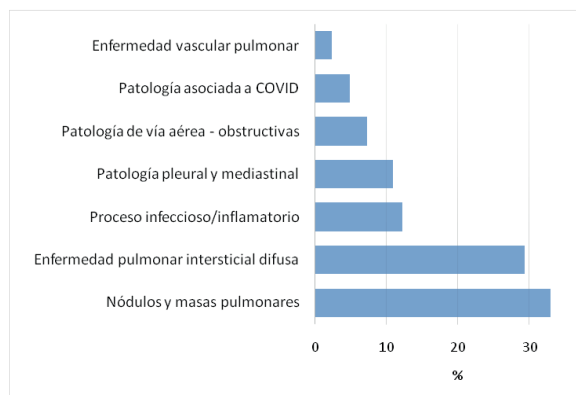


Figura 2. Motivo de presentación al EMD agrupado por patología.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Estudio transversal.

Población

Pacientes adultos asistidos en el Servicio de Neumonología del Hospital Británico (HB) de Buenos Aires, entre junio 2021 y junio 2022 y referidos para el abordaje por un EMD. Se incluyeron sujetos mayores de 18 años valorados por un médico neumonólogo y referidos para el abordaje por un EMD, que contaran con historia clínica completa, estudios de imágenes y seguimiento en el HB.

Tipo de muestreo

Base de datos de recolección sistemática basada en casos clínicos discutidos por el EMD entre junio 2021 y junio 2022.

Datos extraídos del historial clínico

Se obtuvieron variables demográficas (edad y sexo) y clínicas, a saber: motivo de presentación al EMD, resultados de estudios por imágenes (TAC, RNM y PET-TC) con informe por especialista, resultados de estudio anatomopatológico con informe y discusión por especialista.

Equipo multidisciplinario

Los casos clínicos fueron analizados y discutidos en una reunión semanal de un EMD conformado por médicos neumonólogos (8), cirujanos torácicos (6), oncólogos (3), radiólogos (3), patólogos (2) y otros especialistas en diferentes áreas de la medicina respiratoria (8).

Se consignaron los diagnósticos presuntivos realizados por el EMD y las recomendaciones finales luego de la discusión en sesión presencial o virtual por el EMD (procedimiento quirúrgico, tratamiento endoscópico, realización de estudios por imágenes, tratamiento farmacológico, utilización de ventilación no invasiva, es-

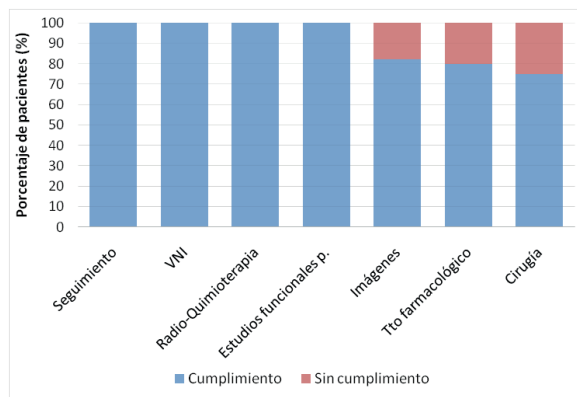


Figura 3. Porcentaje de coincidencia del neumonólogo a las conductas sugeridas por el EMD.

tudios de función pulmonar, indicación de radioterapia/quimioterapia o seguimiento sin conducta activa). Asimismo, se registraron las conductas instituidas por el médico neumonólogo de cabecera a cargo de cada caso, el tiempo transcurrido desde la discusión en el EMD y la evolución clínica de los pacientes.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva básica. Los resultados se presentaron como porcentajes en las variables categóricas o media y desvío estándar (\pm) en las numéricas. Para evaluar la concordancia entre las conductas decididas por el EMD y las conductas realizadas por neumonólogos utilizamos el índice kappa.

RESULTADOS

Durante un año el EMD analizó 142 casos. Se incluyeron en el análisis final 82 pacientes que contaban con historia clínica completa y seguimiento con neumonólogo de cabecera, tal como se detalla en la **Figura 1**.

La población estudiada estaba conformada por 45 hombres (54.8%) y 37 mujeres (45.1%), con una media de 61.4 ± 14.21 años.

Los motivos principales de presentación al EMD fueron: nódulos y masa pulmonares, 27 (32.9%); enfermedades pulmonares intersticiales difusas, 24 (29.2%); enfermedades infecciosas e inflamatorias, 10 (12.2%); patología pleural y mediastinal, 9 (10.9%); patología de vía aérea, 6 (7.3%); compromiso pulmonar asociado a COVID19, 4 (4.8%); y enfermedades vasculares pulmonares, 2 (2.4%) (**Figura 2**).

La concordancia entre la conducta sugerida por el EMD y la decisión adoptada por el médico neumonólogo a cargo del caso evidenció una coincidencia global a la recomendación del 79.56% (**Figura 3**). Brevemente, la ventilación no invasiva, la radioterapia torácica y la quimioterapia, la solicitud de estudios funcionales respiratorios y el seguimiento (expectación) presentaron una concordancia del 100%. Sin embargo,

el índice kappa para las conductas quirúrgicas fue de 76%, para tratamiento farmacológico de 80% y para estudios radiológicos del 82%. Además, 5 pacientes (6%) no estuvieron de acuerdo en realizar la conducta sugerida por el médico de cabecera y por el EMD: 3 de ellos decidieron no realizar un método de imágenes complementario (PET-TC) en contexto de lesiones pulmonares (2) y pleural (1); 1 paciente no aceptó realizar cambios en la dosis de tratamiento médico y 1 paciente no estuvo dispuesto a realizar un procedimiento quirúrgico (videobroncoscopia flexible) en contexto de sospecha de infección por micobacteria atípica. Excluyendo los resultados de estos 5 pacientes que no accedieron a la conducta definida por el comité, el 84% tuvo una buena evolución clínica con la conducta adoptada.

DISCUSIÓN

Este análisis expone los resultados de la actividad de un equipo multidisciplinario al cabo de un año, y el impacto de sus recomendaciones en el accionar del especialista respiratorio.

La toma de decisiones es el proceso intelectual que lleva a una elección entre varias posibilidades y que es común a varias situaciones. El proceso de solución de los problemas de salud de individuos enfermos puede ser considerado como un proceso continuo de toma de decisiones médicas, de las cuales depende el éxito o el fracaso de la gestión del médico. El equipo multidisciplinario constituye un método de trabajo que favorece el intercambio de conocimiento y permite acciones útiles y eficaces tratando de obtener un mayor aprovechamiento de los recursos individuales de cada profesional. Sin embargo, existe una relativa falta de evidencia consistente de que este modelo de atención mejore los resultados⁸.

Hay estudios que demuestran una tendencia hacia una mejor supervivencia en paciente con enfermedades oncológicas, que incluyen cáncer de pulmón^{4,5}, mama, próstata⁹ y colorrectal³, cuando son abordadas en EMD de especialistas en la patología.

En enfermedades pulmonares intersticiales, la declaración del consenso de la ATS/ERS sobre fibrosis pulmonar idiopática recomienda un enfoque integrado para lograr una mayor precisión diagnóstica¹⁰. Existe evidencia de que el intercambio de información clínica, radiológica y anatomopatológica modifica la impresión diagnóstica de médicos expertos, lo que conduce a cambios en la interpretación y confiere mayor confianza en el diagnóstico final⁶.

En enfermedades respiratorias crónicas (asma, EPOC, enfermedades de la vía aérea central, infecciosas o del espacio pleural), la evidencia de utilidad de estos modelos de decisión es incierta. La incertidumbre, una característica inherente al proceso de toma de decisiones clínicas, es causa de sufrimiento psicológico de los profe-

sionales de la salud^{10,11}. Las expectativas de los pacientes y sus allegados y la cultura de la profesión mantienen o generan un impacto social, perceptible como una ciencia exacta, aun cuando no lo es. En medios académicos (hospitales universitarios, residencias médicas, etc.), la cultura de la consulta entre pares (como en el caso de EMD) difumina los límites entre medicina basada en evidencia y aquella que está basada en la experiencia, proceso inseparable de la práctica rutinaria de la profesión médica.

En nuestro estudio, una estrategia basada en recomendaciones de un EMD y el asesoramiento por especialistas en cada área es una práctica aceptada con una concordancia cercana al 80%. La mayoría de los pacientes discutidos por EMD presentaron una evolución favorable en relación con la conducta sugerida.

Este estudio adolece de múltiples limitaciones. Primero, se trata de un estudio retrospectivo y de un único centro, con todos los problemas inherentes a este tipo de diseño. Segundo, carece de grupo control, por lo que no es posible atribuir la evolución clínica de los pacientes a las recomendaciones o decisiones sugeridas por el EMD o el médico de cabecera. Tercero, las conductas del EMD eran conocidas por el médico tratante, lo que pudiera influenciar su actuación. Cuarto, el proce-

so de toma de decisiones clínicas implica las preferencias, creencias, confianza y temores del paciente, difícilmente discernible en este modelo de análisis.

Finalmente, no es posible afirmar que las decisiones discordantes se traten necesariamente de un error, más aún al tratarse de enfermedades oncológicas en etapas avanzadas o en enfermedades respiratorias crónicas. Los objetivos del tratamiento deben decidirse conjuntamente entre el médico y el paciente y, a menudo, no se refieren simplemente a la curación. Además, los pacientes tienen la autonomía de decidir las conductas sobre su salud y revocar las decisiones libremente, convirtiendo muchas veces la práctica de la medicina en un desafío. Progresivamente, el modelo de toma de decisiones en medicina ha ido cambiando desde el “modelo paternalista”, pasando por el “modelo de decisión informada” al actual mejor aceptado modelo de decisiones compartidas con el paciente.

Para concluir, las recomendaciones de un EMD son frecuentemente aceptadas por los médicos de cabecera, con mayor discordancia en casos quirúrgicos y en relación a la realización de estudios por imágenes. Se requiere más investigación para aclarar este proceso, determinar sus efectos y evaluar las implicancias en términos de diagnóstico, tratamiento y sobrevida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992;268(17):2420-5.
2. Morris E, Haward RA, Gilthorpe MS, Craigs C, Forman D. The impact of the Calman-Hine report on the processes and outcomes of care for Yorkshire's colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2006;95(8):979-85.
3. Bilfinger TV, Albano D, Perwaiz M, Keresztes R, Nemesure B. Survival Outcomes Among Lung Cancer Patients Treated Using a Multidisciplinary Team Approach. *Clin Lung Cancer* 2018;19(4):346-35.
4. Hardavella G, Frille A, Theochari C, et al. Multidisciplinary care models for patients with lung cancer. *Breathe (Sheff)* 2020;16(4):200076.
5. Flaherty KR, King TE Jr, Raghu G, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(8):904-10.
6. Lamb BW, Wong HW, Vincent C, Green JS, Sevdalis N. Teamwork and team performance in multidisciplinary cancer teams: development and evaluation of an observational assessment tool. *BMJ Qual Saf* 2011;20(10):849-56.
7. Lamb BW, Wong HW, Vincent C, Green JS, Sevdalis N. Teamwork and team performance in multidisciplinary cancer teams: development and evaluation of an observational assessment tool. *BMJ Qual Saf* 2011;20(10):849-56.
8. Hong NJ, Wright FC, Gagliardi AR, Paszat LF. Examining the potential relationship between multidisciplinary cancer care and patient survival: an international literature review. *J Surg Oncol* 2010;102(2):125-34.
9. Ronmark E, Hoffmann R, Skokic V, et al. Effect of digital-enabled multidisciplinary therapy conferences on efficiency and quality of the decision making in prostate cancer care. *BMJ Health Care Inform* 2022;29(1):e100588.
10. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(2):277-304.
11. Bosch JM. La toma de decisiones conjunta en medicina: una difícil asignatura. *Atención Primaria* 2012;44:385-6.

Prevalencia de embarazo adolescente en un hospital público comparada con la de un hospital privado en la Provincia de Buenos Aires en el año 2018

Prevalence of teenage pregnancy in a public hospital compared to a private hospital in the province of Buenos Aires in 2018

Flavia Rocha^{1,2}, Daniela Morelli³

RESUMEN

Introducción. En Argentina la prevalencia de embarazo adolescente alcanza un 14.6%, y 7 de cada 10 embarazos no son planificados. El objetivo de este estudio fue comparar la prevalencia de embarazo adolescente entre un hospital público y uno privado del partido de Pilar, provincia de Buenos Aires, en el año 2018.

Materiales y métodos. Estudio observacional, analítico de corte transversal. Se incluyeron datos del total de partos de los hospitales participantes. La prevalencia de embarazo adolescente se calculó como proporción y la diferencia entre el ámbito público y privado a través de la razón de prevalencia. Se exploró la asociación entre el evento y las covariables con el test de la t o de Chi², de acuerdo con el tipo de variable. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética (Dictamen 19-029).

Resultados. Se analizaron datos de 6448 partos, el 52.73% del hospital público. La edad promedio de las madres del ámbito público fue 6.24 años menos que las del privado. La prevalencia global de embarazo adolescente fue 11.15%, siendo significativamente mayor en el hospital público (19.55% vs. 1.77%). La frecuencia de partos fue mayor en la adolescencia tardía (79.97%). Se observó mayor proporción de bajo peso al nacer en las madres adolescentes.

Conclusión. El estudio permitió conocer la prevalencia local de embarazo adolescente que, si bien globalmente está cercana al promedio provincial, es alarmante cuando se observa la amplia diferencia entre lo que ocurre en el ámbito público y privado. Los hallazgos colaboran para el debate, además de generar nuevas hipótesis e invitar a realizar estudios para profundizar esta temática.

Palabras clave: embarazo, adolescente, prevalencia, salud pública.

ABSTRACT

Introduction. In Argentina the prevalence of teenage pregnancy reaches 14.6%, and 7 out of 10 pregnancies are unplanned. The aim of this study was to compare the prevalence of teenage pregnancy between a public and a private hospital in the suburb of Pilar, province of Buenos Aires, in 2018.

Materials and methods. Observational, analytical, cross-sectional study. Data from all deliveries in the participating hospitals were included. Prevalence of teenage pregnancy was calculated as a proportion and the difference between public and private settings through the prevalence ratio. The association between the event and co-variables was explored through t-test or Chi², according to the type of variable. The study was approved by the Ethics Committee (Opinion 19-029).

Results: Data from 6.448 deliveries were analysed, 52.73% from the public hospital. The average age of mothers in the public sector was 6.24 years younger than those in the private sector. The overall prevalence of teenage pregnancy was 11.15%, being significantly higher in the public hospital (19.55% vs. 1.77%). The frequency of births was higher in late adolescence (79.97%). A higher proportion of low birth weight was observed in adolescent mothers.

Conclusion: The study provided information on the local prevalence of adolescent pregnancy, which, although globally close to the provincial average, is alarming when one observes the large difference between what occurs in the public and in the private spheres. The findings contribute to the debate, as well as generating new hypotheses and inviting further studies on this issue.

Keywords: pregnancy, adolescent, prevalence, public health.

Fronteras en Medicina 2023;18(1):19-23. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/202301/0019-0023>

INTRODUCCIÓN

El término adolescencia deriva del latín «adolescere» que significa «crecer hacia la adultez». La adolescencia es el período de transición entre la niñez y la adultez, incluye algunos cambios grandes, tanto en el cuerpo como en la forma en la que un joven se relaciona con el mundo¹. Cada adolescente es un ser único, diferente de todos los demás: cada uno está influenciado por las circunstancias del momento histórico y el medio sociocultural en el cual vive, por la geografía del lugar en el que se halla, la raza y el género al que pertenece, la carga genética con la que nació y por

1. Hospital Universitario Austral, Buenos Aires. Argentina
2. Hospital Materno Neonatal Comodoro Meisner, Buenos Aires. Argentina
3. Instituto de Efectividad Clínica, Buenos Aires. Argentina

Correspondencia: Mg. Flavia Rocha. Hospital Materno Neonatal Comodoro Meisner. Iparraguirre 239, B1635FXC Presidente Derqui, Provincia de Buenos Aires. Argentina. Tel.: 0230 448-5201. flaviap_rocha@hotmail.com

Las autoras declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 20/02/2022 | Aceptado: 13/03/2023

Tabla 1. Distribución mensual de partos por hospital (N=6448)

Mes	Público	Privado	Total
Enero	317 (9.32%)	265 (8.69%)	582 (9.03%)
Febrero	264 (7.76%)	230 (7.55%)	494 (7.66%)
Marzo	280 (8.24%)	273 (8.96%)	553 (8.58%)
Abril	297 (8.74%)	258 (8.46%)	555 (8.61%)
Mayo	290 (8.53%)	254 (8.33%)	544 (8.44%)
Junio	278 (8.18%)	230 (7.55%)	508 (7.88%)
Julio	293 (8.62%)	238 (7.81%)	531 (8.24%)
Agosto	274 (8.06%)	260 (8.53%)	534 (8.28%)
Septiembre	275 (8.09%)	258 (8.46%)	533 (8.27%)
Octubre	274 (8.06%)	254 (8.33%)	528 (8.19%)
Noviembre	255 (7.50%)	262 (8.60%)	517 (8.02%)
Diciembre	303 (8.91%)	266 (8.73%)	569 (8.82%)

la nutrición afectiva y alimentaria que recibió^{2,3}. En Argentina hay más de 5 millones y medio de adolescentes entre 10 y 18 años; por su parte, para el Código Civil y Comercial Argentino (Ley 26.994 de 2014) la adolescencia abarca desde los 13 hasta los 18 años (artículo 25-27)⁴.

La Organización Mundial de Salud (OMS) define la adolescencia como el “período de la vida en el cual el individuo adquiere la capacidad reproductiva, transita los patrones psicológicos de la niñez a la adultez y se consolida su independencia socioeconómica”⁵. Esta misma Organización define la adolescencia como el período de los 10 a los 19 años⁶. Las características de las diferentes etapas de la adolescencia varían según características individuales y culturales. Uno de los eventos relevantes en la población adolescente es el embarazo no planificado, a sabiendas del impacto que puede causar a corto y a largo plazo. De tal modo, el embarazo adolescente no planificado es considerado un problema de salud pública a nivel mundial^{7,8}.

Ha sido descripto que entre las condicionantes sociales del embarazo en menores de 15 años, se destacan el inicio temprano de las relaciones sexuales, la creciente ‘erotización’ y liberación sexual de los medios de comunicación y los entornos sociales, la insuficiente educación sexual, la falta de políticas de salud sexual y reproductiva dirigidas a este grupo de edad, que se traduce en deficiencias en la entrega de anticonceptivos; el abuso sexual y las agresiones sexuales⁹.

En la adolescencia, 7 de cada 10 embarazos no son planificados. La maternidad en la adolescencia es más frecuente entre sectores vulnerables y con menor nivel educativo¹⁰.

Si bien distintos estudios señalan que las complicaciones de salud materno-infantil presentadas por las adolescentes embarazadas varían de manera importante según el contexto, la región y el estrato social en el que cada persona se desenvuelve, se reconoce que el embarazo a una corta edad tiene consecuencias biológicas, tanto para la madre como para el niño; entre las más recurrentes describen la poca ganancia de peso durante el embarazo, sufrir hiperten-

Tabla 2. Edad promedio de las madres de acuerdo al ámbito hospitalario.

	Edad promedio	Desvío estándar	IC95%	p
Público (n=3400)	25.26	0.10	25.05-25.47	0.000
Privado (n=3048)	31.51	0.09	31.31-31.70	

Tabla 3. Prevalencia de embarazo adolescente por ámbito hospitalario (N=6.448).

	Embarazo adolescente		
	n	%	p
Público (N=3.400)	665	19,55	0.000
Privado (N=3.048)	54	1.77%	

Tabla 4. Frecuencia global de embarazo por estrato etario de la adolescencia (N=719)

Estratos etarios en el embarazo	n (%)	p
Adolescencia temprana (10 a 13 años)	2 (0.28%)	0.000
Adolescencia media (14 a 16 años)	142 (19.74%)	
Adolescencia tardía (17 a 19 años)	575 (79.97%)	

sión inducida por el embarazo, preeclampsia, anemia, infecciones de transmisión sexual y desproporción cefalopélvica¹¹.

El embarazo en la adolescencia ha sido previamente identificado en varios estudios como un riesgo a considerar. Los riesgos médicos asociados al embarazo determinan una elevación de la morbimortalidad materna y un aumento estimado de dos a tres veces en la mortalidad infantil¹²⁻¹⁴.

En la Argentina, según la encuesta Nacional del año 2013 realizada por Fondo de Población de las Naciones Unidas Argentina (UNFPA), hay 754.600 nacimientos por año, de los cuales el 15% proviene de madres adolescentes de entre 15 a 19 años y 0.4% de madres menores de 15 años¹⁵. Durante 2017 hubo en la Argentina 704.609 nacimientos, de los cuales 94.079 fueron de mujeres menores de 20 años, cifra que representa el 13.6% del total de los nacimientos de ese año, 2493 correspondieron a adolescentes con menos de 15 años y 91.586 a adolescentes de entre 15 y 19 años. La tasa de fecundidad adolescente fue de 1,5 nacidos por cada 1.000 adolescentes de entre 10 y 14 años, lo que significa, entre 6 y 7 nacimientos diarios¹⁶.

El embarazo en adolescentes es cada día más frecuente en nuestro medio y se configura en un problema importante de salud pública o una epidemia social, principalmente en los países en vías de desarrollo, debido a sus adversas repercusiones sociales y de salud. Sabiendo que existe gran variabilidad entre los indicadores de salud adolescente de las provincias argentinas, e inclusive dentro de una misma provincia, es importante conocer la prevalencia local del embarazo en la adolescencia. En este sentido, considerando la evidencia existente sobre el tema, emerge la hipótesis de que en un hospital público de la región sanitaria V de la provincia de Buenos Aires la prevalencia de embarazo adolescente es mayor que en un hospital de ámbito privado de esta misma

Tabla 5. Frecuencia de embarazo por estrato etario de la adolescencia por ámbito hospitalario (N=719).

	Público (n=665) n (%)	Privado (n=54) n (%)	p
Embarazo adolescencia temprana (10 a 13 años)	2 (0.3%)	-	0.000
Embarazo adolescencia media (14 a 16 años)	139 (20.90%)	3 (5.56%)	0.000
Embarazo adolescencia tardía (17 a 19 años)	524 (78.80%)	51 (94.44%)	0.000

Fuente: Elaboración propia.

zona. El objetivo de este estudio fue comparar la prevalencia de embarazo adolescente de un hospital público *versus* uno privado del partido de Pilar, la región sanitaria V de la provincia de Buenos Aires (Bs As), en el año 2018.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Estudio cuantitativo, observacional, analítico de corte transversal.

Población

Se incluyeron mujeres embarazadas, con un parto realizado en los hospitales participantes del estudio y registrados en sus respectivos sistemas informáticos; se excluyeron aquellos partos donde faltaran datos de la edad materna. De acuerdo a sus características de diseño, el estudio se encuadra en la clasificación de bajo riesgo, en base a datos secundario de registro informático perinatal. Asimismo, su protocolo fue sometido a evaluación y fue aprobado por Comité Institucional de Evaluación (CIE), inscripto en el Registro Provincial de Comités de Ética en Investigación, dependiente del Comité de Ética Central en Investigación - Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, con fecha 4 de junio de 2010, bajo el N°005/2010, Folio 35 del Libro de Actas N° 1.

Tamaño y selección de la muestra

Se estimó que la muestra mínima necesaria para este estudio sería de 268 participantes (134 de cada hospital). Este tamaño muestral fue estimado a partir de la fórmula para contraste de hipótesis basada en proporciones:

- Proporción esperada del evento de interés (embarazo adolescente) hospital público = 14%.
- Proporción esperada del evento de interés (embarazo adolescente) hospital privado = 5%.
- Ratio = 1
- Precisión (margen de error) = 5%
- Nivel de confianza (IC) = 95%.

Recolección de datos

Los datos necesarios para el estudio fueron extraídos del registro informático electrónico perinatal de

Tabla 6. Relación entre embarazo adolescente y covariables (N=6448).

	Madre adolescente (n=719) n (%)	Madre adulta (n=5729) n (%)	p
Parto cesárea	193 (26.84%)	2066 (36.14%)	0.000
RN pretérmino	51 (7.09%)	669 (11.68%)	0.000
RN bajo peso	81 (11.71%)	413 (7.68%)	0.000

Fuente: Elaboración propia.

cada institución y exportados a una base de datos en Microsoft Office® Excel. Dicha base contenía la variable edad de las mujeres que tuvieron su parto en los hospitales participantes y las covariables del estudio. La identificación del registro no contenía datos de filiación, sino solamente un código alfanumérico para identificar los partos.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas fueron calculadas mediante la distribución de frecuencia, mientras que para las cuantitativas se aplicó el cálculo de las medidas de tendencia central (media, mediana) y dispersión (desvío estándar y rango), según su normalidad.

La prevalencia de embarazo adolescente se evaluó a través de la proporción de partos de mujeres entre 10 y 19 años y se estimó si hubo diferencia en dicha prevalencia entre el ámbito público y privado a través de la razón de prevalencia.

La prevalencia de embarazo adolescente fue reportada tanto globalmente como estratificada de acuerdo al rango etario en adolescencia temprana (10 a 13 años), adolescencia media (14 a 16 años), adolescencia tardía (17 a 19 años).

La asociación entre embarazo adolescente y las covariables disponibles en la base fue explorada a través de test de la t o de Chi² de acuerdo con el tipo de variable, y se consideró asociación estadísticamente significativa $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se analizaron datos de 6448 partos, el 52.73% realizado en un hospital público y el 47.27% en un hospital privado de la región sanitaria V de la provincia de Buenos Aires. La cantidad de partos se distribuyó de manera similar, sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0.766$) entre hospital público y hospital privado (**Tabla 1**).

El promedio global de la edad de las madres fue 28.22 años (DE 6.72). Al analizar por ámbito hospitalario se observó que la edad promedio de las madres en el hospital público es menor comparado al privado, con una diferencia estadísticamente significativa de 6.24 años (**Tabla 2**).

La prevalencia global de embarazo adolescente fue 11.15% (IC95%: 10.39-11.94). La prevalencia de embarazo adolescente en el hospital público (n=3400) fue

19.55% (IC95%: 18.23-20.93), mientras que en el hospital privado (n=3.048) fue de 1.77% (IC95%: 1.33-2.30), como muestra la **Tabla 3**.

El análisis de la frecuencia de embarazo por estrato etario mostró diferencia significativa entre las etapas de la adolescencia, como muestran las **Tablas 4 y 5**.

En relación a las covariables del estudio, se observó mayor frecuencia de parto cesárea en el hospital privado (51.37%) comparado al público (33.90%), dicha diferencia es estadísticamente significativa ($p=0.000$). A su vez la frecuencia de recién nacidos (RN) pretérmino fue significativamente mayor en las madres adultas. Por otro lado, el bajo peso al nacer fue más frecuente entre las madres adolescentes, como muestra la **Tabla 6**.

DISCUSIÓN

El presente estudio permitió conocer que, en el partido de Pilar, en la zona norte de la provincia de Buenos Aires, en el año 2018 la prevalencia de embarazo adolescente fue del 11.15% (IC95%: 10.39-11.94), valor que está muy próximo al promedio de la provincia de Buenos Aires (12.3%) y por debajo del promedio nacional de (13.6%), referentes al año 2017¹⁷. Por otro lado, es un resultado superior a los reportados en la Ciudad de Buenos Aires (5.3%) y Tierra del Fuego (8.5%). Esto ilustra la gran variabilidad que se observa en los indicadores de salud a lo largo del país. Tal variabilidad también se observa en América Latina, donde informes muestran que el porcentaje de embarazo en el periodo de la adolescencia varió entre 10.2% en Chile, 11.6% en Perú, 17.8% Colombia y 18.4% en Venezuela entre 2010-2015¹⁸⁻²⁰.

Al comparar los ámbitos público y privado, el primer aspecto importante que se observó es que la prevalencia de embarazo adolescente en el hospital público fue 11 veces mayor que en el privado. Las estadísticas demuestran que el embarazo en adolescentes se ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública en muchos países de Latinoamérica²⁰. Considerando que la provincia de Buenos Aires es la más poblada del país, los embarazos adolescentes parecen reflejar dicho problema y los hallazgos del presente estudio confirman la hipótesis inicial de que la prevalencia de embarazo adolescente es significativamente superior en el hospital público en comparación con el hospital privado.

La proporción global de embarazos en la adolescencia aumenta significativamente de acuerdo a la etapa, y pudo observarse que la edad de mayor frecuencia en la casuística es de entre 17 y 19 años. El mismo patrón se observó en el ámbito del hospital público. Los datos obtenidos sobre prevalencia por grupo etario en el ámbito privado arrojaron los siguientes resultados: en la adolescencia temprana no se registraron casos al momento del estudio, en la adolescencia media un 5.56% y en la adolescencia tardía un 94.44%, un dato superior altamente elevado en comparación con los del ámbito

público; este dato no se logró comparar con estudios en este ámbito, ya que en la búsqueda no se hallaron datos y esto limita la comparación. A primera vista se puede observar un patrón y reconocer que, en la adolescencia media y tardía, es mayor la proporción de embarazo adolescente, lo cual confirma la tendencia a nivel nacional e internacional.

Asimismo, se observó en este estudio que la finalización de parto por cesárea fue 10% menor en las adolescentes que en las mujeres adultas (26.84% vs. 36.14%). Cabe destacar que estos resultados están muy por encima de lo recomendado por la OMS y confirman que en ambas instituciones se ubican cerca del promedio general 30.8% nacional, según datos del segundo Informe Nacional de Relevamiento Epidemiológico Sip-Gestión²¹.

Por otra parte, al comparar por ámbito hospitalario, se observó una diferencia del 18% en la frecuencia de parto por cesárea entre el ámbito privado y público (51.37% vs. 33.90%), siendo significativamente mayor en el ámbito privado marcando una diferencia estadística significativa. Un estudio de México arrojó que la frecuencia de cesáreas en adolescentes fue del 15% acercándose a lo recomendado por la OMS e inferior al encontrado en los datos obtenidos en este estudio, mostrando la variabilidad que hay en cuanto a este indicador a nivel Internacional²². Con estos datos se puede mencionar que la terminación de embarazo por cesárea en el sector privado es más elevada, pero al querer comparar este dato con otras instituciones la búsqueda no arrojó datos y limita la comparación.

Una fortaleza del presente estudio es haber trabajado con el total de la población accesible y recolectar los datos del sistema informático perinatal en ambas instituciones, lo que permite evitar sesgo de selección y minimizar sesgo de información. A su vez, una limitación es la validez externa, ya que los hallazgos se limitan a la población local del partido de Pilar y por lo tanto los hallazgos no son representativos y generalizados a la provincia de Buenos Aires.

Los hallazgos de este estudio son importantes porque generan información local y colaboran a poner el tema del embarazo en la adolescencia en el centro de la discusión como un fenómeno social y problema de salud en esta etapa del ciclo vital.

El conocimiento específico brindado colabora para el debate e invita a revisar las estrategias que están siendo aplicadas por los prestadores de salud para ayudar a prevenir el embarazo adolescente. Poder desarrollar nuevos estudios locales que colaboren a identificar cuáles son los principales factores que aumentan el riesgo del embarazo en la adolescencia es fundamental para proveer información que colabore para reconocer el contexto local, a rediseñar las estrategias destinadas abordar la situación, tanto con medidas de prevención primaria como secundarias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gaete V. Desarrollo psicosocial del adolescente. *Rev Chil Pediatr* 2015;86(6):436-43.
2. Cascio CJ, Moore D, McGlone F. Social touch and human development. *Dev Cogn Neurosci* 2019;35:5-11.
3. Comité de los Derechos del Niño, Observación General número 4. La salud y el desarrollo de los adolescentes en el contexto de la Convención sobre los Derechos del Niño. <https://www.unicef.org/UNICEF-ObservacionesGeneralesDelComiteDelosDerechosDelNino-WEB.pdf>, (consultado el 23/01/2022).
4. Boletín oficial 2014, código civil y comercial. <https://www.acnur.org/fileadmin/Documentos/BDL/2017/10950.pdf>, (consultado el 13/02/2022).
5. MSAL. "Lineamientos sobre Derechos y Acceso de los y las adolescentes al sistema de salud. Programa Nacional de Salud Integral en la Adolescencia. Ministerio de Salud de La Nación. Buenos Aires, 2015. [Internet]. 2018. Disponible en URL: http://www.fasgo.org.ar/images/Lineamientos_sobre_Derechos.pdf, (consultado el 13/02/2022).
6. Salud para los adolescentes del mundo: Una segunda oportunidad en la segunda década. Ginebra: OMS; 2014. www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/adolescence/second-decade/es/; (Consultado el 25/11/2021).
7. Repetto F, Florito J, Biondi A. Hacia un abordaje de las políticas de embarazo en la adolescencia en la provincia del Chaco. *Cippec* 2018. <https://www.cippec.org/wp-content/uploads/2019/03/175-DT-PS-Hacia-un-abordaje-de-las-pol%C3%ADticas-de-embarazo-en-la-adolescencia-en-la-Provincia-del-Chaco-Repetto-Florito-y-Biondi-diciembre-2018.pdf>, (Consultado el 12/03/2022).
8. García Minuzzi M, Giorgetti M, González M, et al. Embarazo adolescente ¿una población de riesgo?. *Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá* 2010;29(4):139-43.
9. Amjad S, Adesunkanmi M, Twynstra J, Seabrook JA, Ospina MB. Social Determinants of Health and Adverse Outcomes in Adolescent Pregnancies. *Semin Reprod Med* 2022;40(1-02):116-23.
10. Amjad S, MacDonald I, Chambers T, et al. Social determinants of health and adverse maternal and birth outcomes in adolescent pregnancies: A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2019;33(1):88-99.
11. Uzunov AV, Secara DC, Constantin AE, Mehedintu C, Cirstoiu MM. Difference between Preterm Birth in Adolescent and Adult Patients. *Maedica (Bucur)* 2022;17(4):789-94.
12. Malamitsi-Puchner A, Boutsikou T. Adolescent pregnancy and perinatal outcome. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006;3 Suppl 1:170-1.
13. Yücesoy G, Ozkan S, Bodur H, et al. Maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with hypertensive disorder of pregnancy: a seven year experience of a tertiary care center. *Arch Gynecol Obstet* 2005;273(1):43-9.
14. Berenson AB, Wiemann CM, McCombs SL. Adverse perinatal outcomes in young adolescents. *J Reprod Med* 1997;42(9):559-64.
15. UNICEF "Estado de situación de la niñez y la adolescencia en Argentina"; 2016. *Maternidad en adolescentes* p 40. <https://www.unicef.org/argentina/media/2211/file/SITAN.pdf>, (consultado el 12/06/2021).
16. Ministerio de Salud de la Nación – Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), 2º edición, Buenos Aires, mayo de 2020. "Atención de niñas y adolescentes menores de 15 años embarazadas". p.14. https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-09/atencion-embarazo-adolescente-21-9-2020_1.pdf, (consultado el 31/01/2022).
17. Indicadores seleccionados de salud para población de 10 a 19 años. Argentina Año 2017. *Boletín* 155. <http://www.deis.msal.gov.ar/wpcontent/uploads/2016/12/Boletín155Adolescentes.pdf>, (consultado el 12/02/2022).
18. Cabañas Acosta B., Escobar Salinas J. Embarazo adolescente en un hospital de Paraguay durante el 2011. *Horizonte Médico (Lima)* 2016;16(2):40-4.
19. Gómez Mercado C., Mejía Sandoval G. Prevalencia de embarazo y características demográficas, sociales, familiares, económicas de las adolescentes, Carepa, Colombia. *Rev CES Salud Pública* 2017;8(1):25-33.
20. América Latina y el desafío de reducir las altas cifras de embarazo adolescente. <https://www.dw.com/es/am%C3%A9rica-latina-y-el-desaf%C3%ADo-de-reducir-las-altas-cifras-de-embarazo-adolescente/a-48028862>; (consultado el 20/2/2022).
21. Segundo informe nacional de relevamiento epidemiológico SIP-Gestión. <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49147/9789275320129spa.pdf?sequence=3&isAllowed=y>, (consultado el 23/3/2022).
22. Hernández F, Isis J, Escalantes R, et al. Prevalencia de embarazo en adolescentes, Hospital Leonardo Martínez Valencia. *Rev Cien Salud* 2015;2(2):10-20.

Incidencia y manejo de complicaciones tempranas en prostatectomía radical laparoscópica. Estudio de corte transversal en una sola institución

Incidence and management of early complications in laparoscopic radical prostatectomy. A single-institution cross-sectional study

Carola Featherston, Marcelo N. Durán, Alberto Hernández, Gerónimo Faillace, Juan P. Schinoni, Pablo M. Martínez, José J. Rozanec, Marcelo Featherston, Agustín Nolzco Sassot, Alejandro Nolzco, Guillermo Scolari

RESUMEN

Introducción. La prostatectomía radical laparoscópica (PRL) ha logrado posicionarse como uno de los tratamientos de elección para pacientes con cáncer de próstata localizado y con una expectativa de vida mayor a 10 años. Sin embargo, la llegada de la cirugía asistida por robot se llevó gran parte de las investigaciones de los últimos años, disminuyendo así las publicaciones relacionadas a la PRL y sus complicaciones. El objetivo de este estudio fue evaluar la incidencia de complicaciones tempranas post-PRL y su manejo clínico-quirúrgico. **Materiales y métodos.** Estudio de corte transversal retrospectivo a partir de una base de datos prospectiva. Se incluyeron las PRL realizadas entre julio 2018 y mayo 2022, en el Hospital Británico de Buenos Aires. Se analizaron datos demográficos, intra- y postoperatorios. Se utilizó test ANOVA o chi-cuadrado para evaluar la significancia estadística. Se realizaron análisis univariado y multivariado. Se expresó en odds ratio la probabilidad de riesgo en aquellas variables que dieron una diferencia estadística. **Resultados.** Se analizaron 206 casos, donde la totalidad fue abordada laparoscópicamente. Se realizó linfadenectomía en el 42.2%. La incidencia de complicaciones tempranas fue del 21.4% (44 casos), de los cuales el 4.9% corresponden a grados III y IV. Tanto en el análisis univariado como en el multivariado, la única variable que mostró resultados estadísticamente significativos fue la linfadenectomía ($p < 0.01$). **Conclusiones.** En nuestra experiencia, evidenciamos una tendencia en el aumento de la probabilidad de presentar complicaciones postoperatorias de casi un 30% en aquellos pacientes a los cuales se les realice una linfadenectomía.

Palabras clave: prostatectomía radical laparoscópica, cáncer de próstata, complicaciones.

ABSTRACT

Introduction: Laparoscopic Radical Prostatectomy (LRP) has managed to position itself as one of the treatments of choice for patients with localized prostate cancer and life expectancy greater than 10 years. However, the advent of robotic-assisted surgery has taken away most of the research in recent years, thus decreasing the number of publications related to LRP and its complications. The aim of this study was to evaluate the incidence of early post-LRP complications and their clinical-surgical management.

Materials and Methods. Retrospective cross-sectional study based on a prospective database. LRP performed between July 2018 and May 2022, at the British Hospital of Buenos Aires were included. Demographic, intraoperative and postoperative data were analyzed. ANOVA or chi-square test was used to assess statistical significance. Univariate and multivariate analysis was performed. The Odds Ratio was expressed as the probability of risk in those variables that gave a statistical difference.

Results. Two hundred six cases were analyzed, all of which were approached laparoscopically. Lymphadenectomy was performed in 42.2%. The incidence of early complications was 21.4% (44 cases), of which 4.9% corresponded to grades III and IV. In both univariate and multivariate analysis, the only variable that showed statistically significant results was lymphadenectomy ($p < 0.01$).

Conclusions: In our experience, we evidenced a trend in the increased probability of presenting postoperative complications of almost 30% in those patients who undergo lymphadenectomy.

Keywords: laparoscopic radical prostatectomy, prostate cancer, complications.

Fronteras en Medicina 2023;18(1):24-28. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/202301/0024-0028>

Servicio de Urología, Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Guillermo Scolari. Servicio de Urología, Hospital Británico de Buenos Aires. Perdriel 74, C1280AEB CABA. Argentina. Tel.: +54 11 4309 6400. guillermodaniel.scolari@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 18/12/2023 | Aceptado: 20/02/2023

INTRODUCCIÓN

En Argentina ocurrieron más de 11.686 casos anuales de cáncer de próstata en 2020, que representaron el 18.7% de todos los tumores malignos en el género masculino, con una tasa estandarizada por edad de 42 casos por cada 100.000 varones. La tasa de mortalidad por cáncer de próstata para el país en 2019 fue de 11.10 defunciones por cien mil varones^{1,2}.

Desde la descripción de la prostatectomía radical laparoscópica (PRL) hecha por Schuessler et al. en 1992³, se vio

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes.

VARIABLES	N = 206
Edad (años)	66 (61.25-69)
IMC	27.76 (24.85-31.22)
HTA	114 (16)
DBT	25 (12.10 %)
DLP	68 (33.00 %)
HPB	20 (9.70 %)
Abordaje (extraperitoneal)	168 (81.60 %)
Linfadenectomía	87 (17)
Complicaciones postoperatorias	43 (21.00 %)
- Complicaciones III-IV	9 (3.45%)
Duración de la cirugía (18)	189 (142.5-267.5)
Sangrado (ml)	400 (250-700)
Tiempo de internación (días)	2 (2-2)
Transfusión	5 (2 %)

Nota. Las variables continuas se describen con su mediana y el rango intercuartílico (IQR). Las variables categóricas están representadas con su frecuencia y proporción.

una disminución en la realización de la prostatectomía radical por vía abierta debido principalmente a los beneficios de la cirugía mínimamente invasiva (tiempo de recuperación posoperatorio acortado, menor sangrado, menor dolor y menor incidencia de morbilidad posoperatoria)⁴⁻⁶. Con la mejora de la técnica a lo largo de los años, estos beneficios se fueron incrementando, logrando actualmente ser uno de los tratamientos de elección para los pacientes con carcinoma de próstata (CAP) localizado y con una expectativa de vida mayor a los 10 años.

Por otro lado, la llegada de la prostatectomía radical asistida por robot (PRR), presentada por Binder y Kramer en el 2000⁷, y la rápida propagación del sistema robótico en Estados Unidos, condujo a que para el año 2008 sólo el 2.8% de las prostatectomías radicales se realicen por vía laparoscópica en dicho país⁸. De esta forma, el auge de la cirugía robótica, se llevó gran parte de las investigaciones de los últimos años, disminuyendo así las publicaciones relacionadas a la PRL y sus eventuales complicaciones.

Dado que, en nuestro país, la vía de abordaje mínimamente invasiva más utilizada es la laparoscopia, tanto por el costo de ésta en comparación con la cirugía robótica, como por la disponibilidad baja de sistemas robóticos para la realización de esta intervención, creemos importante describir tanto la tasa de complicaciones como su manejo en un centro de alto volumen quirúrgico, con cirujanos con amplia experiencia en la realización de esta cirugía.

El objetivo de este estudio fue evaluar la incidencia de complicaciones tempranas post prostatectomía radical laparoscópica y su manejo clínico-quirúrgico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se diseñó un estudio de corte transversal incluyendo a todos los pacientes a quienes se les realizó una PRL

en el Hospital Británico de Buenos Aires durante el período comprendido entre julio 2018 y mayo 2022. Este estudio está aprobado por el Comité de Ética del Hospital Británico.

Variables

Se analizaron las características basales de los pacientes como también los eventos ocurridos tanto en el intraoperatorio como en el posoperatorio. De estos últimos, solo se analizaron los eventos ocurridos dentro de los primeros 30 días posoperatorios, que fueron considerados como complicaciones tempranas.

Análisis estadístico

Se resumieron las variables continuas según su distribución, utilizando la media y desvío estándar (DE) en las variables normales y la mediana con su intervalo intercuartílico (IQR) en las variables no normales. Se llevó a cabo un análisis univariado utilizando las pruebas de ANOVA o chi-cuadrado para evaluar la significancia estadística según se tratase de variables continuas o categóricas, respectivamente. Se realizó un análisis multivariado, donde se utilizó la regresión logística para las variables cualitativas y la regresión lineal para las variables cuantitativas. Se expresó en *odds ratio* (OR) la probabilidad de riesgo en aquellas variables que dieron una diferencia estadística. Para todos los análisis se tomó como significativa una $p < 0.05$.

El análisis fue realizado mediante el programa estadístico Jamovi, versión 2.3.13⁹⁻¹⁰.

RESULTADOS

De un total de 206 procedimientos se puede observar que la media de edad fue de 66 años (IQR: 61.25-69.00), con una mediana de índice de masa corporal (IMC) de 27.76 (IQR: 24.85-31.22). De esta población el 55.3% presentaba hipertensión arterial como comorbilidad y el 33%, dislipemia. Teniendo en cuenta el tipo de abordaje, más del 80% fue extraperitoneal y al 42.2% de los pacientes intervenidos quirúrgicamente se les realizó una linfadenectomía pelviana extendida teniendo en cuenta el valor del nomograma de Briganti realizado de manera preoperatoria. De la totalidad de los pacientes, solo el 21% presentó algún grado de complicación posoperatoria temprana, entre las que solo el 3.45% fueron clínicamente relevantes (Clavien-Dindo III-IV). Ninguno tuvo complicaciones Grado V de la clasificación Clavien-Dindo durante el período analizado ni tampoco más allá de los 30 días posoperatorios. El sangrado intraoperatorio fue de 400 ml (IQR: 250-700) y los procedimientos presentaron una duración de 189 minutos (IQR: 142.5-267.5). La mediana de internación fue de 2 días, con un rango de 1 a 19 días. De todos los pacientes intervenidos quirúrgicamente, solo 5 requirieron de alguna transfusión de sangre (Tabla 1).

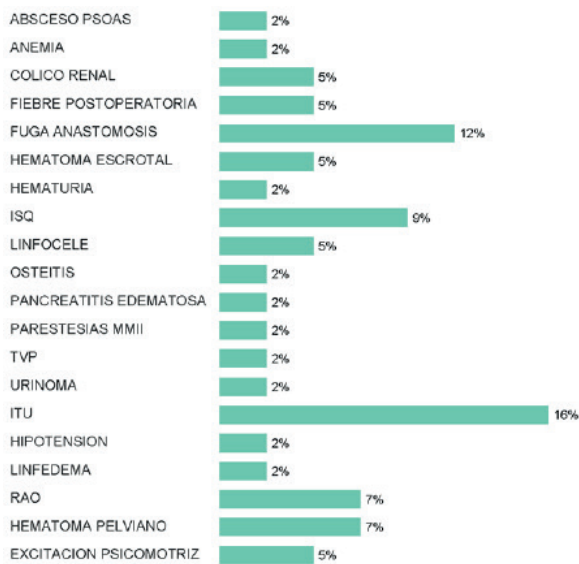


Figura 1. Complicaciones posoperatorias.

Tabla 2. Análisis univariado de variables categóricas

Variable	p	OR (IC95%)
HTA	0.905	-
DBT	0.806	-
DLP	0.850	-
HPB	0.876	-
Linfadenectomía	0.001*	0.33 (0.16-0.65)
Abordaje	0.959	-

Nota. Se resaltan aquellas variables con significación estadística (*) y se informan los OR de estas.

De todas las complicaciones registradas, las más observadas fueron las infecciones urinarias, con una frecuencia de 16%, seguidas de fuga anastomótica (12%) y de infecciones del sitio quirúrgico (9%). De aquellas complicaciones que requirieron de algún tipo de instrumentación, la más frecuente fue la retención aguda de orina (9%), seguida por el hematoma pelviano (7%), linfocele (5%) y cólico renal (5%) (Figura 1). Salvo los pacientes que presentaron cólicos renales, que fueron intervenidos quirúrgicamente bajo anestesia para la colocación de un catéter ureteral tipo doble jota, las restantes complicaciones que requirieron algún tipo de intervención fueron bajo anestesia local: colocación de sonda vesical o drenaje percutáneo multipropósito, según el caso (Figura 2).

Durante el análisis univariado se compararon las comorbilidades más frecuentes, así como la vía de abordaje y la realización de linfadenectomía pelviana extendida (DLPe). Solo se encontró diferencia significativa en aquellos pacientes a los cuales se les practicó una DLPe (OR=0.33; IC95%: 0.16-0.65; p=0.001) (Tabla 2).

De la misma manera se realizó un análisis multivariado, tomando las mismas variables previas y agregando tanto el tiempo de duración de la cirugía como el vo-



Figura 2. Conducta requerida posterior a la complicación

Tabla 3. Análisis multivariado

Variable	p	OR (IC95%)
Edad	0.835	-
IMC	0.539	-
HTA	0.804	-
DBT	0.541	-
DLP	0.898	-
HPB	0.907	-
Duración de la cirugía	0.355	-
Sangrado intraoperatorio	0.242	-
Linfadenectomía	<0.001*	0.30 (0.14-0.62)
Abordaje	0.748	-

Nota. Se resaltan aquellas variables con significación estadística (*) y se informan los OR de estas.

lumen de sangrado intraoperatorio. Al igual que en el análisis univariado, ninguna de las variables demostró diferencias entre los grupos exceptuando la realización de DLPe, la cual presentó un OR=0.30 (IC95%: 0.14-0.62; p<0.001) (Tabla 3).

DISCUSIÓN

Si bien nuestro trabajo presenta los limitantes de tratarse de un análisis retrospectivo y con una muestra pequeña, evidenciamos una tendencia en el aumento

Tabla 4. Comparación de resultados de nuestra serie con la literatura.

Variable	Martínez-Holguín y cols.	Johnson y cols.	Hruza y cols.	HB
n	206	544	2200	206
Linfadenectomía	18.4%	2%	65.4%	42%
Tiempo quirúrgico (18)	275	213	217	189
Sangrado (ml)	-	-	800 (600-1100)	400 (250-700)
Complicaciones	19.3%	13.6%	21.7%	21%

de la probabilidad de presentar complicaciones postoperatorias de casi un 30% (OR=0.30) en aquellos pacientes a los cuales se les realizó linfadenectomía.

Al analizar la literatura internacional, encontramos una gran heterogeneidad en los resultados en cuanto a la incidencia de complicaciones post-PRL y también con respecto a la indicación de linfadenectomía¹¹ (Tabla 4).

Un trabajo español publicado por Martínez-Holguín en el que se compara la prostatectomía radical abierta *vs.* laparoscópica, con un total de 206 casos abordados vía laparoscópica, obtuvieron una morbilidad del 19.3%, levemente menor que la nuestra, pero solo realizaron linfadenectomía en el 18.4% de los casos⁵.

En Noruega, Johnson y su equipo compararon PRL *vs.* PRR. Si nos enfocamos solo en las PRL, se evaluaron 544 casos, de los cuales solo el 13.6% presentó complicaciones. Aunque es importante remarcar la diferencia en cuanto a la indicación de linfadenectomía, que en este caso se realizó únicamente en el 2% de los pacientes¹².

Por otro lado, el trabajo publicado por Hruza, que describe su experiencia en 2200 casos de PRL, muestra que realizaron linfadenectomía en más del 60% de los casos. Al comparar con los resultados previos se puede observar un aumento en la incidencia de complicaciones postoperatorias, siendo alrededor del 28% (excluyendo las complicaciones tardías)¹³.

Lo expuesto previamente coincide con la revisión sistemática realizada por la Asociación Americana de Urología, en cuya guía sobre cáncer de próstata localizado publicada en el 2022, demostró un mayor ries-

go de resultados perioperatorios adversos (tiempo de operación, pérdida de sangre, duración de la estancia) y complicaciones postoperatorias (principalmente linfocèle) en los pacientes sometidos a linfadenectomía. A su vez, concluye que con la evidencia actual no se puede demostrar ningún beneficio consistente con respecto a los resultados oncológicos. Sin embargo, recomienda la realización de linfadenectomía extendida en pacientes seleccionados, utilizando nomogramas para predecir el riesgo de invasión ganglionar. Uno de los recomendados es el nomograma de Briganti¹⁴.

Con respecto a la guía de la Asociación Europea de Urología, llega a conclusiones similares. Reconoce que la linfadenectomía aporta información con respecto a la estadificación y pronóstico de la enfermedad, pero no hay evidencia de que esto conlleve beneficios oncológicos y recomienda realizar linfadenectomía extendida cuando el riesgo de invasión linfática sea mayor al 7%¹⁵.

Para concluir, en nuestra experiencia evidenciamos una tendencia en el aumento de la probabilidad de presentar complicaciones postoperatorias de casi un 30% (OR=0.30) en aquellos pacientes a los cuales se les realizó linfadenectomía. El diagnóstico precoz y el seguimiento estricto de los pacientes permitieron utilizar medidas conservadoras en la mayoría de los casos descritos. En esta serie, ninguno de los pacientes que presentaron fuga anastomótica requirieron de reanastomosis. Es necesaria la realización de estudios clínicos randomizados y controlados para confirmar la tendencia evidenciada en nuestro trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Estadísticas - Incidencia | Argentina.gob.ar: <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/incidencia>; (consultado el 23/10/2022).
2. Mortalidad por cáncer de próstata | Argentina.gob.ar: <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/mortalidad-cprost>; (consultado el 23/10/2022).
3. Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology* 1997;50(6):854-7.
4. Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD009625.
5. Martínez-Holguín E, Herranz-Amo F, Hernández-Cavieles J, et al. Laparoscopic radical prostatectomy compared to open radical prostatectomy: Comparison between surgical time, complications and length of hospital stay. *Actas Urol Esp (Engl Ed)* 2020;44(1):41-8.
6. Basiri A, de la Rosette JJ, Tabatabaei S, Woo HH, Laguna MP, Shemshaki H. Comparison of retropubic, laparoscopic and robotic radical prostatectomy: who is the winner? *World J Urol* 2018;36(4):609-21.
7. Binder J, Kramer W. Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 2001;87(4):408-10.
8. Yu HY, Hevelone ND, Lipsitz SR, Kowalczyk KJ, Hu JC. Use, costs and comparative effectiveness of robotic assisted, laparoscopic and open urological surgery. *J Urol* 2012;187(4):1392-8.

9. R Core Team (2021). R: A Language and environment for statistical computing. (Version 4.1) [Computer software]. Retrieved from <https://cran.r-project.org>. (R packages retrieved from MRAN snapshot 2022-01-01).;(consultado el 23/10/2022).
10. The jamovi project (2022). jamovi. (Version 2.3) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>;(consultado el 23/10/2022).
11. Touijer K, Guillonneau B. Laparoscopic radical prostatectomy: a critical analysis of surgical quality. *Eur Urol* 2006;49(4):625-32.
12. Johnson I, Ottosson F, Diep LM, et al. Switching from laparoscopic radical prostatectomy to robot assisted laparoscopic prostatectomy: comparing oncological outcomes and complications. *Scand J Urol* 2018;52(2):116-21.
13. Hruza M, Weiss HO, Pini G, et al. Complications in 2200 consecutive laparoscopic radical prostatectomies: standardised evaluation and analysis of learning curves. *Eur Urol* 2010;58(5):733-41.
14. Eastham JA, Aufferberg GB, Barocas DA, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline, Part II: Principles of Active Surveillance, Principles of Surgery, and Follow-Up. *J Urol* 2022;208(1):19-25.
15. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ES-TRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 2021;79(2):243-62.
16. Akdere H, Aktoz T, Arıkan MG, Atakan İ, Veneziano D, Gözen AS. Embarking with laparoscopic radical prostatectomy and dealing with the complications and collateral problems: A single-center experience. *Turk J Urol* 2020;46(1):37-43.
17. Guillonneau B, Rozet F, Cathelineau X, et al. Perioperative complications of laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris 3-year experience. *J Urol* 2002;167(1):51-6.
18. Hur M, Park SK, Yoon HK, et al. Comparative effectiveness of interventions for managing postoperative catheter-related bladder discomfort: a systematic review and network meta-analysis. *J Anesth* 2019;33(2):197-208.

Mecanismos moleculares de la epilepsia farmacorresistente

Molecular mechanisms of drug-resistant epilepsy

Ignacio Lagger^{1,2}, Adriana Burgueño², Eliana Garino¹, Oscar Martínez³, Francisco Knorre¹, Glenda Ernst⁴

RESUMEN

La epilepsia es una enfermedad neurológica caracterizada por la descarga neuronal anormal que predispone a convulsiones. Afecta al 1% de la población mundial, presentando un doble pico de incidencia: uno en la infancia y otro en la vejez. Existen múltiples etiologías, que pueden dividirse en 3 grupos: 1) secundaria a una causa en particular; es decir, secundaria a una injuria (traumatismo, isquemia, infección); 2) secundaria a una causa genética; 3) o indeterminada, cuando no se puede definir la etiología. El desarrollo de las conexiones anormales responsables de las crisis convulsivas (conocido como foco epileptogénico) se conoce como epileptogénesis y corresponde al proceso que se inicia tras una injuria y que persiste hasta que el paciente tiene la primera convulsión; o sea, durante ese proceso se originan las conexiones neurológicas anormales, así como los cambios moleculares que predisponen a sufrir crisis convulsivas. A pesar de que existen numerosas drogas para su tratamiento, aproximadamente el 30% de los pacientes con epilepsias siguen teniendo convulsiones aun cuando están recibiendo el tratamiento adecuado, conociéndose a estos pacientes como farmacorresistentes. Se han postulado múltiples mecanismos para explicar la farmacorresistencia. El objetivo de este artículo es realizar una revisión sobre las hipótesis de farmacorresistencia.

Palabras clave: epilepsia, farmacorresistencia, mecanismos.

ABSTRACT

Epilepsy is a neurological disease characterized by abnormal neuronal discharge that predisposes to seizures. It affects 1% of the world population with a double peak of incidence, one in childhood and the other in old age. There are multiple etiologies, and it can be divided into 3 groups: 1) Secondary to a particular cause or secondary to an injury (trauma, ischemia, infection); 2) Secondary to a genetic cause; 3) or indeterminate when the etiology cannot be defined. The development of the abnormal connections responsible for seizures (known as epileptogenic focus) is known as epileptogenesis and corresponds to the process that begins after an injury and persists until the patient has the first seizure, that is, during the seizure, abnormal neurological connections originate, as well as molecular changes that predispose to seizures. Despite the existence of numerous drugs for their treatment, approximately 30% of patients with epilepsies continue to have seizures even when they are receiving adequate treatment, and these patients are known as drug-resistant. Multiple mechanisms have been postulated to explain drug resistance. The aim of this article is to review the hypotheses of drug resistance.

Keywords: epilepsy, drug resistance, mechanisms.

Fronteras en Medicina 2023;18(1):29-36. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/202301/0029-0036>

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una enfermedad neurológica caracterizada por la descarga neuronal anormal que predispone a convulsiones. Afecta al 1% de la población mundial^{1,2}, presentando un doble pico de incidencia: uno en la infancia y otro en la vejez. Existen múltiples etiologías; puede deberse a una causa en particular o sea secundaria a una injuria (traumatismo, isquemia, infección), a causa genéti-

ca, o bien indeterminada cuando no se puede definir la etiología³. El desarrollo del foco epileptogénico se conoce como epileptogénesis y corresponde al proceso que se inicia tras una injuria y que persiste hasta que el paciente tiene la primera convulsión; es decir, durante la epileptogénesis se originan conexiones neurológicas anormales así como cambios moleculares que predisponen a sufrir crisis convulsivas (desarrollo del foco epileptogénico).

La epileptogénesis se inicia inmediatamente tras una lesión aguda crítica (traumatismo, evento vascular, infección) del tejido cerebral y la ruptura de la barrera hematoencefálica (BHE) que lleva al inicio de un proceso inflamatorio mediado tanto por células del tejido cerebral (glía, astrocitos, neuronas) como por el endotelio y las células inflamatorias sanguíneas. Este proceso involucra el desarrollo de dendritas para formar nuevas conexiones neuronales (plasticidad y *sprouting*), la neurogénesis, la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis), el desarrollo de células gliales para mantener la nueva arquitectura formada (gliosis), entre otros. Sin embargo factores como el traspaso de la albúmina de la sangre al LCR, el incremento del glutamato producto de las lesiones neuronales así como la liberación de fac-

1. Servicio de Neurología. Hospital Álvarez
2. Lab. Psiconeuroendocrinoinmunología. Instituto de Investigaciones Biomédicas UCA-CONICET (BIOMED)
3. Servicio de Neurología. Hospital Británico
4. Departamento de Docencia e Investigación, Hospital Británico

Correspondencia: Ignacio Lagger. Instituto de Investigaciones Biomédicas UCA-CONICET (BIOMED), Lab. Psiconeuroendocrinoinmunología. Av. Alicia Moreau de Justo 1600, C1107AFF CABA, Argentina. Tel.: 011 4349-0200 ext. 7121. nacholagger@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 11/01/2023 | Aceptado: 31/01/2023

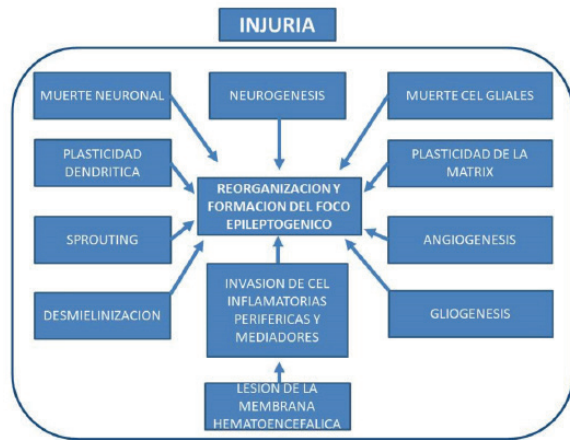


Figura 1. Proceso de epileptogénesis.

tores de crecimiento y de moléculas proinflamatorias por parte de la glía generan un desequilibrio, ocasionando una reorganización del tejido cerebral que comprende el desarrollo de conexiones neuronales anormales así como de la arquitectura molecular que generan hiperexcitabilidad y por tanto predisponen a sufrir crisis convulsivas⁴ (Figura 1).

Por el otro lado, la epileptogénesis también está presente en las epilepsias genéticas, en cuyo caso se debe a la expresión génica que conduce a circuitos anormales durante la maduración como es el caso del síndrome de Dravet, donde la epilepsia se debe a la mutación del gen SCN1A que codifica a los canales de sodio⁵.

Si bien hemos definido a la epileptogénesis como el desarrollo del foco epileptogénico hasta el inicio de la primera crisis, los cambios tanto del tejido celular como molecular persisten entre las crisis, siendo por ello que se habla de que es un proceso continuo que puede tener cambios antes las crisis y posterior a las mismas.

A pesar de que existen más de 15 drogas anticrisis (DAC), aproximadamente el 30% de los pacientes con epilepsias siguen teniendo convulsiones aun cuando están recibiendo el tratamiento con las DAC adecuadas, conociéndose a estos pacientes como farmacorresistentes⁶. La *International League Against Epilepsy* (ILAE) define a la epilepsia farmacorresistente (EFR) como toda aquella epilepsia en que, tras recibir 2 drogas anticrisis adecuadamente elegidas, en su máxima dosis, no suspendida por sus efectos adversos, sea en monodosis o combinadas, el paciente persiste con crisis convulsivas⁷. En base a esta última definición, se ha descrito que entre el 20 al 30% de los pacientes con epilepsias son farmacorresistentes⁸⁻¹¹.

Se han postulado múltiples mecanismos para explicar la farmacorresistencia, entre los cuales se encuentran la sobreexpresión de proteínas transportadoras de las DAC¹²⁻¹⁷, alteración de los receptores sobre los que actúan las DAC en las neuronas^{8,18-20}, alteración en los niveles de glutamato²¹⁻²³; sobreexpresión de los complejos GABAa, de las enzimas del citocromo P450 y/o de los

transportadores de las DAC en la barrera hematoencefálica (BHE), en hepatocitos, enterocitos y/o en células renales²⁴⁻²⁷.

El objetivo de este artículo es realizar una revisión sobre las hipótesis de farmacorresistencia.

MECANISMOS DE FARMACORRESISTENCIA

1. Hipotesis de transportadores

El ingreso de partículas al líquido cefalorraquídeo (LCR) y por tanto al tejido cerebral depende de los mecanismos físicos y metabólicos de la BHE y sus transportadores que se encargan de limitar el ingreso de las mismas. Sin embargo hay regiones cerebrales en las cuales la BHE no está presente y por lo tanto el ingreso de partículas depende únicamente de la pared de los vasos sanguíneos. Estas regiones son el área postrema, la neurohipófisis, la eminencia media y los órganos circunventriculares²⁸.

Los principales transportadores de expulsión presentes en la BHE son los miembros de la superfamilia ABC que incluye la glicoproteína-P (gp-P), la proteína de resistencia a múltiples fármacos (MDR, ABCC1, ABCC2) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Se ha demostrado que la sobreexpresión de las proteínas transportadoras es un mecanismo involucrado en la EFR²⁹⁻³¹. Así, por ejemplo, la sobreexpresión de transportadores en el lado luminal y en las células epiteliales del plexo coroideo de la gp-P genera que los niveles de las DAC sean menores a nivel del LCR y por tanto no alcancen el foco epileptogénico³². Algunos ejemplos que son sustrato de la gp-P son la carbamazepina, el gabapentín, la lamotrigina, la fenitoína, el topiramato y el fenobarbital^{8,33}. La sobreexpresión de la gp-P a nivel neuronal se asocia a un aumento del potencial de despolarización de la membrana y una mayor excitabilidad neuronal³⁴. Así también se ha postulado que la sobreexpresión de la gp-P en regiones epilépticas se debería a la actividad epiléptica en sí misma³⁵.

También se ha demostrado la sobreexpresión de otros transportadores como son MDR y BCRP^{37,38}. En el caso de la MDR1, no solo estaría implicada en la expulsión de la medicación sino también estaría involucrada en una cascada proinflamatoria inter-crisis debido a una relación con la ciclooxigenasa-2 (COX-2), la prostaglandina E2, y el factor nuclear de cadenas ligeras k (NF-kB)³⁹. Así, al realizarse un estudio modelo experimental en ratas a las cuales se administró un inhibidor no selectivo de COX, se redujo la expresión de MDR1 y por tanto las convulsiones⁴⁰. Por otro lado, la sobreexpresión de los transportadores de la superfamilia ABC (ATP) podría deberse a la epilepsia en sí misma como también a la frecuencia de crisis, explicando la evolución de la enfermedad en los distintos pacientes⁴¹. Los transportadores de fármacos se sobreexpres-

san en neuronas y astrocitos como consecuencia de estrés convulsivo grave (convulsiones repetidas o estado epiléptico)⁴².

Los transportadores también están presentes en otros tejidos como son los enterocitos por lo que la alteración produciría una menor absorción de las DAC de administración oral y por tanto serían menores los niveles plasmáticos de esas drogas. Los hepatocitos son otras células que también expresan transportadores (gp-P, BCRP, MDR)⁴³ mientras que la BCRP se expresa en las células tubulares renales⁴⁴. De esta manera, los transportadores pueden afectar la acción de las DAC a nivel sistémico, impidiendo que alcancen una concentración en sangre suficiente para poder actuar en el cerebro.

2. Hipótesis de metabolismo

El metabolismo de las DAC está dado por una familia de enzimas metabolizadoras que forman parte de la familia de citocromos P450. El polimorfismo de genes de citocromos como son *CYP2C19*, *CYP2C9*, *CYP2D6* y *CYP2E1* ha demostrado heterogeneidad del genotipo y por tanto del fenotipo en algunos pacientes con epilepsia. Así, los polimorfismos genéticos del *CYP2C19* generan variabilidad en la farmacocinética de la fenitoína y el fenobarbital. Las variantes genéticas que conducen a un fenotipo metabolizador deficiente de *CYP2C19* son más frecuentes en los grupos asiáticos^{45,46}.

En un estudio realizado por Ram Lakhan y cols. se demostró que los polimorfismos genéticos de *CYP2C9* son importantes, ya que las variantes genéticas de *CYP2C9* (*2 y *3) se asociaron con un metabolismo más lento y deficiente de las DAC y por tanto los pacientes tenían una mejor respuesta⁴⁷.

Independientemente de la expresión de la familia P450, las DAC pueden incrementar o inhibir el metabolismo entre sí, generando cambios farmacocinéticos por la alteración de los niveles plasmáticos y por tanto el alcance al SNC⁴⁸. Así, por ejemplo, la carbamazepina, la fenitoína y el fenobarbital inducen variaciones en citocromos P450 y en enzimas como la glucoroniltransferasa, reduciendo los niveles de otras DAC como es el ácido valproico. Por otro lado, el ácido valproico altera la concentración plasmática de la lamotrigina, ya que inhibe su metabolismo⁴³.

3. Hipótesis inflamatoria

La inflamación es un proceso que desempeña un papel fundamental en la epilepsia debido a que se ha demostrado que se involucra en el desarrollo de la enfermedad y continúa durante esta e incluso puede incrementarse con las crisis convulsivas. De esta manera, se ha postulado que la inflamación es un proceso epileptogénico continuo, ya que las crisis ocasionan una activación inflamatoria interictal, la cual, por medio de su acción sobre la glía, las neuronas, la MHE y la hiperexcitabilidad (múltiples referencias) podría generar la progresión del foco epileptogénico.

La glía, constituida por oligodendrocitos (75%), astrocitos (17%) y la microglía (6,5%)⁴⁹, está involucrada en múltiples funciones tanto a nivel de las neuronas (migración neuronal, modulación de la función sináptica y plasticidad) como sobre el ambiente extracelular (control de neurotransmisores, iones, regulación del flujo de sangre, permeabilidad de la BHE e inmunidad celular)⁵⁰. Debido a ello, la glía es fundamental para el control de la inflamación y la organización estructural.

Como explicamos al principio, la neuroinflamación es un proceso dinámico que se origina tras una injuria o un evento inmune y está caracterizado por la liberación de mediadores tanto inflamatorios como antiinflamatorios por parte de las células gliales, las neuronas, los astrocitos y las células endoteliales de la BHE⁵¹. Además, debido a la injuria de la BHE, se produce el ingreso al LCR de moléculas con acción inflamatoria como la albúmina. La activación del sistema inmunitario inmediato y la transición a una inflamación adaptativa está dada por mediadores inflamatorios como son las interleuquinas (IL-1 β , IL-6, IL-2), el factor de crecimiento tumoral- α (TNF- α) y los factores de crecimiento como el factor de crecimiento β (TFG- β)^{52,53}. Todas las células del cerebro pueden producirlas así como también expresan sus receptores, de tal manera que el incremento de los niveles de las IL tiene acción inmediata. Las IL-1 β , IL-6, TNF- α y TFG- β regulan la neurogénesis, la migración neuronal, la formación de nuevas conexiones (sinaptogénesis) y la movilidad de la microglía⁵⁴. Además, se ha demostrado que la inflamación contribuye a la muerte celular y la reorganización sináptica, lo cual lleva a la hiperexcitabilidad explicando el incremento en el riesgo de desarrollar crisis convulsivas y por tanto el desarrollo de la epilepsia posinjuria^{52,55}. Las principales interleuquinas involucradas son la IL-1 β y la IL-6. Así, la IL-1 β altera la fosforilación de los receptores NMDA incrementando la permeabilidad al calcio y por tanto incrementando el potencial excitatorio mientras que la IL-6, la cual se encuentra incrementada durante la epileptogénesis, disminuye la neurogénesis y promueve la gliosis⁵⁶. Pedre y cols.⁵⁷ demostraron que los niveles de IL-6 se redujeron luego de la resección quirúrgica del foco epileptogénico y fue menor en pacientes libres de crisis tras la cirugía. El TNF- α puede ejercer diversas propiedades proepileptógenas en el cerebro⁵⁸. El mismo es liberado por la microglía cuando se detecta glutamato extracelular y conduce a un incremento de las conexiones sinápticas. *In vitro*, el TNF- α induce un incremento de los receptores AMPA y la endocitosis de los receptores GABA⁵⁹.

Independientemente de las citoquinas producidas por las células, la neuroinflamación también es ocasionada por la liberación del glutamato de las neuronas producto de la lesión de las mismas, la inhibición en la recaptación y los cambios en la expresión de los receptores del mismo^{60,61}. La principal enzima encargada de la homeostasis del glutamato es la glutamin-sintetasa que

Tabla 1. miARN involucrados en la epilepsia.

micro-ARN	Función	Expresión
miR-128	Estructura sináptica Neurogénesis Migración neuronal Regulación transcripcional	Disminuida
miR-134	Estructura sináptica Neurogénesis Migración neuronal Regulación transcripcional	Incrementada
miR-124	Neurogénesis Migración celular Regulación transcripcional	Disminuida
miR-146a	Inflamación	Incrementada
miR-137	Neurogénesis Migración celular	Incrementada
miR-139-5p	Estructura sináptica Función	Incrementada
miR-203	Estructura sináptica Función	Incrementada
miR-22	Inflamación	Incrementada
miR-132	Neurogénesis Estructura sináptica Regulación transcripcional	Incrementada
miR-146	Inflamación	Incrementada
miR-184	Neurogénesis Estructura sináptica	Incrementada
miR-155	Inflamación	Incrementada
miR-34a	Regulación transcripcional Estructura sináptica	Incrementada
miR-181a	Neurogénesis Regulación transcripcional	Incrementada
miR-218	Regulación transcripcional Estructura sináptica	Disminuida

se localiza sobre todo en los astrocitos. Así, los niveles de glutamin-sintetasa son significativamente menores en región hipocampal y amígdala de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (ELT) ocasionando que los niveles de glutamato extracelulares sean mayores aun en períodos interictales y predisponiendo así a generar nuevas crisis^{62,63}. Por otro lado se encuentra la adenosina, cuya acción es inhibitoria, y es liberada durante las crisis con el objetivo de la finalización de las mismas y la refractariedad postictal⁶⁴. Es metabolizada por la adenosina kinasa (ADK) que se encuentra en los astrocitos y se ha demostrado que la expresión de esta enzima es mayor en los pacientes con ELT⁶⁵.

Las prostaglandias también intervienen en la inflamación. Así sus niveles incrementados se han relacionado con hiperexcitabilidad y, en el caso de la prostaglandina E2, con aumento de los disparos neuronales y los potenciales postsinápticos excitatorios⁶⁶.

Finalmente, los astrocitos además regulan el potasio en el espacio extracelular, así como los niveles de agua. Debido a que intervienen en la excitabilidad neuronal, los cambios en ellos pueden incrementar o reducir el riesgo de crisis. Así los volúmenes incrementados de espacio extracelular y/o la disminución de neuronas o glía se asocian con una disminución en la excitabilidad neuronal. Hay estudios que demuestran que diuréticos

como la furosemida pueden tener efecto anticonvulsivo al reducir el volumen celular por medio del bloqueo de los canales NaK2Cl de la glía^{67,68}.

Vasculatura y BHE

Los astrocitos liberan el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que induce daño a la BHE y angiogénesis. Las citoquinas actúan sobre los receptores localizados en las células de los microvasos sanguíneos, que suelen sobreexpresarse, alterando de esta manera la permeabilidad de la BHE y por tanto permitiendo el ingreso de leucocitos así como de proteínas séricas (albúmina) que incrementa la excitabilidad neuronal^{69,70}. Además el incremento del K extracelular lleva también a generar conexiones hiperexcitables, descendiendo el umbral convulsivo⁷⁰.

4. Hipótesis epigenética

Los mecanismos epigenéticos comprenden aquellos cambios estables en la expresión génica, que no son atribuibles a alteraciones en las secuencias del ADN y que regulan la expresión o el silenciamiento de los genes. Los cambios epigenéticos pueden ocurrir por medio de múltiples mecanismos tales como la metilación del ADN, la modificación de las histonas y la regulación de micro-ARN.

Metilación del ADN

La metilación del ADN consiste en la adición de un grupo metilo en la citosina, siempre y cuando la citosina sea seguida de una guanina (dinucleótidos CpG), siendo este proceso llevado a cabo por las ADN metiltransferasas (DNMT). Este proceso está asociado a la inhibición de la transcripción (silenciamiento génico), mediante 2 mecanismos: 1) impidiendo la unión de factores reguladores de la transcriptasa que contengan CpG; 2) bloqueando de forma indirecta la unión de factores activadores de la transcripción⁷¹. La alteración de la metilación del ADN en algunos genes puede ocasionar alteraciones en la expresión de proteínas involucradas en la plasticidad neuronal, la inflamación y la respuesta inflamatoria^{72,73}.

Se ha relacionado a la metilación del ADN con algunas características de la epilepsia tales como su etiología, el antecedente de crisis febriles, su cronicidad, entre otros^{74,75}. Así por ejemplo Zhu y cols.⁷⁶ evidenció que la expresión de DNMT1 y DNMT3 se encontraba incrementada en los pacientes con epilepsia temporal respecto de personas sanas. También Kobow y cols., al estudiar pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, evidenció una mayor metilación de una proteína extracelular cerebral ("promotor reelin") encargada de la migración neuronal y la plasticidad sináptica, manteniendo de esta manera la estructura de las células granulares del hipocampo⁷⁷. Se ha demostrado que la pérdida de esta estructura (dispersión granular) en el núcleo dentado del hipocampo está presente en hasta el 50% de los pacientes con esclerosis mesial del lóbulo temporal.

Modificación de histonas

Las histonas son proteínas encargadas del soporte estructural del ADN nuclear, así como de su expresión génica al regular el acceso de los factores de transcripción. Estas proteínas poseen colas N-terminales donde se encuentran aminoácidos como la lisina y la arginina o la serina, que son objeto de modificaciones que incluyen metilación, la acetilación, la ubiquitinación, la ADP-ribosilación, la SUMOilación y la fosforilación⁷⁸. Estas modificaciones son importantes para regular la estructura y función de la cromatina, la cual se relaciona con procesos del ADN (transcripción, recombinación, reparación y replicación) y de organización cromosómica⁷⁹. Las alteraciones se asocian a la transcripción activa (modificaciones de la eucromatina) o a regiones inactivas (modificaciones de la heterocromatina)⁷⁸.

Así, por ejemplo, la acetilación de las histonas está mediada por las enzimas acetiltransferasas, que hiperacetilan las histonas, relajando el nucleosoma y activando la expresión del gen, y las enzimas desacetilasas que, por el contrario, condensan al nucleosoma y silencian el gen. De esta manera, la alteración en la expresión de estas enzimas se ha asociado al desarrollo de la epilepsia debido a que pueden generar cambios en la actividad neuronal, la apoptosis y la neuroplasticidad^{80,81}. También se ha asociado a la desacetilación con cambios en los receptores tanto GABA_A (reducción en la expresión de la subunidad $\alpha 1$) disminuyendo la sensibilidad a las benzodiazepinas y en los receptores AMPA (subunidad GluA2), incrementando la transmisión de glutamato y así generando alteraciones en la plasticidad neuronal y consecuentemente neurotoxicidad⁸².

La metilación de la lisina o la arginina es otro mecanismo que puede reprimir o activar la transcripción. La metilación depende de las acciones de las histona-metiltransferasas y las desmetilasas que, al igual que la acetilación, tienen acciones antagónicas pero el recambio es menor⁷².

Micro-ARN

Los micro-ARN (miARN) son pequeñas moléculas de ARN no codificantes endógenas formadas por 21–23 nucleótidos que actúan sobre los ARN mensajeros (ARNm) regulando así la expresión génica a través de la inhibición de los niveles de traducción, o sea, regulando la síntesis de proteínas. Se ha demostrado que en la epilepsia la expresión de los miARN está alterada, que pudo haber ocurrido al inicio de la enfermedad o bien durante ella. En este segundo caso sería un cambio epigenético debido a las situaciones que sufren las células del tejido cerebral por la lesión que generó el foco epileptógeno (traumatismo, infarto, infección) o bien durante las convulsiones y posterior a ellas^{83–85}. Estudios recientes han aportado creciente evidencia para el rol de los miRNA en la epilepsia refractaria, especialmente por su potencial acción como biomarcadores en la predicción del diagnóstico y pronóstico en el escenario clínico^{86,87}.

Múltiples miARN están involucrados en la epilepsia al regular la apoptosis celular, la formación de nuevos circuitos, la proliferación glial y la inflamación (**Tabla 1**). El primer estudio sobre miRNA en humanos se publicó en 2010 e informó un aumento en los niveles de miR-146a en los pacientes con esclerosis mesial temporal. Este miARN está involucrado en la inflamación al regular los niveles de IL-6 y FNT- α . Otro miARN asociado a la regulación de la inflamación es el mir-155, el cual regula los niveles de TNF- α ⁸⁸. En el caso de los pacientes epilépticos, se ha evidenciado que los niveles de mir-155 eran mayores, y como consecuencia la inflamación mediada por el FNT- α también lo era.

Las crisis recurrentes pueden causar apoptosis y reorganización celular, estando las mismas mediadas por miARN. Así, el miR-21 puede inhibir la apoptosis celular mientras que el miR-34a es proapoptico^{89,90}.

Finalmente, los miARN regulan la expresión génica incluida la transcripción de ARN y la expresión de enzimas involucradas en mecanismos epigenéticos como la DNMT y las histona-desacetilasas⁹¹ y la traslación de genes que son cruciales para la dendritogénesis, la sinaptogénesis y la maduración sináptica.

5. Hipótesis de la gravedad intrínseca (*intrinsic severity*)

Se ha postulado que factores clínicos como la edad de inicio temprano de la epilepsia, el antecedente de status epilépticos o el retardo en el neurodesarrollo serían factores predictores de EFR^{92–94}. La frecuencia de las crisis es el factor con mayor asociación a la farmacorresistencia^{95,96}.

Esta hipótesis se basa en que la frecuencia de crisis estaría relacionada con incrementos en los niveles de glutamato extracelular, tanto en las fases ictal e interictal, el cual se relaciona con hiperexcitabilidad y formación de circuitos neuronales anormales^{21–23}. Además, el glutamato favorece la sobreexpresión de transportadores como la glicoproteína-P, por lo que esta hipótesis podría ocurrir en conjunto con la hipótesis por alteración de transportadores^{95,97}.

6. Hipótesis *target* o diana

Se ha propuesto que las alteraciones tanto estructurales como funcionales secundarias al desarrollo del foco epileptógeno y a las crisis convulsivas ocasionan una menor sensibilidad del tejido cerebral a las DAC⁸. Remy y cols. demostraron la alteración de los canales de sodio (Na) voltaje dependiente a nivel de las neuronas hipocámpales (en región CA1 y células granulares dentadas) en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. En estos casos, la respuesta esperada por parte de los canales de Na era menor a la carbamazepina, ocasionando que esta no sea eficaz¹⁸. Esta teoría también comprendería la alteración de otros receptores a la acción de las DAC como por ejemplo los receptores GABA. Sin embargo, el hecho de que la respuesta

de los receptores sea distinta frente a múltiples DAC genera menor credibilidad/utilidad a esta teoría.

7. Hipótesis de conexiones neuronales (neuronal network)

Establece que las alteraciones estructurales y funcionales están relacionadas con las crisis convulsivas recurrentes. Las alteraciones comprenden la muerte celular, el brote axonal, la reorganización sináptica, la neurogénesis y la gliosis formando circuitos excitatorios aberrantes⁹⁸⁻¹⁰⁰. Estas alteraciones no se limitarían al foco epileptogénico. Sin embargo, estas alteraciones también se pueden hallar en pacientes que responden a la medicación, por lo que esta hipótesis por sí misma no podría explicar la farmacoresistencia.

CONCLUSIÓN

La epilepsia es una enfermedad neurológica en la cual son múltiples los mecanismos involucrados tanto para

su desarrollo como para su continuidad y progresión. A pesar de que se han instituido múltiples medicamentos, sigue siendo una enfermedad de difícil control en algunos pacientes incluso conociendo la etiología, y por ello en los últimos años muchos estudios se han centrado en estudiar el desarrollo del foco epileptogénico desde las etapas tempranas para poder desarrollar nuevas medidas terapéuticas. Si bien se ha logrado describir los posibles mecanismos involucrados en la resistencia a la medicación, algunos siguen generando controversias, además de que se ha podido demostrar que pueden ocurrir más de uno al mismo tiempo en un mismo paciente. Aun así, a partir de los hallazgos se han comenzado a desarrollar medidas con múltiples objetivos tales como detener el desarrollo de la epilepsia, predecir el riesgo de farmacoresistencia o, incluso, lograr que los pacientes con epilepsia farmacoresistente respondan a las drogas anticonvulsivas, y por ello es importante continuar con el desarrollo de nuevos estudios.

BIBLIOGRAFÍA

- Engel J Jr. Epileptogenesis, traumatic brain injury, and biomarkers. *Neurobiol Dis* 2019;123:3-7.
- Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T. Epilepsy: new advances. *Lancet* 2015 7;385(9971):884-98.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):512-21.
- de Curti M, Librizzi L, Avanzini G. Mechanisms of Focal Epileptogenesis. *Epilepsy and Brain Tumors* 2015;101-9.
- Zara F, Bianchi A. The impact of genetics on the classification of epilepsy syndromes. *Epilepsia* 2009;50 (suppl 5):11-4.
- Kwan P, Sander JW. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1376-81.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51(6):1069-77.
- Remy S, Beck H. Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. *Brain* 2006;129(pt 1):18-35.
- Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sils GJ, Brodie MJ. Predictors of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Res* 2007;75(2-3):192-6.
- Shorvon SD. The epidemiology and treatment of chronic and refractory epilepsy. *Epilepsia* 1996;37:1-3.
- Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342(5):314-9.
- Pitkänen A, Lukasiuk K. Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets. *Lancet Neurol* 2011;10(2):173-86.
- Aronica E, Gorter JA, Jansen GH, et al. Expression and cellular distribution of multidrug transporter proteins in two major causes of medically intractable epilepsy: focal cortical dysplasia and glioneuronal tumors. *Neuroscience* 2003;118(2):417-29.
- Tishler DM, Weinberg KI, Hinton DR, Barbaro N, Annett GM, Raffel C. MDRI gene expression in brain of patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia* 1995;36:1-6.
- Sisodiya SM, Lin WR, Harding BN, Squier MV, Thom M. Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy. *Brain* 2002;125(Pt 1):22-31.
- Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, et al. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug transporter gene ABCB1. *N Engl J Med* 2003;348(15):1442-8.
- Bournissen FG, Moretti ME, Juurlink DN, Koren G, Walker M, Finkelstein Y. Polymorphism of the MDRI/ABCB1 C3435T drug-transporter and resistance to anticonvulsant drugs: a meta-analysis. *Epilepsia* 2009;50(4):898-903.
- Remy S, Gabriel S, Urban BVV, et al. A novel mechanism underlying drug resistance in chronic epilepsy. *Ann Neurol* 2003;53(4):469-79.
- Kwan P, Poon WS, Ng HK, et al. Multidrug resistance in epilepsy and polymorphisms in the voltage-gated sodium channel genes SCN1A, SCN2A, and SCN3A: correlation among phenotype, genotype, and mRNA expression. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18(11):989-98.
- Lv N, Qu J, Long H, et al. Association study between polymorphisms in the CACNA1A, CACNA1C, and CACNA1H genes and drug-resistant epilepsy in the Chinese Han population. *Seizure* 2015;30:64-9.
- Carlson H, Ronne-Engström E, Ungerstedt U, Hillered L. Seizure related elevations of extracellular amino acids in human focal epilepsy. *Neurosci Lett* 1992;140:30-2.
- Ronne-Engström E, Hillered L, Flink R, Spännare B, Ungerstedt U, Carlson H. Intracerebral microdialysis of extracellular amino acids in the human epileptic focus. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992;12:873-6.
- Tauk DL, Nadler JV. Evidence of functional mossy fiber sprouting in the hippocampal formation of kainic acid-treated rats. *J Neurosci* 1985;5:1016-22.
- Loup F, Picard F, Yonekawa Y, Wieser HG, Fritschy JM. Selective changes in GABAA receptor subtypes in white matter neurons of patients with focal epilepsy. *Brain* 2009;132(Pt 9):2449-63.
- Lancaster E, Lai M, Peng X, et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol* 2010;9(1):67-76.
- Ghosh C, Gonzalez-Martinez J, Hossain M, et al. Pattern of P450 expression at the human blood-brain barrier: roles of epileptic condition and laminar flow. *Epilepsia* 2010;51(8):1408-17.
- Ghosh C, Marchi N, Desai NK, et al. Cellular localization and functional significance of CYP3A4 in the human epileptic brain. *Epilepsia* 2011;52(3):562-71.
- Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiol Dis* 2004;16(1):1-13.

29. Marchi N, Hallene KL, Kight KM, et al. Significance of MDR1 and multiple drug resistance in refractory human epileptic brain. *BMC Med* 2004;2:37.
30. Marchi N, Gonzalez-Martinez J, Nguyen MT, Granata T, Janigro D. Transporters in drug-refractory epilepsy: clinical significance. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87(1):13-5.
31. Potschka H, Fedrowitz M, Löscher W. P-Glycoprotein-mediated efflux of phenobarbital, lamotrigine, and felbamate at the blood-brain barrier: evidence from microdialysis experiments in rats. *Neurosci Lett* 2002;327(3):173-6.
32. Ashraf T, Kao A, Bendayan R. Functional expression of drug transporters in glial cells: potential role on drug delivery to the CNS. *Adv Pharmacol* 2014;71:145-111.
33. Löscher W, Potschka H. Drug resistance in brain diseases and the role of drug efflux transporters. *Nat Rev Neurosci* 2005;6(8):591-602.
34. Auzmendi JA, Orozco-Suarez S, Banaños-Cabrera I, et al. P-glycoprotein contributes to cell membrane depolarization of hippocampus and neocortex in a model of repetitive seizures induced by pentylentetrazole in rats. *Pharm Des* 2013;19(38):6732-8.
35. Potschka H. Modulating P-glycoprotein regulation: future perspectives for pharmacoresistant epilepsies? *Epilepsia* 2010;51:1333-47.
36. Zazarowski A, Massaro M, Schteinschnaider A, Intruvini S, Seveler G, Rabinowicz A. Neuronal MDR-1 gene expression and persistent low levels of anticonvulsants in a child with refractory epilepsy. *Ther Drug Monit* 2004;26(1):44-6.
37. Sisodiya SM, Lin WR, Squier MV, Thom M. Multidrug-resistance protein 1 in focal cortical dysplasia. *Lancet* 2001;357(9249):42-3.
38. Lazarowski A, Czornyj L, Lubienieki F, Girardi E, Vazquez S, D'Giano C. ABC transporters during epilepsy and mechanisms underlying multidrug resistance in refractory epilepsy. *Epilepsia* 2007;48 Suppl 5:140-9.
39. Bauer B, Hartz AM, Pekcec A, Toellner K, Miller DS, Potschka H. Seizure-induced up-regulation of P-glycoprotein at the blood-brain barrier through glutamate and cyclooxygenase-2 signaling. *Mol Pharmacol* 2008;73(5):1444-53.
40. Bauer B, Hartz AM, Fricker G, Miller DS. Pregnane X receptor up-regulation of P-glycoprotein expression and transport function at the blood-brain barrier. *Mol Pharmacol* 2004;66(3):413-9.
41. Löscher W, Klotz U, Zimprich F, Schmidt D. The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 2009;50(1):1-23.
42. Lazarowski A, Ramos AJ, García-Rivello H, Brusco A, Girardi E. Neuronal and glial expression of the multidrug resistance gene product in an experimental epilepsy model. *Cell Mol Neurobiol* 2004;24(1):77-85.
43. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61(3):246-55.
44. Mao Q, Unadkat JD. Role of the breast cancer resistance protein (BCRP/ ABCG2) in drug transport – an update. *AAPS J* 2015;17(1):65-82.
45. Yukawa E, Mamiya K. Effect of CYP2C19 genetic polymorphism on pharmacokinetics of phenytoin and phenobarbital in Japanese epileptic patients using Non-linear Mixed Effects Model approach. *J Clin Pharm Ther* 2006;31(3):275-82.
46. Rosemary J, Adithan C. The pharmacogenetics of CYP2C9 and CYP2C19: ethnic variation and clinical significance. *Curr Clin Pharmacol* 2007;2(1):93-109.
47. Lakhan R, Kumari R, Singh K, Kalita J, Misra UK, Mittal B. Possible role of CYP2C9 & CYP2C19 single nucleotide polymorphisms in drug refractory epilepsy. *Indian J Med Res* 2011;134(3):295-301.
48. Patsalos PN, Fröscher W, Pisani F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002;43(4):365-85.
49. Pelvig DP, Pakkenberg H, Stark AK, Pakkenberg B. Neocortical glial cell numbers in human brains. *Neurobiol Aging* 2008;29(11):1754-62.
50. de Lanerolle NC, Lee TS, Spencer DD. Astrocytes and epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2010;7(4):424-38.
51. Banks WA, Erickson MA. The blood-brain barrier and immune function and dysfunction. *Neurobiol Dis* 2010;37(1):26-32.
52. Bartfai T, Sanchez-Alavez M, Andell-Jonsson S, et al. Interleukin-1 system in CNS stress: seizures, fever, and neurotrauma. *Ann NY Acad Sci* 2007;1113:173-7.
53. Allan SM, Rothwell NJ. Cytokines and acute neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci* 2001;2(10):734-44.
54. Szekanecz Z, Koch AE. Chemokines and angiogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13(3):202-8.
55. Buckmaster PS, Dudek FE. Network properties of the dentate gyrus in epileptic rats with hilar neuron loss and granule cell axon reorganization. *J Neurophysiol* 1997;77(5):2685-96.
56. Viviani B, Bartesaghi S, Gardoni F, et al. Interleukin-1 beta enhances NMDA receptor-mediated intracellular calcium increase through activation of the Src family of kinases. *J Neurosci* 2003;23(25):8692-700.
57. Lorigados Pedre L, Morales Chacón LM, Pavón Fuentes N, et al. Follow-Up of Peripheral IL-1 and IL-6 and Relation with Apoptotic Death in Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy Patients Submitted to Surgery. *Behav Sci (Basel)* 2018;8(2):21.
58. Minami M, Kuraishi Y, Satoh M. Effects of kainic acid on messenger RNA levels of IL-1 beta, IL-6, TNF alpha and LIF in the rat brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;176(2):593-8.
59. Stellwagen D, Beattie EC, Seo JY, Malenka RC. Differential regulation of AMPA receptor and GABA receptor trafficking by tumor necrosis factor-alpha. *J Neurosci* 2005;25(12):3219-28.
60. Bezzi P, Domercq M, Brambilla L, et al. CXCR4-activated astrocyte glutamate release via TNFalpha: amplification by microglia triggers neurotoxicity. *Nat Neurosci* 2001;4(7):702-10.
61. Hu S, Sheng WS, Ehrlich LC, Peterson PK, Chao CC. Cytokine effects on glutamate uptake by human astrocytes. *Neuroimmunomodulation* 2000;7(3):153-9.
62. Eid T, Behar K, Dhaher R, Bumanglag AV, Lee TS. Roles of glutamine synthetase inhibition in epilepsy. *Neurochem Res* 2012;37(11):2339-50.
63. During MJ, Spencer DD. Extracellular hippocampal glutamate and spontaneous seizure in the conscious human brain. *Lancet* 1993;341(8861):1607-10.
64. Boison D. Adenosine dysfunction in epilepsy. *Glia* 2012;60(8):1234-43.
65. Aronica E, Ravizza T, Zurolo E, Vezzani A. Astrocyte immune responses in epilepsy. *Glia* 2012;60(8):1258-68.
66. Chen C, Bazan NG. Lipid signaling: sleep, synaptic plasticity, and neuroprotection. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2005;77(1-4):65-76.
67. Saly V, Andrew RD. CA3 neuron excitation and epileptiform discharge are sensitive to osmolality. *J Neurophysiol* 1993;69(6):2200-8.
68. Hochman DW. The extracellular space and epileptic activity in the adult brain: explaining the antiepileptic effects of furosemide and bumetanide. *Epilepsia* 2012;53 Suppl 1(Suppl 1):18-25.
69. Fabene PF, Navarro Mora G, Martinello M, et al. A role for leukocyte-endothelial adhesion mechanisms in epilepsy. *Nat Med* 2008;14(12):1377-83.
70. Frigerio F, Frasca A, Weissberg I, et al. Long-lasting pro-ictogenic effects induced in vivo by rat brain exposure to serum albumin in the absence of concomitant pathology. *Epilepsia* 2012;53(11):1887-97.
71. Rodríguez-Dorantes M, Téllez-Ascencio N, Cerbón MA, López M, Cervantes A. Metilación del ADN: un fenómeno epigenético de importancia médica [DNA methylation: an epigenetic process of medical importance]. *Rev Invest Clin* 2004;56(1):56-71.
72. Kobow K, Blümcke I. Epigenetics in epilepsy. *Neurosci Lett* 2018;667:40-46.
73. Xiao W, Liu C, Zhong K, et al. CpG methylation signature defines human temporal lobe epilepsy and predicts drug-resistant. *CNS Neurosci Ther* 2020;26(10):1021-30.
74. Kobow K, Ziemann M, Kaipananickal H, et al. Genomic DNA methylation distinguishes subtypes of human focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 2019;60(6):1091-103.
75. de Nijs L, Choe K, Steinbusch H, et al. DNA methyltransferase isoforms expression in the temporal lobe of epilepsy patients with a history of febrile seizures. *Clin Epigenetics* 2019;11(1):118.
76. Zhu Q, Wang L, Zhang Y, et al. Increased expression of DNA methyltransferase 1 and 3a in human temporal lobe epilepsy. *J Mol Neurosci* 2012;46(2):420-6.
77. Kobow K, Jeske I, Hildebrandt M, et al. Increased reelin promoter methylation is associated with granule cell dispersion in human temporal lobe epilepsy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009;68(4):356-64.
78. Li B, Carey M, Workman JL. The role of chromatin during transcription. *Cell* 2007;128(4):707-19.

79. Ehrenhofer-Murray AE. Chromatin dynamics at DNA replication, transcription and repair. *Eur J Biochem* 2004;271(12):2335-49.
80. Jagirdar R, Drexel M, Bukovac A, Tasan RO, Sperk G. Expression of class II histone deacetylases in two mouse models of temporal lobe epilepsy. *J Neurochem* 2016;136(4):717-30.
81. Jagirdar R, Drexel M, Kirchmair E, Tasan RO, Sperk G. Rapid changes in expression of class I and IV histone deacetylases during epileptogenesis in mouse models of temporal lobe epilepsy. *Exp Neurol* 2015;273:92-104.
82. Pellegrini-Giampietro DE, Gorter JA, Bennett MV, Zukin RS. The GluR2 (GluR-B) hypothesis: Ca(2+)-permeable AMPA receptors in neurological disorders. *Trends Neurosci* 1997;20(10):464-70.
83. Catalanotto C, Cogoni C, Zardo G. MicroRNA in Control of Gene Expression: An Overview of Nuclear Functions. *Int J Mols-ci* 2016;17(10):1712.
84. Verdel A, Vavasour A, Le Gorrec M, Touat-Todeschini L. Common themes in siRNA-mediated epigenetic silencing pathways. *Int J Dev Biol* 2009;53(2-3):245-57.
85. Tiwari D, Peariso K, Gross C. MicroRNA-induced silencing in epilepsy: Opportunities and challenges for clinical application. *Dev Dyn* 2018;247(1):94-110.
86. Wang X, Sun Y, Tan Z, et al. Serum MicroRNA-4521 is a Potential Biomarker for Focal Cortical Dysplasia with Refractory Epilepsy. *Neurochem Res* 2016;41(4):905-12.
87. Wang L, Song L, Chen X, et al. microRNA-139-5p confers sensitivity to antiepileptic drugs in refractory epilepsy by inhibition of MRP1. *CNS Neurosci Ther* 2020;26(4):465-474.88. Ashhab MU, Omran A, Kong H, et al. Expressions of tumor necrosis factor alpha and microRNA-155 in immature rat model of status epilepticus and children with mesial temporal lobe epilepsy. *J Mol Neurosci* 2013;51(3):950-8.
89. Hu K, Xie YY, Zhang C, et al. MicroRNA expression profile of the hippocampus in a rat model of temporal lobe epilepsy and miR-34a-targeted neuroprotection against hippocampal neuron cell apoptosis post-status epilepticus. *BMC Neurosci* 2012;13:115.
90. Wang D, Li Z, Zhang Y, Wang G, et al. Targeting of microRNA-199a-5p protects against pilocarpine-induced status epilepticus and seizure damage via SIRT1-p53 cascade. *Epilepsia* 2016;57(5):706-16.
91. Moutinho C, Esteller M. MicroRNAs and Epigenetics. *Adv Cancer Res* 2017;135:189-220.
92. Sánchez J, Centanaro M, Solís J, Delgado F, Yépez L. Factors predicting the outcome following medical treatment of mesial temporal epilepsy with hippocampal sclerosis. *Seizure* 2014;23:448-53.
93. Voll A, Hernández-Ronquillo L, Buckley S, Téllez-Zenteno JF. Predicting drug resistance in adult patients with generalized epilepsy: a case-control study. *Epilepsy Behav* 2015;53:126-30.
94. Boonluksiri P, Visuthibhan A, Katanyuwong K. Clinical prediction rule of drug-resistant epilepsy in children. *J Epilepsy Res* 2015;5:84-8.
95. Rogawski MA. The intrinsic severity hypothesis of pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2013 May;54 Suppl 2:33-40.
96. Brodie MJ. Road to refractory epilepsy: the Glasgow story. *Epilepsia*.2013;54 Suppl 2:5-8.
97. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology*, 2001;56(11):1445-52.
98. Fang M, Xi Z-Q, Wu Y, Wang X-F. A new hypothesis of drug refractory epilepsy: neural network hypothesis. *Med Hypotheses* 2011;76:871-6.
99. Proper EA, Oestreicher AB, Jansen GH, et al. Immunohistochemical characterization of mossy fiber sprouting in the hippocampus of patients with pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy. *Brain* 2000;123(Pt 1):19-30.
100. Modo M, Hitchens TK, Liu JR, Richardson RM. Detection of aberrant hippocampal mossy fiber connections: ex vivo mesoscale diffusion MRI and micro tractography with histological validation in a patient with uncontrolled temporal lobe epilepsy. *Hum Brain Mapp* 2016;37:780-95.

Signo de Monod

Monod's sign

Julieta Franzoy¹, Fernando Di Tullio¹, Mayra Samudio², Alejandro Salvado¹

Fronteras en Medicina 2023;18(1):37-38. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/202301/0037-0038>

El signo del aire creciente, de la semiluna o el menisco pulmonar consiste en una colección de aire en forma de luna creciente dentro de una cavidad, que separa la pared de la misma de una opacidad en su interior y puede evidenciarse en radiografías como en tomografías de tórax¹. Es altamente sugestiva de infecciones por hongos, principalmente por *Aspergillus*, que colonizan cavidades pulmonares preexisten-

tes. Las bolas fúngicas o micetomas son la causa más frecuente de nódulos intracavitarios e histopatológicamente consisten en hifas condensadas y enmarañadas con detritus celulares, fibrina y moco ocupando la cavidad². Estas últimas suelen ser originadas por enfermedades fibrocavitarias como tuberculosis, sarcoidosis, bullas enfisematosas, neumatoceles y bronquiectasias³.

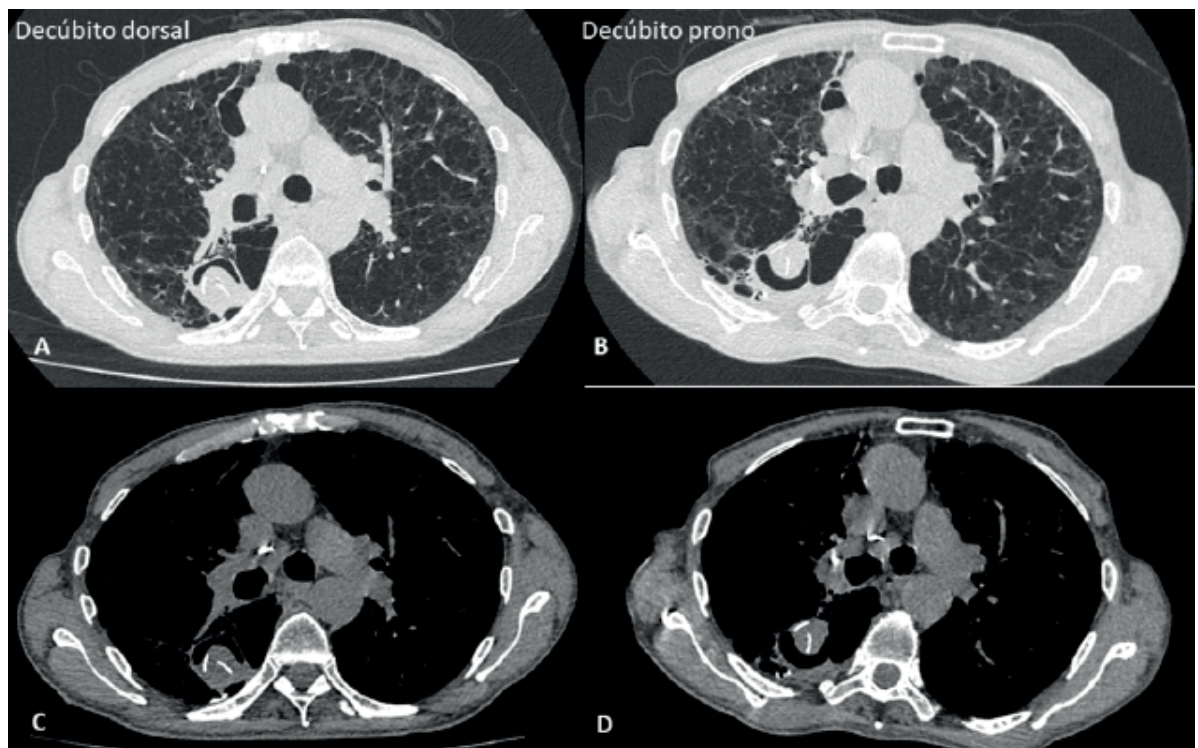


Figura 1. Opacidad móvil que se desplaza con los cambios de decúbito dentro de una cavidad (A y B). Nótese imágenes lineales de densidad cálcica en la opacidad (C y D).

1. Servicio de Neumonología. Hospital Británico de Buenos Aires
2. Servicio de Diagnóstico por imágenes. Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Julieta Franzoy, Servicio de Neumonología, Hospital Británico. Perdriel 74, C1280AEB CABA, Argentina. Tel.: +549 11 4309 6400. julifranzoy@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 21/02/2023 | Aceptado: 12/03/2023

El signo de Monod, fue descrito por los médicos franceses G. Pesle y O. Monod en 1954 y la característica distintiva es la movilidad de la opacidad dentro de la cavidad que se desplaza al movilizar al paciente⁴. Esto puede demostrarse adquiriendo imágenes en diferentes decúbitos, haciendo que el micetoma modifique su ubicación según la gravedad diferenciándolo, de esta manera, del signo del aire creciente (**Figura 1 A y B**).

Infrecuentemente se ha descrito la calcificación de los micetomas^{2,5}. Entre las causas de este hallazgo se encuentra la infección por *Aspergillus niger* debido a la producción de oxalato de calcio o que sea consecuencia de los cambios regresivos que ocurren en la evolución del aspergiloma^{2,5} (**Figura 1 C y D**).

BIBLIOGRAFÍA

1. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008;246(3):697-722.
2. Marchiori E, Hochegger B, Zanetti G. Calcified intracavitary mass: a rare presentation of aspergilloma. *J Bras Pneumol* 2019;45(2):e20180396.
3. Manzano A, Ramón Gil Torres P, Celis Preciado C. Air crescent sign. Glosario Radiológico. *Revista Colombiana de Neumología* 2014;26(2):104-5.
4. Geftter WB. The spectrum of pulmonary aspergillosis. *J Thorac Imaging* 1992;7:56-74.
5. Vishak KA, Yogitha AP, Preetam AP, Anand R, Naik UB. A rare case of calcified pulmonary aspergilloma. *Lung India* 2014;31(1):79-81.

Guía de valoración e intervención que favorecen la adherencia a la lactancia materna en la sala de maternidad del Hospital Británico

Assessment and intervention guidelines that favor breastfeeding adherence in the maternity ward of the British Hospital

Laura Martínez¹, Glenda Ernst², Gabriela Radosta³, Patricia Fernández³, Juan Pablo Comas⁴, Mabel Bucceri¹, Lucila Ferni⁵

Fronteras en Medicina 2023;18(1):39-41. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/202301/0039-0041>

INTRODUCCIÓN

El consumo de leche materna se considera vital para el desarrollo del recién nacido. La Tarjeta de Puntuación Mundial para la Lactancia Materna (2017), que evaluó las prácticas de lactancia materna en 194 naciones, encontró que solo el 40% de los niños menores de seis meses reciben lactancia materna exclusiva (LME) y únicamente 23 países registran índices exclusivos de lactancia materna (LM) por encima del 60%¹.

Luego de varias investigaciones, se conoció que hay múltiples beneficios de la LM; por ello, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) han propuesto diferentes estrategias para aumentar la tasa de LM. Sus recomendaciones se basan principalmente en que el niño sea alimentado de manera exclusiva por leche materna hasta los 6 meses de vida y como complemento de la alimentación hasta los dos años o más, ya que está directa-

mente relacionada con el bienestar de su salud y la prevención de la morbimortalidad infantil².

Una de ellas fue la Declaración de Innocenti en 1991 en respuesta a la protección, promoción y apoyo a la lactancia materna, en la que surge la iniciativa de Hospitales Amigos del Niño y la Madre (IHAN), con el fin de fortalecer las prácticas de las maternidades en apoyo de la lactancia a nivel mundial³ mediante la observación de 10 pasos hacia la lactancia feliz. Estos pasos establecen la importancia de la educación, acompañamiento y las políticas escritas dentro de las instituciones para fortalecer y apoyar la LM, las cuales se nombran a continuación:

1. Tener políticas de LM escrita que sea periódicamente comunicada a todo el personal.
2. Facilitar a todo el personal de salud la capacitación necesaria para implementar esta política.
3. Informar a todas las embarazadas acerca de los beneficios y el manejo de la LM.
4. Ayudar a las madres a iniciar la lactancia durante media hora después del parto. (Este paso se interpreta ahora como: colocar a los bebés en contacto piel a piel con sus madres inmediatamente después del nacimiento por lo menos por una hora y alentar a la madre a reconocer cuándo sus bebés están listos para amamantar y ofrecer ayuda).
5. Mostrar a las madres cómo amamantar y mantener la lactancia aun en caso de separación de sus bebés.
6. No dar al RN ningún alimento o líquido que no sea leche materna, a no ser que esté médicamente indicado.
7. Internación conjunta: permitir que las madres y sus recién nacidos puedan permanecer juntos las 24 horas del día.
8. Alentar la lactancia materna a demanda.

1. Servicio de Enfermería de Maternidad. Hospital Británico de Buenos Aires

2. Departamento de Docencia e investigación. Hospital Británico de Buenos Aires

3. Servicio de Neonatología. Hospital Británico de Buenos Aires

4. Servicio de Obstetricia. Hospital Británico de Buenos Aires

5. Servicio de Pediatría. Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Laura Martínez. Servicio de Maternidad, Hospital Británico de Buenos Aires. Perdriel 74, C1280AEB CABA, Argentina. Tel: +5411-43096400. martinezbaezbaezml@yahoo.com.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 12/01/2023 | Aceptado: 06/02/2023

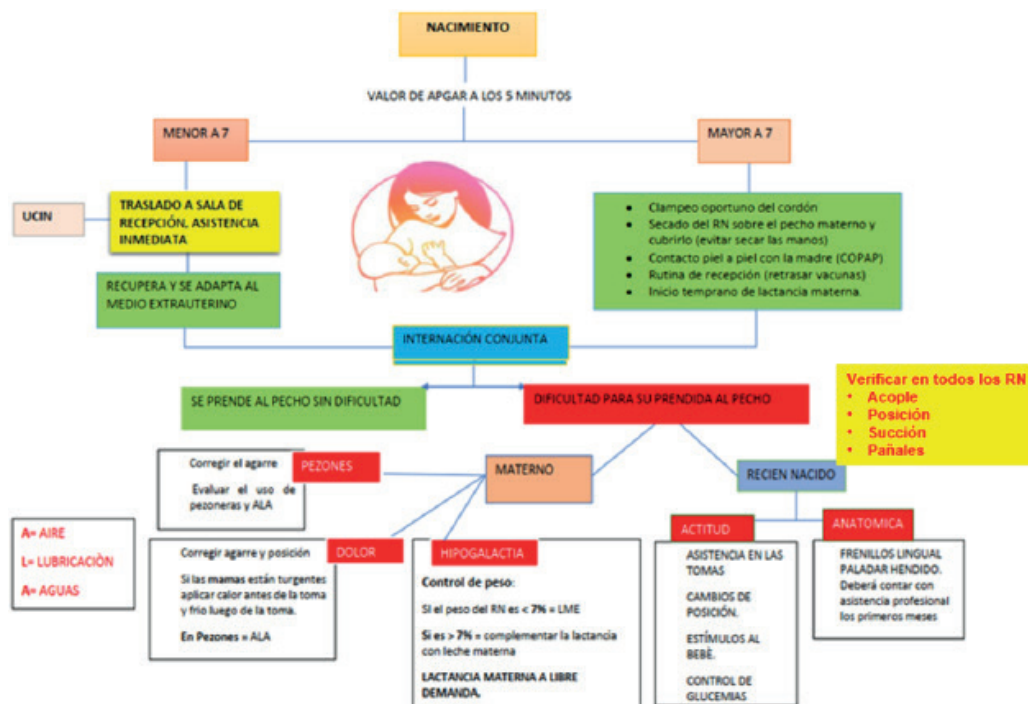


Figura 1. Algoritmo guía de lactancia materna.

9. No dar tetinas, chupetes u otros objetos artificiales para succión a los bebés que están siendo amamantados.
10. Promover la creación de grupos de apoyo a la lactancia materna y referir a las madres de estos grupos en el momento del alta hospitalaria.

Actualmente, la Alianza Mundial para la Acción sobre Lactancia Materna (WABA) ha seleccionado el tema “Proteger la lactancia materna: una responsabilidad compartida”. En la campaña de la Semana Mundial de la Lactancia Materna 2021 - Objetivos de Desarrollo Sostenible 2030, que destaca los vínculos entre la lactancia materna y la supervivencia, la salud y el bienestar de las mujeres, los niños y las naciones⁴.

WABA afirma que los objetivos de este año son:

- Informar a las personas sobre la importancia de proteger la LM.
- Anclar el apoyo a la LM como una responsabilidad vital de salud pública.
- Interactuar con individuos y organizaciones para un mayor impacto.
- Impulsar la acción en la protección de la LM para mejorar la salud pública.

ESTUDIOS PREVIOS

Los trabajos realizados recientemente han demostrado que la educación y el apoyo de los pares pueden mejorar las prácticas de lactancia materna. Abdulahi M y cols. diseñaron un ensayo aleatorio por grupos para

evaluar la eficacia de una intervención de educación y apoyo a la lactancia materna. Sus resultados mostraron un significativo incremento en la iniciación temprana de la lactancia en el grupo de intervención respecto del grupo control del 25.9% (IC95%: 14.5-37.3%; $p=0.001$). Más aún, obtuvieron resultados similares con la práctica de la lactancia materna exclusiva observando un incremento del 14.6% (IC95%: 3.77-25.5%; $p=0.010$). Por otra parte, los autores encontraron una menor prevalencia de infecciones respiratorias (ES: -6.90%; IC95%: -13.3 a -0.61%; $p=0.033$) en el grupo de intervención⁵.

Otro estudio publicado en la revista Latino-Americana de Enfermagem, realizado en la Universidades Estadual de Campinas, busca evaluar el efecto de una intervención educativa sobre lactancia materna en el asesoramiento de mujeres púerperas, a través de un ensayo clínico controlado y aleatorizado con 104 púerperas (grupo de intervención = 52 y grupo de control = 52) de un hospital privado, cuya intervención educativa se basó en la teoría pragmática y en el uso de la tecnología blanda-dura llamada “Kit educativo sobre lactancia materna” (KELM). Las púerperas fueron monitoreadas hasta 60 días después del nacimiento del bebé. Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado, la prueba exacta de Fischer, la ecuación de estimación generalizada y un nivel de significancia del 5% (valor $p<0.05$). Esta intervención realizada por Erdnaxela Fernandes y cols. demostraron que las mujeres púerperas del grupo de intervención presentaron menos dificultades para amamantar y un mayor porcentaje de lactancia (14.6%) materna exclusiva en cualquier momento observado en comparación con

el grupo de control. Por lo tanto, se concluyó que la intervención educativa basada en metodologías activas y recursos instructivos estimulantes fue eficaz para desarrollar un mayor dominio práctico por parte de las púerperas en la adopción de la práctica y el hábito de la lactancia materna exclusiva⁶⁻¹⁰.

En base a estos contenidos se diseña un algoritmo que permita unificar los criterios de intervención y apunta a mejorar la práctica habitual de la lactancia materna en las madres que se encuentran internadas en esta maternidad.

ANÁLISIS DE LA APLICABILIDAD

Esta herramienta (**Figura 1**) será una guía que permita a los profesionales intervenir para proteger la lactancia materna. Al ser la leche humana la mejor elección para la alimentación del recién nacido desde el nacimiento, a efectos del inicio precoz de la lactancia materna se realizará la valoración del APGAR para la adaptación al medio extrauterino; el APGAR de 7 o más permite a los profesionales colocar al neonato al pecho materno para el contacto oportuno piel a piel (COPAP), esperar como mínimo 3 minutos para el corte de cordón, se recomienda realizar el secado (no de las manos) y cubrirlo para evitar la pérdida de calor del neonato. Por último, luego de la rutina de recepción, se inicia con la lactancia materna dentro de la primera hora de vida.

Durante la internación conjunta se trabajará para la continuidad de lactancia materna exclusiva. Para ello se realizará una valoración materna, del neonato, también del acople y posición para la lactancia materna. Con asistencia de la puericultora se brindará mayor asistencia a la díada que presente dificultad para la lactancia materna.

La valoración de las dificultades del niño o la madre permitirá disponer, mediante un algoritmo, la intervención correspondiente; es una guía que orienta a todos los profesionales que asesoren y asistan a la madre en la alimentación de su hijo, con la leche materna como mejor elección. Dentro de las dificultades maternas se encuentra la forma de los pezones. Si bien el agarre del bebé es del complejo areola-pezones, en algunas madres el uso de pezoneras puede ser beneficioso; la puericultora evaluará cada caso particular y su uso. Por otra parte, la presencia de dolor podría obedecer a un agarre y acople inadecuado con el cual los pezones de la madre se laceran e incluso, de no ser corregida esta situación, provoca grandes grietas que son dolorosas y sangran. En este caso el Ministerio de Salud recomienda poner en práctica el método ALA (A: airear los pezones; L: lubricar los pezones con el propio calostro; A: agua para lavar la zona). También se valorará si el dolor es provocado por la congestión mamaria propia de la lactogénesis II (bajada de la leche), en cuyo caso se explicará la importancia de masajes y calor previo a las tomas, y por último, al finalizar el drenaje, colocar frío para desinflamar las mamas. Los profesionales evaluarán la posibilidad de que la madre tenga hipogalactia y, si así fuera, se controlará el peso del recién nacido y se explicará la importancia de la libre demanda y las señales de hambre del neonato.

Las dificultades del recién nacido también se clasificaron en la *actitud para la alimentación* (las primeras 24 horas son normales, pero es importante el estímulo y ofrecimiento cada 2 o 3 horas aproximadamente), y la *anatomía bucal* (se observará si hay presencia de frenillo lingual y/o fisura/paladar hendido, en estos casos es necesaria la intervención de los profesionales para la alimentación).

BIBLIOGRAFIA

1. Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS). Los bebés y las madres del mundo sufren los efectos de la falta de inversión en la lactancia materna. Sitio web: https://www.paho.org/per/index.php?option=com_content&view=article&id=3850:los-bebes-y-las-madres-del-mundo-sufren-los-efectos-de-la-falta-de-inversion-en-la-lactancia-materna&Itemid=900; (consultado el 13/10/2022).
2. Organización Mundial de la Salud (2011). La Lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses es lo mejor para todos los niños. Sitio web: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2011/breastfeeding_20110115/es/; (consultado el 13/10/2022).
3. Willumsen J. (2013). Puesta en práctica de la iniciativa «Hospitales amigos del niño». Sitio web: https://www.who.int/elena/bbc/implementation_bfhi/es/; (consultado el 11/11/2022).
4. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Campaña de la Semana Mundial de la Lactancia Materna 2021. Sitio Web: <https://www.paho.org/es/campanas/campana-semana-mundial-lactancia-materna-2021>; (consultado el 12/12/2022).
5. Abdulahi M, Fretheim A, Argaw A, Magnus JH. Breastfeeding Education and Support to Improve Early Initiation and Exclusive Breastfeeding Practices and Infant Growth: A Cluster Randomized Controlled Trial from a Rural Ethiopian Setting. *Nutrients* 2021; 13(4):1204.
6. Souza EFDC, Pina-Oliveira AA, Shimo AKK. Effect of a breastfeeding educational intervention: a randomized controlled trial. *Rev Lat Am Enfermagem* 2020;28:e3335.
7. Manual de Lactancia Materna. De la teoría a la práctica. Asociación española de pediatría (AEP). Editorial médica Panamericana, 2008, Buenos Aires, Argentina.
8. Flidel-Rimon O, Shinwell ES. Breastfeeding twins and high multiples. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2006;91(5):F377-80.
9. González C. Un regalo para toda la vida. Guía de la lactancia materna. 2006. Editorial Waldhuter, Temas de Hoy, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
10. La Liga de la Leche Internacional. El arte femenino de amamantar: Asociación liga de la leche Colombia, Editorial Grijalbo, Colombia.

Tratamiento con burosumab en osteomalacia oncogénica: a propósito de un caso

Burosumab for the treatment of tumour-induced osteomalacia: a clinical case report

Natalia O. Elías¹, Pablo Dezanzo², María Belén Zanchetta³, Pablo Young⁴, Glenda Ernst⁴, Noelia Rella¹, Marina Curriá¹

RESUMEN

La osteomalacia inducida por tumor es un síndrome paraneoplásico muy poco frecuente. Se debe a la sobreproducción del factor de crecimiento de fibroblástico 23 (FGF-23), con efectos profundos en la morbilidad del paciente. Los síntomas son inespecíficos, el hallazgo bioquímico más frecuente es la hipofosfatemia. Los tumores mesenquimales fosfátúricos son la causa subyacente más frecuente. Se han descrito hasta la fecha menos de 1000 casos. La cirugía es el tratamiento de elección; varios tratamientos médicos ahora están disponibles en caso de incapacidad para localizar el tumor o en caso de resección incompleta. Presentamos un caso secundario a hemangiopericitoma que presentó recaída luego de la cirugía inicial por lo que recibió tratamiento con burosumab.

Palabras clave: osteomalacia, hemangiopericitoma, hipofosfatemia, burosumab.

ABSTRACT

Tumour-induced osteomalacia is a very rare paraneoplastic syndrome. It is due to overproduction of fibroblast growth factor 23 (FGF-23), with profound effects on patient morbidity. The symptoms are non-specific, the most frequent biochemical finding is hypophosphatemia. Phosphaturic mesenchymal tumours are the most common underlying cause. Fewer than 1000 cases have been described to date. Surgery is the treatment of choice; various medical treatments are now available in case of inability to locate the tumour or in case of incomplete resection. We present a case secondary to hemangiopericytoma that relapsed after the initial surgery, for which he received treatment with burosumab.

Keywords: osteomalacia, hemangiopericytoma, hypophosphatemia, burosumab.

Fronteras en Medicina 2023;18(1):42-47. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/202301/0042-0047>

INTRODUCCIÓN

La osteomalacia inducida por tumor (OIT), también conocida como osteomalacia oncogénica (OO), es un síndrome paraneoplásico muy poco frecuente y se debe a la sobreproducción del factor de crecimiento de fibroblástico 23 (FGF-23), con efectos profundos en la morbilidad del paciente¹⁻⁹. Aunque McCrance describió el primer caso en 1947, Prader y cols. fueron los primeros en reconocer la asociación causal del síndrome en 1959^{10,11}. Es una enfermedad subdiagnosticada, cuya clave es la sospecha para su

manejo oportuno. Los síntomas son inespecíficos, por lo cual es difícil llegar al diagnóstico. Las características bioquímicas de la OIT están representadas por hipofosfatemia, niveles elevados o inapropiadamente normales de FGF-23 y 1.25-dihidroxitamina D [1.25(OH)2D] circulante normal baja a baja. Los tumores mesenquimales fosfátúricos son la causa subyacente más frecuente. Se han descrito hasta la fecha menos de 1000 casos en la literatura¹²⁻¹⁵. Ahora hay evidencia de que los genes de fusión FN1-FGFR1 y FN1-FGF1 están presentes en aproximadamente la mitad de los tumores que causan este síndrome. Los tumores que causan este cuadro son pequeños y crecen lentamente. Pueden ocurrir en cualquier parte de la economía de la cabeza a los pies con una prevalencia similar en los tejidos blandos y los huesos. La tomografía con emisión de positrones (PET/CT) con Ga68-DOTANOC tiene la mejor sensibilidad para su localización. La cirugía es el tratamiento de elección; varios tratamientos médicos ahora están disponibles en caso de incapacidad para localizar el tumor o en caso de resección incompleta como por ejemplo el burosumab un anti-FGF-23. Presentamos un caso secundario a hemangiopericitoma que presentó recaída luego de la cirugía inicial, por lo que recibió tratamiento con burosumab.

1. Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición. Hospital Británico
2. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Británico
3. Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas. Hospital Británico
4. Departamento de Docencia e Investigación. Hospital Británico

Correspondencia: Natalia O. Elías, Hospital Británico, Perdriel 74, CI 280AEB CABA, Argentina. Fax (54-11) 43096400. nataliaelias24@yahoo.com.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 21/12/2022 | Aceptado: 11/02/2023

Tabla 1. Laboratorio al ingreso.

Calcemia	Fosfatemia	Magneemia	PTH	FAL	25 OH vit. D	Fosfatúria
9,1 mg/dl (8.5-10.5)	1.1 mg/dl (2.5-4.5)	2.5 mg/dl (1.9-2.5)	61 pg/ml (12-72)	368 UI/l (40-100)	8.4 ng/ml (14-39)	1871 mg/24 hs (350-1000)

Tabla 2. Laboratorio a los dos años.

Calcemia	Fosfatemia	Ca i	PTH	FGF23	25 OH vit. D	Fosfatúria
10.9 mg/dl (8.5-10.5)	2,4 mg/dl (2.5-4.5)	5.7 mg/dl (4.2-.5.1)	266 pg/ml (12-72)	2709 UI/l (0-134)	44 ng/ml (14-39)	847 mg/24 hs (350-1000).

Tabla 3. Laboratorio posterior a la aplicación de burosumab.

Calcemia	Fosfatemia	FAL	PTH	FGF23	25 OH vit. D	Fosfatúria
10.4 mg/dl (8.5-10.5)	1.9 mg/dl (2.5-4.5)	308 (VN100)	249 pg/ml (12-72)	2709 UI/l (0-134)	32ng/ml (14-39)	893 mg/24 hs (350-1000)

CASO CLÍNICO

Mujer de 52 años, con antecedentes de fatiga, debilidad, dolor óseo severo de 3 años de evolución en cadera derecha, con dificultad para caminar y postración. Presentó como antecedentes personales hipertiroidismo por adenoma folicular tiroideo, por lo que se realizó hemitiroidectomía izquierda. No refirió antecedentes de hipofosfatemia familiar.

La analítica de ingreso se muestra en la **Tabla 1**. Intercurió con hipofosfatemia crítica e hiperfosfatúria, por lo que recibió aporte parenteral de fósforo. Posteriormente, se indicó fósforo vía oral y calcitriol. Se solicitaron radiografías de tórax, pelvis y ambas rodillas, las cuales mostraron intensa osteopenia y fracturas de ambos platillos tibiales y escápula derecha. El centellograma óseo (**Figura 1**) reveló un incremento en la captación lineal en omoplato izquierdo, en forma irregular en acetábulo derecho, articulaciones condrocostales, ambos platillos tibiales y en el sacro, todos hallazgos compatibles con osteopatía metabólica.

En la resonancia nuclear magnética (RMN) y la tomografía computarizada (TC) se observó una lesión expansiva que compromete el hueso ilíaco derecho (**Figuras 2 y 3**), por lo que se realizó una embolización, curetaje y biopsia, que fue compatible con un hemangiopericitoma (tumor mesenquimático fosfatúrico). Luego del procedimiento, normalizó la fosfatemia, mejoró clínicamente, aumentó la densidad mineral ósea (DMO), dejando de requerir suplemento de fosfato durante 1 año.

A los 3 años volvió a la consulta refiriendo dolores óseos en piernas y costillas. Se constató hiperparatiroidismo, nuevamente hipofosfatemia, osteomalacia y una nueva fractura femoral izquierda que consolidó con suplemento de fosfato y calcitriol vía oral. El tumor fue evidenciable nuevamente en RNM coincidiendo con aumento de la captación en el centellograma con octreotide.

Se embolizó el tumor, sin respuesta, y la paciente se negó a reoperarse por lo que continuó con tratamiento médico.

Los análisis a los 2 años se ven en la **Tabla 2**. Con nueva imagen captante en glándula paratiroidea inferior izquierda se derivó a cirugía de cabeza y cuello. El diagnóstico anatomopatológico fue compatible con hiperplasia paratiroidea. Se realizó un nuevo centellograma con octreotide que mostró un aumento de la captación en el área ilíaca. El Xtreme CT de la región distal del radio y tibia reveló una alteración en la arquitectura de la zona trabecular y cortical (**Figura 4**).

Nuevamente rechazó la cirugía debido a los posibles riesgos, por lo que se indicó tratamiento con anticuerpos anti-FGF-23 a una dosis de 0.4 mg/kg (30 mg). El laboratorio posterior a la aplicación del anticuerpo anti-FGF-23 (burosumab) reveló en los valores que se ven en la **Tabla 3**.

La dosis de burosumab se incrementó a 0.8 mg/kg, con buena tolerancia y normalización de la fosfatemia sin nuevas fracturas.

Posteriormente, la paciente aceptó el tratamiento quirúrgico. Le realizaron hemipelvectomía derecha y la anatomía patológica (**Figura 5**) reveló un aspecto heterogéneo con zonas blanquecinas duras de aspecto escleroso, áreas parduscas y otras amarillentas. La resección incluyó el extremo proximal de fémur derecho que midió 4 x 3.5 x 3.5 cm. Los cortes histológicos mostraron compromiso óseo por tumor de células ahusadas relativamente uniformes, células con citoplasma vacuolado claro, ocasionales células gigantes tipo osteoclasto y rica vascularización representada por estructuras ectásicas con focos de hemorragia antigua. Hay trabéculas óseas neoformadas y signos de remodelación. La actividad mitótica es muy baja en las secciones analizadas (menos de 1 en 50 campos de alto poder). Márgenes quirúrgicos libres de lesión.

Persistió con hipofosfatemia posquirúrgicas, con fósforo 1.8 y valores de FGF-23 elevados: ELISA 8802.43 pg/ml (NR 0-134). Por ello se solicitó TC de tórax con contraste, que no mostró enfermedad, y un PET/CT Ga68-DOTANOC que evidenció recidiva local de su enfermedad de base con captación de distribución heterogénea SUV máx 8.3, imágenes ganglionares derechas de arquitectura conservada, la de mayor tamaño



Figura 1. Centellograma óseo.

de 13 mm, SUV máximo 3.0, y la de mayor avidez que mide 10 mm tiene un SUV máximo de 3.7.

Se indicó nuevo tratamiento con burosumab 50 mg con muy buena tolerancia, con una fosfatemia de 5,2 mg/dl a los 8 días. La paciente logra incorporarse y levantarse de la cama, mejora el dolor y la fuerza. Se indicó descender dosis de burosumab a 40 mg, fosfatemia a los 8 días de 4.4 mg/dl.

Se realizó nuevo PET/CT Ga68-DOTANOC que reflejó persistencia de la alteración morfológica pelviana derecha (hueso ilíaco, alerón sacro) con prótesis de cadera y elementos de fijación, observándose un aumento de la captación a nivel de la ceja acetabular posterior, SUV máx. 18.2 (previo 7.6), no visualizándose el foco adyacente al pubis. Actualmente se agregan nuevo foco hipercaptante adyacente al sector de articulación sacroilíaca, SUV máx. 7.6, y compromiso hipercaptante a nivel de ceja acetabular posterior derecha en relación a su enfermedad de base. Por su comportamiento molecular, la captación descrita a nivel sacroilíaco derecho se interpretó de naturaleza inflamatoria.

Actualmente se encuentra en plan de tratamiento radiante con intensidad moderada con el fin de reducir la lesión acetabular posterior derecha, preservando los órganos locorreionales y disminuyendo la toxicidad.

DISCUSIÓN

A pesar de su baja incidencia, el progreso en el conocimiento de su patogénesis ha contribuido de manera importante al entendimiento de la homeostasis del fósforo corporal y a comprender mejor la amplia gama de trastornos hipofosfatémicos¹⁻¹⁵.

Aunque la mayoría de pacientes con OIT son adultos mayores, el síndrome puede manifestarse a cualquier edad. La edad promedio al momento del diagnóstico es la sexta década de la vida con un rango entre 7 y 74 años. La duración promedio de los síntomas antes del diagnóstico oscila entre 2.5 meses y 19 años, con un promedio de 2.5 años. Usualmente se presenta con síntomas inespecíficos de larga evolución que incluyen dolor osteomuscular generalizado, debilidad muscular, fatiga y menos frecuentemente fracturas patológicas de

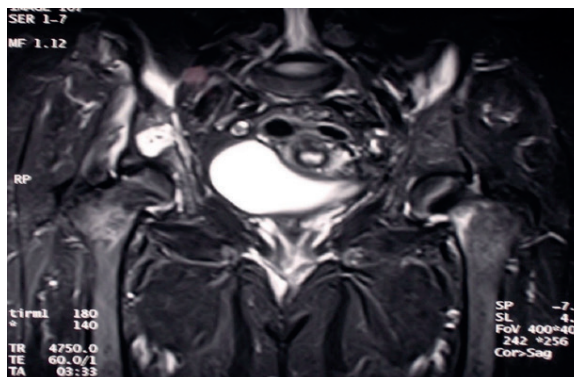


Figura 2. Resonancia nuclear magnética.

huesos largos. En la mayoría de los casos el tumor subyacente no ha producido manifestaciones clínicas al momento de inicio de los síntomas. Los niños usualmente presentan rasgos clásicos de raquitismo como alteraciones en la marcha, retardo en el crecimiento y deformidades esqueléticas¹⁻⁹.

Las alteraciones bioquímicas del trastorno incluyen bajas concentraciones de fósforo, fosfaturia secundaria a una reducción de la reabsorción tubular proximal de fosfato y unos bajos o inapropiados niveles normales de 1.25-dihidroxitamina D, que deberían encontrarse altos como respuesta fisiológica compensadora a la hipofosfatemia. La PTH se encuentra elevada tan solo en un pequeño porcentaje de pacientes y la fosfatasa alcalina típicamente se encuentra aumentada. No es infrecuente observar otras alteraciones en la reabsorción tubular como glucosuria y aminociduria¹⁰⁻¹⁵.

El diagnóstico de la enfermedad es a menudo un reto dada la baja especificidad de las manifestaciones clínicas y requiere una cuidadosa evaluación con estudios de laboratorio e imágenes radiológicas. El rastreo metabólico debe incluir fósforo sérico en ayunas, calcemia, fosfatasa alcalina, PTH, creatinina e idealmente niveles de 1.25-dihidroxitamina D. Además, deben evaluarse concentraciones en orina de fósforo, calcio, creatinina, glucosa y aminoácidos. Como la principal característica de la enfermedad es la alteración en la reabsorción de fosfato, el cociente reabsorción tubular máxima de fosfato/tasa de filtración glomerular (TmP/GFR) debe ser calculado¹¹.

Las alteraciones radiográficas incluyen osteopenia generalizada, pseudofracturas, así como discos epifisarios ensanchados en niños. En algunos casos, para confirmar el diagnóstico histológico, una biopsia de la cresta iliaca con tetraciclina doblemente marcada es obtenida para realizar estudios histomorfométricos de hueso. La detección y localización del tumor desencadenante de OIT es obligatoria ya que la resección quirúrgica completa es curativa. Sin embargo, los tumores mesenquimales que la causan son generalmente pequeños, de crecimiento lento y se encuentran en sitios anatómicos poco frecuentes, por lo que las imágenes tradicionales usualmente no son de utilidad. La localización de

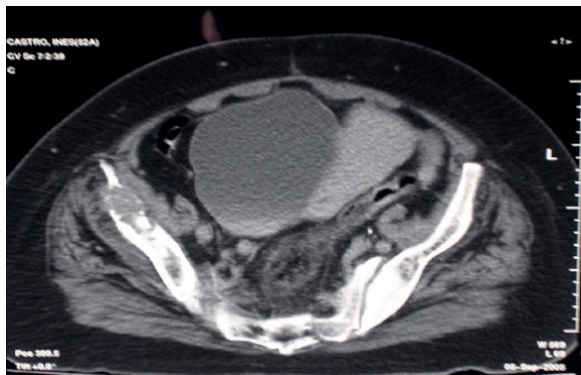


Figura 3. Tomografía axial computarizada.

este tipo de tumores debe realizarse, entonces, con técnicas que utilicen marcadores con afinidad por los receptores tumorales. La gammagrafía con octreótido-indio111 tiene mayor especificidad, se utiliza porque muchos de estos tumores expresan receptores para somatostatina. Debe incluir todo el cuerpo, de cráneo a pies completo, ya que a veces se excluyen porciones distales de cabeza y miembros inferiores donde se localizan muchos de estos tumores; asimismo, se ha descrito que la RNM corporal total y el PET/TC con flúor 18 (F18) unido a fluorodesoxiglucosa (FDG) son imágenes sensibles en el diagnóstico del tumor y deben ser utilizadas principalmente en región craneofacial y extremidades dada la mayor prevalencia de tumores mesenquimales en dichas localizaciones. El FDG-PET/CT es un método de alta sensibilidad, aunque con baja especificidad, sobre todo en pacientes que tienen muchas áreas de pseudofracturas o fracturas en curación, activas, o zonas líticas. En los últimos años se han incorporado el PET/CT Ga68-DOTANOC o el muestreo venoso de FGF-23 en zonas donde los estudios funcionales sugieren lesiones sospechosas. Siempre se realiza la confirmación anatómica con RNM o TC¹²⁻¹⁵.

Los genes que promueven la expresión de FGF-23 se encuentran aumentados en OIT. El efecto de inhibir el transporte de fósforo a través del epitelio tubular renal proximal ha sido demostrado *in vitro*, y la reducción del fósforo sérico y el incremento en la fracción excretada de fósforo han sido demostrados en ratones. Niveles de FGF-23 se han detectado tanto en pacientes con OIT como en pacientes con displasia fibrosa e hipofosfemia ligada al cromosoma X; asimismo se han encontrado en insuficiencia renal y se correlacionan positivamente con la concentración de fosfato y creatinina sérica. Su valor diagnóstico en OIT se ha confirmado al encontrarse disminución en los niveles séricos con la resección del tumor. Se han comparado distintos métodos para evaluar la concentración sérica de FGF-23 en OIT. La mayor sensibilidad se encontró con la técnica de inmunoensayo de kinos, la cual detectó niveles de FGF-23 en el 86% de pacientes con OIT. Los pacientes cuyo tumor ha sido localizado tienen mayor probabilidad de presentar elevación sérica de FGF-23, lo

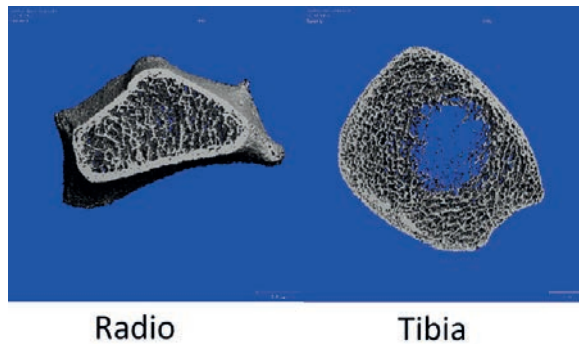


Figura 4. Xtreme CT de la región distal del radio y de la tibia.

cual podría obedecer a un incremento en la producción de FGF-23 proporcional al tamaño del tumor. En los casos en los cuales se ha localizado el tumor, la técnica de kinos tiene una sensibilidad del 100%. El hecho de que algunos pacientes no tengan elevado el FGF-23 podría indicar que existen limitaciones en los métodos disponibles para evaluar sus niveles séricos. Además, en algunos casos, el cuadro clínico puede no ser causado por aumento en FGF-23 y algunos tumores podrían expresar otras sustancias responsables de la osteomalacia y la excreción de fosfatos. Se han propuesto la sobreexpresión de una fosfoglicoproteína de la matriz extracelular denominada sFRP4 (grupo de las fosfatonas y actúa al inhibir la vía Wnt), el factor de crecimiento fibroblástico 7 (FGF-7) y la fosfoglicoproteína de matriz extracelular (MEPE)¹³⁻¹⁵.

Como se ha dicho, los tumores descritos han sido de origen mesenquimal en la mayoría de los casos. Sin embargo, la presencia de zonas de Looser en radiografías de pacientes terminales con carcinomas derivados del tejido endo- y ectodérmico indica que la enfermedad puede ser secundaria a un amplio espectro de tumores. Esta conclusión la confirman los casos publicados en la literatura de casos secundarios a carcinoma (Ca) de mama, Ca de próstata, Ca renal de células claras, mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica. Específicamente, en relación con el cáncer de mama se ha publicado en la literatura la ocurrencia de osteomalacia en pacientes con displasia fibrosa ósea, neurofibromatosis y el síndrome de nevus sebáceo lineal, que podría asimismo ser considerado como inducido por tumor, a pesar de que una relación de causalidad sea difícil de comprobar al tratarse de patologías de difícil tratamiento quirúrgico, dado el compromiso extenso de la superficie corporal.

Los tumores mesenquimales asociados con OIT son angioma esclerosante, angiofibroma benigno, hemanjiopericitoma como en nuestro caso, condrosarcoma, tumor mesenquimal primitivo, tumor de partes blandas similar a condroma y el tumor de células gigantes óseo. En la mayoría de los casos son pequeños, indolentes y difíciles de localizar. Aunque se han encontrado en diferentes regiones anatómicas incluyendo nasofarin-

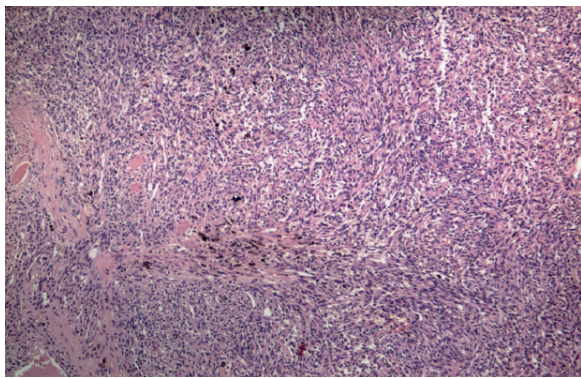


Figura 5. Histología: tumor mesenquimático fosfatúrico. Proliferación fusocelular de bajo grado con vasos ramificantes (“en asta de ciervo”) y depósitos de hemosiderina (H&E 250X).

ge, senos paranasales y la ingle, su localización más frecuente son las extremidades, sobre todo miembros inferiores y el esqueleto apendicular.

El tratamiento definitivo de la enfermedad es la resección quirúrgica del tumor. Esto produce rápidamente corrección de las alteraciones bioquímicas (5-10 días después de la cirugía) características y remineralización ósea. Sin embargo, incluso después de llegar al diagnóstico de OIT, en algunas ocasiones el tumor no se logra identificar o es imposible de reseccionar, por lo cual se hace necesario el manejo médico de la entidad. La extirpación tumoral con un margen amplio y el seguimiento son imprescindibles¹⁰⁻¹⁵.

Las publicaciones recientes en nuestro país destacan las principales características de estos tumores: la demora diagnóstica, la difícil localización y la curación tras su extirpación²⁻⁹. La mayoría de los casos publicados han aparecido en los últimos 10 años, lo que señala que la entidad probablemente haya sido subdiagnosticada anteriormente y que difundir criterios uniformes para su reconocimiento favorecería su diagnóstico.

A pesar de que la forma oncogénica es una causa infrecuente de osteomalacia, considerando la curación del cuadro tras la resección del tumor, importa tenerla presente y realizar un análisis completo del metabolismo fosfatúrico ante la mínima sospecha de enfermedad metabólica ósea y/o la presencia de dolor óseo, debilidad muscular con dificultad de la deambulación y fracturas múltiples. Son también importantes una búsqueda consciente y escalonada del tumor, su extirpación amplia y el seguimiento.

El tratamiento actual de OIT incluye el reemplazo del fósforo para equiparar las pérdidas renales y la admi-

nistración de calcitriol para compensar la insuficiente producción renal de 1,25(OH)₂D y elevar la reabsorción gastrointestinal y tubular de fósforo. Usualmente las dosis utilizadas son 2 g/día de fósforo y 1-3 µg de calcitriol. En algunos casos la administración única de calcitriol puede mejorar las anomalías bioquímicas de la OIT y curar la osteomalacia. Los objetivos terapéuticos son mejorar los síntomas, mantener los niveles séricos de fósforo en ayunas en un rango normal bajo, normalizar la fosfatasa alcalina y controlar el hiperparatiroidismo secundario sin inducir hipercalcemia o hipercalciuria.

Es necesario monitorizar las posibles complicaciones de las altas dosis de calcitriol y fósforo, como hipercalcemia, nefrocalcinosis y nefrolitiasis. Asimismo se debe monitorizar la función paratiroidea y los niveles de fósforo (solo o en combinación con vitamina D) ya que esta puede estimular la función paratiroidea y eventualmente producir autonomía (hiperparatiroidismo terciario). Se recomienda monitorizar la eficacia y seguridad del tratamiento con calcio urinario y sérico, fosfatosérico, función renal y PTH cada tres meses.

Se ha sugerido también la terapia con octreotide como tratamiento alternativo para OIT, debido a que algunos de los tumores, como se mencionó previamente, presentan receptores de somatostatina y su uso se fundamenta en la inhibición de la secreción hormonal y la regulación del metabolismo del fósforo. La terapia con octreotide normaliza el perfil bioquímico y mejora la sintomatología producida por OIT.

Recientemente ha aparecido el burosumab como alternativa en pacientes con resección incompleta de la neoplasia. Administrado mediante una inyección subcutánea, este novedoso tratamiento es un anticuerpo monoclonal recombinante totalmente humano que se une a FGF-23 e inhibe su actividad, restaurando la homeostasis del fosfato. Su eficacia y su seguridad se han demostrado en dos ensayos clínicos de fase II publicados^{16,17}.

En el caso de nuestra paciente, un tumor grande, pélvico que recidivó tras la cirugía y se utilizó burosumab, se operó y persistió a pesar de la hemipelvectomía por lo que recibió nuevamente este tratamiento para mantener la fosfatemia dentro de los parámetros normales, evitar nuevas fracturas, además de mejorar la fuerza muscular.

Remarcamos la importancia de la sospecha diagnóstica, para su diagnóstico temprano y disminución de la morbilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chong W, Molinolo A, Chen C, Collins M. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer* 2011;18:53-77.
2. Serafini E, Pisarevsky A, Plumet Garrido J, Zamora R, Petrucci E. Osteomalacia inducida por tumor: hemangiopericitoma rinoinasal. *Medicina (B Aires)* 2013;73:39-42.
3. Jerkovich F, Moncet D, Babini S, Zoppi JA, Gracioli F, Oliveri B. Osteomalacia oncogénica: presentación de dos casos. *Medicina (B Aires)* 2015;75:37-40.
4. Alonso G, Varsavsky M. Osteomalacia in a Young adult. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2016;8:82-6.

5. Florenzano P. Tumor-Induced Osteomalacia. *Calcified Tissue International* 2020;69:1-6.
6. Schejter S, Babini S. Osteomalacia Hipofosfatémica a propósito de un caso. En: <https://hpc.org.ar/wp-content/uploads/234-v5p22.pdf>, (consultado el 20/09/2022).
7. Alonso G, Varsavsky M. Osteomalacia tumoral: un síndrome paraneoplásico emergente. *Endo Nutri* 2016;63:181-6.
8. Jerkovich F, Nuñez S, Mocarbel Y, et al. Burden of Disease in Patients With Tumor-Induced Osteomalacia. *J BMR Plus* 2020;5(2):e10436.
9. Zanchetta MB, Jerkovich F, Nuñez S, et al. Impaired bone microarchitecture and strength in patients with tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res* 2021;36(8):1502-9.
10. McCance RA. Osteomalacia with Looser's nodes due to a raised resistance to vitamin D acquired about the age of 15 years. *Q J Med* 1947;16:33-46.
11. Prader V, Illig R, Vehliger E, Stalder G. Rachitis, infolge, knochen tumors. *Helv Paediatr Acta* 1959;14:554-65.
12. Minisola S, Fukumoto S, Xia W, et al. Tumor-induced Osteomalacia: A Comprehensive Review. *Endocr Rev* 2023;44(2):323-53.
13. Bosman A, Palermo A, Vanderhulst J, et al. Tumor-Induced Osteomalacia: A Systematic Clinical Review of 895 Cases. *Calcif Tissue Int* 2022;111(4):367-79.
14. Michigami T. Advances in understanding of phosphate homeostasis and related disorders. *Endocr J* 2022;69(8):881-96.
15. Minisola S, Barlassina A, Vincent SA, Wood S, Williams A. A literature review to understand the burden of disease in people living with tumour-induced osteomalacia. *Osteoporos Int* 2022;33(9):1845-57.
16. Imanishi Y, Ito N, Rhee Y, et al. Interim Analysis of a Phase 2 Open-Label Trial Assessing Burosumab Efficacy and Safety in Patients with Tumor-Induced Osteomalacia. *J Bone Miner Res* 2021;36(2):262-70.
17. Jan de Beur S, Miller PD, Weber TJ, et al. Burosumab for the Treatment of Tumor-Induced Osteomalacia. *J Bone Miner Res* 2021;36:627-35.

Los Curie, la familia Nobel que cambió la ciencia

The Curies, the Nobel family that changed science

Marina Siboldi¹, Gastón Murias², Pablo Young^{3,4,5}

RESUMEN

Marie Curie, gran científica polaca, fue la primera mujer en recibir un premio Nobel y la primera persona en la historia en recibir dos premios Nobel (Física en el año 1903 y Química en el año 1911). Presentaremos la vida personal y científica, así como el legado que dejó a la humanidad: sus primeros años viviendo en una Polonia ocupada por el Imperio Ruso, su lucha como mujer para ingresar a una universidad, su matrimonio con Pierre Curie (también ganador del Nobel en 1903), los descubrimientos en el campo de la radiactividad, el aislamiento del polonio y el radio, su ayuda en la Primera Guerra Mundial y sus grandes aportes en el campo de la medicina con la radioterapia. Tuvieron dos hijas Irene y Eve. Irene heredó su pasión por la ciencia y trabajó con su madre en el Instituto de Radio. Junto a su marido Frederic Joliot descubrieron la radiactividad artificial, por lo que en 1935 recibieron el premio Nobel de Química. Reproducimos aquí la histórica fotografía de Irene y sus dos padres, todos fueron ganadores de un Nobel y Marie de dos.

Palabras clave: física, química, Curie, radiactividad, polonio, radio, Nobel, radioterapia.

ABSTRACT

Marie Curie, a great Polish scientist, was the first woman to receive a Nobel Prize and the first person in history to receive two Nobel Prizes (physics in 1903 and chemistry in 1911). We will present her personal and scientific life, as well as the legacy she left to humanity: her early years living in a Poland occupied by the Russian Empire, her struggle as a woman to enter a university, her marriage to Pierre Curie (also a Nobel in 1903), the discoveries in the field of radioactivity, the isolation of polonium and radium, his help in the First World War and his great contributions in the field of medicine with radiotherapy. They had two daughters Irene and Eve. Irene inherited her passion for science and worked with her mother at the Radio Institute and together with her husband Frederic Joliot discovered artificial radioactivity for which in 1935 they received the Nobel Prize in Chemistry. We reproduce here the historic photograph of Irene and her two parents, all of whom were Nobel winners and Marie of two.

Keywords: physics, chemistry, Curie, radioactivity, polonium, radium, Nobel, radiotherapy.

Fronteras en Medicina 2023;18(1):48-56. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/202301/0048-0056>

*Dejemos de temer a aquello
que se ha aprendido a entender
Marie Curie (1867-1934)*

PERSPECTIVA HISTÓRICA Y SUS PRIMEROS AÑOS

María Salomea Sklodowska, más conocida como Marie Curie (**Figura 1**), nació el 7 de noviembre de 1867 en Varsovia, Polonia. Hija de Wladyslaw Sklodowska y Bronislaw Boguska, fue la más pequeña de cinco hermanos. Su padre fue profesor de física y matemáticas y

director de una escuela para hombres, mientras que su madre fue maestra en una escuela para mujeres hasta el nacimiento de María¹.

La familia Sklodowska creció en una Polonia ocupada por las fuerzas del Imperio Ruso. La “Polonia Rusa” fue un Estado creado en el Congreso de Viena de 1815 luego de la caída de Napoleón Bonaparte en Waterloo. Se integró al Imperio Ruso hasta 1915, cuando en la Primera Guerra Mundial quedó en manos de Alemania. Polonia recuperó la soberanía en noviembre de 1918². Durante este período se anuló el Parlamento polaco, se disolvió el ejército del país, se prohibieron las clases de historia y literatura polaca en los colegios, y se establecieron límites en el uso del idioma. Este período no fue nada fácil para la familia Sklodowska. En noviembre de 1930 su abuelo fue capturado por fuerzas rusas y obligado a caminar descalzo hasta una prisión³. Las clases de ciencia de su padre fueron canceladas luego del levantamiento polaco de enero de 1963, cuando las autoridades rusas prohibieron las clases de física y química dictadas por profesores polacos. A causa de su patriotismo, su familia resignó propiedades y dinero, su padre quedó desempleado por dictar clases en polaco de manera secreta y sus supervisores rusos se encargaron de asignarle trabajos muy mal remunerados. Atravesaron muchos problemas económicos y para tener más ingresos llegaron a tener un dormitorio para estudiantes en su

1. Alumno de Medicina de la Pontificia Universidad Católica Argentina
2. Servicio de Terapia Intensiva, Hospital Británico de Buenos Aires
3. Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico de Buenos Aires
4. Departamento de Docencia y Educación, Hospital Británico de Buenos Aires
5. Profesor Titular de Historia de la Medicina de la Pontificia Universidad Católica Argentina

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

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 16/02/2023 | Aceptado: 25/02/2023



Figura 1. Marie (1891) al momento de iniciar sus estudios en París¹⁴.

apartamento familiar. Para poder rentar más dormitorios, María dormía en el sillón del comedor y se levantaba todos los días a las seis de la mañana para preparar el desayuno^{4,5}.

Cuando ella tenía 4 años su madre se enfermó de tuberculosis. La tuberculosis hasta el momento no tenía cura, ya que el tratamiento de la enfermedad no aparecería hasta entrado el siglo XX⁶. En el año 1944, Seldman y Hinshaw, de la Clínica Mayo, trataron por primera vez una tuberculosis aguda en una mujer de 24 años con un extracto del hongo *Streptomyces griseum* –la estreptomomicina– y asistieron al milagro de su curación⁶. Por miedo al contagio, el contacto de María con su madre fue casi inexistente. Siguiendo el consejo de dos médicos, Wladyslaw decidió mandar a su esposa lejos, ya que la teoría en ese momento era que la tuberculosis podía curarse con una extensa estadía en sitios con clima templado y montañas, descansando y bebiendo aguas con propiedades curativas³.

En enero de 1874 uno de los estudiantes que vivía en el hogar de los Sklodowska contagió a Sofía y Bonya, hermanas mayores de María, con tífus. El tífus comprende un conjunto de enfermedades infectocontagiosas producidas por bacterias del género *Rickettsia* y transmitidas por artrópodos, especialmente en ambientes ha-



Figura 2. Pierre y Marie (1895) emprenden su viaje de luna de miel⁴.

cinados. Sin tratamiento suele ser mortal. La primera vacuna efectiva contra el tífus fue creada por el polaco Rudolf Weigl (1883-1957) en el período entre ambas guerras mundiales. El tratamiento eficaz son los antibióticos, cuyo descubrimiento fue debido a Alexander Fleming en el año 1928⁷.

Sus hermanas pasaron días en cama con pirogenemia, mientras su madre, ya de regreso, yacía en la habitación contigua tosiendo día y noche. Dos semanas más tarde Bonya mejoró, mientras que Sofía con tan sólo 14 años falleció.

En 1878, la madre falleció por tuberculosis a los 42 años. Con tan sólo 11 años, había perdido a su madre y hermana mayor en manos de enfermedades infecciosas poco conocidas hasta el momento. Estas pérdidas le produjeron un dolor que la acompañó el resto de su vida, en lo que ella llamó “episodios de fatiga, cansancio y nerviosismo”; pero que hoy en día se le diagnosticaría como episodios depresivos mayores recurrentes³.

SUS ESTUDIOS

María y sus hermanas de pequeñas iban a una escuela privada donde su madre era directora. Al cumplir seis años, sus padres decidieron transferirlas a una escuela más cercana. María ingresó en el tercer grado, al estar mucho más adelantada que el resto de los niños de su edad.

Esta escuela estaba monitoreada por las autoridades rusas, pero su directora polaca Madame Jadwiga Sikorska daba clases de historia y literatura en polaco de manera oculta³. El sistema estaba rigurosamente controlado de manera que, al aparecer un inspector ruso por la escuela, los niños rápidamente cambiaban los libros polacos por bibliografía rusa. Ella hablaba perfectamente el idioma ruso y era la mejor alumna de la clase y la elegida para contestar las preguntas que el inspector realizaba durante sus visitas inesperadas.



Figura 3. Pierre y Marie con su hija mayor Irene (1902). En: <https://www.elmundo.es/ciencia/2014/05/01/5361513322601d6b128b4583.html>; (consultado el 26/10/2022).

Al finalizar el año escolar en 1879, se trasladó a otra escuela en Varsovia, controlada también por el gobierno ruso. Se graduó como primera de su clase y con medalla de oro a los 15 años. Luego de terminar la escuela, pasó un año en el campo de familiares de su padre debido a problemas relacionados con su inestabilidad emocional³.

A los 16 años volvió a Varsovia. Su padre se había mudado a un lugar más pequeño y su hermano Josef estaba estudiando medicina en la Universidad de Varsovia, que en aquel momento prohibía el ingreso a mujeres⁸. Recién la Universidad comenzó a admitir mujeres en el año 1915, cuando la capital polaca pasó a manos de los alemanes.

A los 18 años, Bonya ocupó el rol de la mujer de la casa, pero en realidad anhelaba ser médica como su hermano. María comenzó a interesarse por los intelectuales de la época. El positivismo francés de Augusto Comte (1798-1857), corriente filosófica que afirmó que el único conocimiento auténtico es el conocimiento científico, llegó a Polonia con representantes como Boleslaw Prus (1847-1912), periodista y escritor polaco que debatía temas como el capitalismo, los derechos de la mujer y la independencia nacional⁹. Los positivistas polacos, cuyo objetivo fue una educación fundada en su propia cultura, crearon una academia clandestina para estudios superiores donde eran bienvenidas las mujeres. Esta academia, que más tarde recibió el nombre de “Universidad Flotante” por la necesidad constante de cambiar su ubicación para escapar del control ruso, recibió a más de mil mujeres, entre ellas María y Bonya Sklodowska.

Las hermanas quisieron escapar de esta situación y poder estudiar con total libertad aquello que les apasionaba, pero no tenían el dinero necesario para costear una carrera universitaria en el exterior. Para ahorrar, daban clases particulares por medio rublo ruso la hora y María trabajaba como institutriz.



Figura 4. Placa fotográfica en los experimentos de Becquerel. En: <http://museovirtual.csic.es/coleccion/amaniell/radiactividad/radio3.htm>; (consultado el 26/10/2022).



Figura 5. Marie y su hija mayor Irene en el laboratorio. En: <https://sandraferravalero.wordpress.com/2016/05/26/tras-la-ciencia-materna-irene-joliot-curie-1897-1956/>; (consultado el 26/10/2022).

Al notar que los ahorros no eran suficientes, María y Bonya realizaron un “pacto de hermanas” para estudiar fuera del país. Bonya había ahorrado sólo lo suficiente para financiar un año de la carrera de medicina en la Universidad de la Sorbona en París, entonces María se ofreció a trabajar como institutriz los años que fuera necesario para ayudar a su hermana y luego esta podría devolverle el favor. Bonya, emocionada por el gesto de su hermana menor, fue a París a cumplir el sueño de estudiar medicina.

Sin perder el tiempo, una semana después María consiguió empleo como institutriz en una aldea en el centro de Polonia. Por las noches leía libros de física, sociología, anatomía y fisiología; y su padre le enviaba problemas matemáticos para resolver. María entabló



Figura 6. Marie Curie en el Congreso Solvay de 1927. En: https://www.researchgate.net/figure/Marie-Curie-en-la-conferencia-La-Solvay-1927_fig1_327283045; (consultado el 26/10/2022).

una amistad con una de las hijas de la familia, y juntas comenzaron un proyecto para enseñarles a escribir y leer en polaco a los niños de la aldea. María trabajó allí hasta que su padre le escribió contándole que había aceptado un puesto como director de un colegio en las afueras de Varsovia, y ya podía financiar los estudios de Bonya. María renunció a su trabajo como institutriz y Bonya se graduó de la Facultad de Medicina, siendo una de las tres mujeres graduadas en una clase de mil alumnos⁷.

Al regresar a Varsovia, María, bajo la tutela de su primo, realizó experimentos en el laboratorio de química del Museo de Industria y Agricultura. Durante este período descubrió su pasión y talento por los estudios experimentales.

En 1891, Bonya, casada con el médico polaco Kazimierz Dłuski (1855-1930), invitó a María a vivir con ellos en París. Así, cambiando su nombre por el francés Marie, a los 24 años la menor de las hermanas comenzó sus estudios en física y matemática en la Universidad de París (**Figura 1**). Si bien las universidades francesas aceptaban mujeres, eran muy pocas las que lograban ingresar ya que las escuelas para niñas en Francia no enseñaban física, biología, griego ni latín; todos temas necesarios para el examen de ingreso. En el año que ingresó Marie la Universidad tenía 9000 alumnos hombres y tan sólo 210 mujeres, en su mayoría extranjeras^{3,10-12}.

Marie al principio vivió con su hermana y marido, pero luego, por las distracciones de la convivencia y los largos viajes hacia la facultad, se mudó sola a un humilde ático en el barrio latino de París. Esta decisión, que suena común a los ojos de hoy, para la época fue excepcional ya que las mujeres jóvenes no solían abandonar su casa a menos que se casaran. Marie contó solo con lo suficiente para financiar sus estudios, por lo que pasaba noches heladas sin prender el calentador y su dieta era a base de pan, manteca y té^{1,10}.

En 1893 se licenció en física como mejor alumna, siendo una de las dos mujeres en finalizar una carrera en la Universidad de París en dicho ciclo. Un año más tarde, con ayuda de una beca, se licenció en matemáticas como segunda de su clase.

MARIE Y PIERRE

Luego de graduarse, en 1894 Marie inició su carrera científica en el laboratorio industrial del profesor Jonas Ferdinand Gabriel Lippmann (1845-1921), Premio Nobel de Física en 1908 por su método de reproducción de los colores en fotografía (basado en el fenómeno de la interferencia), donde investigó las propiedades magnéticas de distintos tipos de acero. Ese mismo año, un amigo polaco le presentó a quien se convertiría en el amor de su vida y gran compañero, el físico francés Pierre Curie (1859-1906).

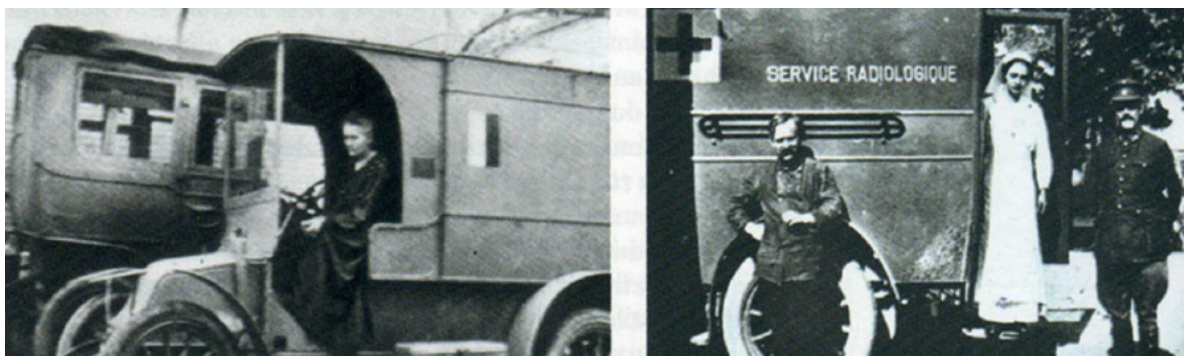


Figura 7. Marie Curie al volante de un “Petite Curie”. Su hija Irene vestida de enfermera en otro automóvil 21.

Pierre, apasionado por la ciencia, se graduó de la Sorbona con 18 años e inmediatamente se unió a dicha universidad como asistente de investigación en el laboratorio de física. Publicó varias investigaciones con su hermano Paul-Jacques Curie (1855-1941) y juntos descubrieron el fenómeno de la piezoelectricidad en el año 1880; este consiste en la génesis de electricidad de ciertos materiales (como el cuarzo) sujetos a un esfuerzo mecánico¹³.

Pierre y Marie se conocieron en una cena en la primavera de 1894 y entablaron una relación científica de inicio. Ya que él le enviaba copias de sus publicaciones que luego se convirtieron en cartas más personales y románticas. A los pocos meses de conocerse, Pierre ya estaba convencido y su propuesta de matrimonio fue la siguiente: *“¿Qué tan maravilloso sería pasar la vida el uno junto al otro? Hipnotizados por nuestros sueños: tu sueño patriótico, nuestro sueño humanista y nuestro sueño científico”*⁹. A ella le llevó alrededor de ocho meses tomar la decisión, ya que no quería renunciar a su vida científica ni a su deseo de volver a Polonia. Se casaron en julio de 1895 con una ceremonia muy sencilla y luego emprendieron su luna de miel recorriendo Francia en bicicleta (**Figura 2**).

Al regresar a París, la pareja se mudó a un modesto departamento de tres ambientes en la Rue de la Glacière. Sin perder el tiempo, comenzaron a trabajar en el laboratorio de Pierre en una investigación sobre magnetismo. En septiembre de 1897 nació su primera hija Irene. La fotografía que se observa en la **Figura 3** es histórica, ya que todos fueron ganadores de un Nobel y Marie de dos.

VIDA CIENTÍFICA

Poco tiempo después del nacimiento de su primera hija, Marie comenzó a trabajar en su tesis doctoral inspirada en los descubrimientos de Antoine Henri Becquerel (1852-1908) y Wilhelm Conrad Roentgen (1845-1923).

Este último, en diciembre de 1895, descubrió los rayos X, llamados así por su naturaleza desconocida. El físico alemán se encontraba en su laboratorio in-



Figura 8. Restos de Marie y Pierre Curie en la cripta del Panteón de París 21.

vestigando la descarga eléctrica a través de un tubo de rayos catódicos de Crookes cuando vio accidentalmente que cada vez que hacía una descarga eléctrica dentro del tubo, un papel pintado con una sustancia fluorescente (platinocianuro de bario) brillaba^{14,15}. El tubo de rayos catódicos de Crookes es un tubo de vidrio vacío donde el cátodo (extremo con carga negativa) emite un haz de electrones atraído por el ánodo (extremo con carga positiva), que tiene un orificio por el que deja pasar algunos electrones; y estos chocan con una pantalla cubierta con material fluorescente, emitiendo luz por excitación¹⁵. En su experimento, Roentgen observó que al aplicar tensión no solo se iluminaba la pantalla en el extremo del tubo, sino también todas sus paredes y debajo de la mesa sobre la cual se apoyaba el tubo. Como los rayos catódicos no se propagan por el aire atmosférico, el físico concluyó que se estaban produciendo otros rayos capaces de atravesar el papel e incluso la madera de la mesa. Estos eran los rayos X.

En su artículo “sobre una nueva clase de rayos” publicado en la revista de la Sociedad Física Médica de Würzburg, explicó que estos rayos pueden penetrar casi todo excepto los huesos. Realizó la primera radiografía de la historia en diciembre de 1895 sobre la mano de su esposa. Por su descubrimiento, Roentgen fue galardonado en 1901 con el primer premio Nobel de Física^{11,15}. Becquerel, físico francés, quedó fascinado con estos



Figura 9. Hospital de Oncología Marie Curie.

descubrimientos y comenzó a investigar si las sustancias fosforescentes podían producir rayos X. Ensayó con muchos materiales hasta que finalmente, en febrero de 1896, decidió usar sales de uranio. Tomó un cristal de pechblenda (mineral que contiene uranio) y lo colocó encima de una placa fotográfica envuelta en papel negro, situando monedas de plata debajo del cristal. Expuso todo esto al sol. Luego de varias horas, al desenvolver la placa se encontró con que alrededor de las siluetas de las monedas había manchas oscuras. Los días siguientes el clima estaba nublado entonces Henri guardó su experimento dentro de una caja. Luego de varios días y esperando que la mancha sea mucho más tenue o incluso inexistente, desenvolvió la placa, encontrándose con manchas oscuras mucho más intensas. Sorprendido, no podía atribuir esta propiedad a la fosforescencia, ya que no había sol, por lo que concluyó que las sales de uranio del cristal de pechblenda emitían algún tipo de radiación penetrante que velaba la placa fotográfica (Figura 4)¹⁵⁻¹⁷.

En ese momento, el descubrimiento de Becquerel no atrajo mucho la atención del mundo científico, que aún se encontraba encantado por los rayos X de Roentgen. De hecho, el mismo Becquerel pausó esta investigación y se dedicó a trabajar con los rayos X. Sin embargo, Marie Curie sintió interés por los experimentos del físico francés y en 1897 comenzó un trabajo de investigación cuyo objetivo fue estudiar la naturaleza de los rayos emitidos por las sales de uranio. Con este trabajo Marie buscó convertirse en la primera mujer en obtener un doctorado en ciencias en la Universidad de la Sorbona.

Se dedicó a estudiar la conductividad del aire bajo la influencia de la radiación emitida por el uranio y buscó la existencia de otros compuestos distintos del uranio que tuvieran estas propiedades. Lo primero que hizo fue investigar qué metales y aleaciones eran capaces de emitir los misteriosos rayos de Becquerel. Examinó varios metales, sales, óxidos y minerales cuantificando el rayo emitido con una balanza piezoeléctrica (a diferencia del físico francés, que utilizó el método de la película fotográfica). El experimento de Curie consistió en colocar el material a estudiar sobre una placa de metal y enfrentar está a otra placa

que actuaba como condensador. En el medio de ambas ponía un electrómetro y una balanza de cuarzo piezoeléctrico (elemento inventado por Pierre Curie y su hermano) para cuantificar la corriente eléctrica que pasaba por el aire entre las placas. Marie estudió dos minerales que contenían uranio: la pechblenda (óxido de uranio) y la calcolita (fosfato de cobre y de uranio), descubriendo que ambas producían mucha más radiación que el uranio solo. Así, llegó a la conclusión de que estos minerales debían contener algún elemento aún no conocido mucho más potente. También descubrió que el elemento torio tenía propiedades similares. A esta propiedad la llamó “radiactividad”^{1,16-20}.

Hoy en día, definimos la radiactividad como la emisión de partículas y energía con el fin de alcanzar la estabilidad. Un elemento inestable tiende a la estabilidad eliminando la energía que le sobra. El fenómeno de la radiactividad ocurre en los núcleos de ciertos elementos, inestables, que son capaces de transformarse espontáneamente en núcleos atómicos de otros elementos más estables¹⁶.

En abril de 1898 Marie publicó un artículo en la Academia de Ciencias titulado “*Rayons émis par les composés de l’uranium et du thorium*”. Los Curie no eran miembros de la Academia, entonces el artículo fue publicado por el profesor de Marie, Gabriel Lippmann. En dicho artículo se anunciaron hallazgos importantes: en primer lugar, la radiactividad es una propiedad atómica, no molecular, porque la actividad del uranio no depende de su estado químico y es proporcional a la cantidad de uranio en el compuesto estudiado. En segundo lugar, resaltó que un nuevo elemento podía ser descubierto demostrando que su radiactividad era distinta a la de todos los elementos conocidos^{11,18}.

Marie deseaba aislar el o los nuevos elementos que, sospechaba, estaban presentes en esos minerales. Para conseguirlo, le pidió ayuda a su marido Pierre, quien sabía manejar perfectamente la balanza de cuarzo piezoeléctrico y tenía amplios conocimientos en física. Luego de tres meses de arduo trabajo, los Curie lograron aislar un nuevo elemento químico del cristal de pechblenda: lo nombraron polonio en honor a la patria de Marie. El 18 de julio de 1898 presentaron el artículo titulado “*Sur une substance nouvelle radioactive, contenue dans la pechblende*”. Esta fue la primera vez que se usó el término “radiactivo” para describir un elemento^{11,19}.

Convencidos de que podía existir otro elemento radiactivo en la pechblenda, los Curie continuaron separando las sustancias del mineral con la ayuda del químico Gustave Bémont (1857-1932). Unos meses después, lograron aislar una segunda sustancia mucho más radiactiva que el polonio. Esta sustancia tenía propiedades químicas completamente únicas, su vida media llegaba a los 1600 años y presentaba una intensidad 3000 veces superior a la del uranio. Anunciaron el des-

cubrimiento el 26 de diciembre de 1898 nombrando a la nueva sustancia radio, por sus potentes propiedades radiactivas^{11,19-21}.

Los Curie habían logrado reconocer dos nuevos elementos radiactivos, pero aún les quedaba el largo trabajo de aislarlos en forma pura. El problema principal era la baja concentración de polonio y radio presentes en la pechblenda, por lo que debían trabajar con grandes cantidades del material.

Para poder trabajar de forma más segura se mudaron a otro laboratorio más grande. Allí, se encargaron de aislar, purificar y caracterizar el polonio y el radio. En el año 1902 lograron aislar cloruro de radio y definir la masa atómica del radio. Entre 1898 y 1902 publicaron más de 30 artículos científicos. Sin embargo, poco tiempo después comenzaron a mostrar signos de fatiga, debilidad, anemia y quemaduras crónicas; consecuencia de la exposición a altas concentraciones de radiactividad. Marie incluso sufrió un aborto espontáneo.

En junio de 1903, en la Facultad de Ciencias de la Universidad de la Sorbona, Marie Curie defendió su tesis doctoral “Investigación sobre las sustancias radiactivas”. Así, la científica se doctoró en ciencias físicas con un sobresaliente *cum laude*, convirtiéndose en la primera mujer en Europa en alcanzar dicho título en ciencias (en ese momento otra mujer, Elsa Neumann [1872-1902], estaba realizando su tesis en electroquímica en Alemania).

EL PRIMER PREMIO NOBEL

En noviembre de 1903 los Curie recibieron la medalla Davy por el descubrimiento de química más importante del año. Pierre viajó a Londres a recibir la distinción. Al mismo tiempo, “en reconocimiento por los extraordinarios servicios rendidos en sus investigaciones conjuntas sobre los fenómenos de radiación descubiertos por Henri Becquerel”, el matrimonio Curie recibió junto al físico francés el premio Nobel de Física de 1903. De esta manera, Marie Curie se convirtió en la primera mujer en la historia en recibir dicho galardón¹¹.

Cabe aclarar que inicialmente solo Pierre y Henri estaban nominados como candidatos, mientras los aportes de Marie en el descubrimiento de la radiactividad eran completamente ignorados. El científico Magnus Gustaf Mittag-Leffler (1846-1927), uno de los pocos que estimaba y animaba el trabajo de las mujeres en el campo de la ciencia, le informó a Pierre las intenciones de la Fundación. En consecuencia, Pierre envió la tesis de Marie a Suecia para que vean que la participación de su mujer era tan grande como la suya. Finalmente, el premio fue otorgado a los tres: una mitad a Becquerel y la otra mitad al matrimonio Curie.

El premio Nobel significó un impulso muy grande en la vida de los Curie. Con el dinero de este y otros premios el matrimonio pudo contratar a un asistente de labora-

torio, enviaron dinero para becas a estudiantes polacos que estudiaban en París y también ayudaron a Bonya, la hermana de Marie, quien estaba construyendo una clínica para tuberculosis en Polonia. Los Curie vivieron una vida modesta y desinteresada.

A pesar de sus grandes aportes, Marie no tuvo el mismo reconocimiento que su esposo. En 1904 Pierre fue nombrado catedrático de “física general y radiactividad” en la Universidad de la Sorbona y en 1905 pasó a ser miembro de la Academia Francesa. Los honores académicos de Marie se limitaron a que en 1904 fuera nombrada jefa de trabajos en el laboratorio de su marido en la Sorbona. A fines del 1905 el laboratorio de los Curie fue trasladado a un anexo de la Facultad de Ciencias.

Las investigaciones del matrimonio Curie abrieron un capítulo nuevo no solo en el mundo de la física y la química, sino también en el campo de la medicina. Los efectos biológicos del radio fueron observados en el año 1900 en Alemania por Friedrich Giesel (1852-1927) y Otto Walkhoff (1860-1934). Pierre se interesó enseguida y en 1901 publicó un artículo con Henri Becquerel sobre “La acción fisiológica de los rayos del radio”. Investigó la acción de los rayos radiactivos sobre su brazo, notando que la piel se enrojecía y luego evolucionaba a herida. Llamó a este fenómeno “curioterapia”. Hacia 1904 en el Instituto Pasteur en Francia se realizaron investigaciones acerca de los efectos del radio sobre tejidos orgánicos y en la Facultad de Medicina de París se dictaba un curso sobre “Las aplicaciones médicas del radio”. Era el comienzo de la radioterapia^{11,19}.

En diciembre de 1904 Marie dio a luz a su segunda hija, Eve, y recién en el verano de 1905 los Curie viajaron a Estocolmo a recibir el premio Nobel.

LA TRAGEDIA

Lamentablemente, la felicidad duró poco. En abril de 1906 cuando su segunda hija Eve tenía poco más de un año, Pierre sufrió un trágico accidente donde murió atropellado por un coche de caballos. Al enterarse, Marie cayó en una profunda depresión con la que debió convivir el resto de su vida. Pasaron meses antes de que volviera a trabajar en el laboratorio. La científica ocupó el puesto que había dejado su marido en la Universidad, convirtiéndose en la primera mujer en obtener una cátedra como profesora en dicha facultad. El primer día, todos sus alumnos y colegas estaban expectantes por saber cómo iba a comenzar la clase, pero Marie en vez de agradecer a la institución o presentarse, ingresó al aula de manera silenciosa y simplemente retomó la clase con las últimas palabras que había dicho su marido. Esta fue su forma de homenajearlo. Entre 1906 y 1934, la universidad admitió a 45 mujeres sin aplicar las anteriores restricciones de género^{11,11}.

Marie se encargó de la educación de sus hijas y las alentó a explotar sus talentos. Desde temprana edad su hija mayor Irene mostró interés por las ciencias y las matemáticas (**Figura 5**), mientras la menor, Eve, se destacó en lengua y música. Marie creía que los programas escolares para niñas eran incompletos ya que no enseñaban ciencias experimentales, matemática, idiomas ni actividad física; y por eso se encargó personalmente de educar a sus hijas.

AISLAMIENTO DEL RADIO Y SEGUNDO PREMIO NOBEL

A su vez, Marie retornó a su laboratorio para continuar con las investigaciones en radiactividad. Su próximo objetivo fue aislar radio puro, ya que en 1902 había logrado aislar cloruro de radio y determinar el peso atómico del radio, pero no había conseguido aún separar el elemento puro. Comenzó a trabajar con André-Louis Debierne (1874-1949), un antiguo estudiante de Pierre en la Escuela de Física y Química de París, quien tras la muerte de este se convirtió en el principal ayudante de Marie Curie. En el año 1910 Marie y André lograron obtener radio metálico puro. Con la actitud completamente desinteresada que la caracterizaba, Marie decidió no patentar el proceso de aislamiento de radio, dejándolo en manos de toda la comunidad científica ya que sostenía que “el radio es un elemento químico, propiedad de todos los seres humanos”^{18,21}.

En el año 1910 definió una unidad internacional de actividad radioactiva, el curie (Ci), en honor a su esposo. El curie representa 3.7×10^{10} desintegraciones nucleares por segundo. Esta unidad ha sido reemplazada por el becquerel (Bq), unidad del sistema internacional.

Por sus grandes logros, en 1911 Marie fue postulada para recibir un sillón en la Academia Francesa de Ciencias. Sin embargo, varios miembros de la Academia se opusieron a su postulación por ser mujer y no fue elegida. Recién en el año 1945 la Academia de Ciencias admitió a la primera mujer.

Afortunadamente, el resto de la comunidad científica no pudo ignorar los grandes logros conseguidos, y ese mismo año recibió el premio Nobel de Química de 1911 «en reconocimiento por sus servicios en el avance de la química por el descubrimiento de los elementos radio y polonio, el aislamiento del radio y el estudio de la naturaleza y compuestos de este elemento”^{11,21}. De esta manera, se convirtió en la primera persona en el mundo en recibir dos premios Nobel.

Ese mismo año asistió al Congreso Solvay, donde fue la única mujer en un grupo de científicos hombres que incluía a Niels Bohr (1885-1962), Max Karl Ernst Ludwig Planck (1858-1947) y Albert Einstein (1879-1955) (**Figura 6**). A partir de esa fecha, se la invitó a los siguientes congresos.

Más tarde, se convirtió en la primera mujer en ser miembro de la Academia Francesa de Medicina, en reconocimiento a su papel en el inicio de los tratamientos radiantes del cáncer.

En el año 1912, Marie fundó el Instituto de Radio de París (era el sueño de su marido Pierre). Este instituto tenía dos edificios: en uno de ellos estaba el equipo de investigación de Marie y en el otro un grupo de médicos, liderados por Claudius Regaud (1870-1940), que estudiaban el uso de la radiación en el diagnóstico y tratamiento del cáncer¹⁸.

PRIMERA GUERRA MUNDIAL

En el año 1914 estalló la Primera Guerra Mundial y Marie, con la ayuda de su hija Irene de 17 años, organizó una flota de unidades móviles con equipos de rayos X portátiles, llamadas “Petites Curies”, para que los médicos pudieran tratar a los soldados heridos de las tropas aliadas (**Figura 7**)^{1,21}. La científica manejaba los vehículos personalmente. Se estima que ayudaron a aproximadamente un millón de soldados. Durante este período, Marie se convirtió en la directora del Servicio de Radiología de la Cruz Roja francesa. También inventó tubos radiactivos de radón para esterilizar tejidos infectados y entrenó a técnicos y enfermeras para trabajar con los rayos X. Con este acontecimiento vemos que Marie no fue tan sólo una gran científica dentro del laboratorio, sino también una heroína para la humanidad.

En el año 1918, la economía de Francia estaba en ruinas y los fondos para la ciencia eran muy escasos, incluso para el Instituto de Radio que se había convertido en un centro mundial de química y física nuclear. Marie ocupaba su tiempo y energía recaudando dinero para investigación, ciencia y educación. Así conoció en una entrevista a la estadounidense Marie Mattingly Meloney (1878-1943), quien organizó una campaña en su país para juntar 100.000 dólares y comprarle a Marie 1 gramo de radio (recordemos que la científica no había patentado su descubrimiento, por eso fábricas alrededor del mundo producían y comercializaban el elemento). La campaña fue un éxito y en el año 1921 Marie viajó a Estados Unidos junto a sus hijas Irene y Eve, donde el presidente Warren Gamaliel Harding (1865-1923) le entregó el radio.

En 1925, viajó a Polonia con la intención de crear un Instituto de Radio en Varsovia. Para equipar el nuevo instituto viajó a EE.UU. por segunda vez en 1929, donde nuevamente recibió 1 gramo de radio. En mayo de 1932 el Instituto fue inaugurado y su directora fue Bronya, la hermana de Marie Curie^{1,21}.

LOS ÚLTIMOS DÍAS

Desafortunadamente, los 35 años de trabajo con elementos radioactivos terminaron afectando la salud de la científica. Fue operada cuatro veces de cataratas (probablemente inducidas por radiación), tuvo problemas respiratorios y anemia por lo que estuvo asténica la mayor parte del tiempo. Trabajó hasta el último año

de su vida en su laboratorio, rodeada de colegas y alumnos. Sin embargo, el cansancio empezó a acompañarse de temblores y fiebre que la obligaron a despedirse del Instituto de Radio una tarde de mayo de 1934.

El 4 de julio de 1934 falleció a la edad de 66 años en el sanatorio Sancellemoz. La causa de muerte fue atribuida a una “anemia aplásica febril”, pero hoy en día se cree que dicha anemia fue secundaria a una leucemia inducida por radiación. Su cuerpo fue sepultado en un ataúd forrado con plomo, encima del ataúd de Pierre Curie. Su hermana Bronya tiró sobre la fosa un puñado de tierra que trajo de Polonia. En el año 1995 el gobierno francés decidió homenajear el gran aporte de los Curie a la ciencia y los restos de Pierre y Marie fueron trasladados al Panteón de París. Así, Marie se convirtió en la primera mujer cuyos restos descansan en el Panteón de París por sus propios logros. Desde ese día, la inscripción del Panteón que dice “la patria, en reconocimiento a los grandes hombres” incluye a una mujer (**Figura 8**)¹.

El legado de Marie Curie no terminó allí. Su hija Irene heredó su pasión por la ciencia y trabajó con su madre en el Instituto de Radio. En el año 1934 junto a su marido Frederic Joliot (1900-1958) descubrió la radiactividad artificial, frente a los ojos de su ya debilitada pero orgullosa madre. En 1935, un año después de la muerte de Marie, ambos recibieron el Premio Nobel de Química. Eve Curie, hija menor de Marie, tuvo un gran talento para el arte y se destacó como escritora. Su primer libro

fue la biografía de su madre escrita en el año 1937 y titulado “*La vida heroica de Marie Curie*”⁵.

MÁS APORTES DE MARIE CURIE A LA MEDICINA

En el año 1920 Marie, junto a Claudius Regaud, creó la Fundación Curie, que al año siguiente fue reconocida como institución de interés público. Su objetivo era financiar investigaciones del Instituto de Radio y permitir que se ofrecieran terapias a pacientes. Tiempo después, en 1970, la Fundación y el Instituto se fusionaron en lo que hoy en día se conoce como el Instituto Curie, centro de referencia especializado en investigación y tratamiento del cáncer²¹. En todo el mundo se le ha hecho el mismo reconocimiento, nombrando instituciones como, por ejemplo, el Hospital de Oncología Marie Curie en CABA (**Figura 9**).

CONCLUSIÓN

La vida de Madame Curie fue la vida de una mujer que se dedicó a la ciencia, a la docencia, a la familia, a la patria y a la humanidad con absoluta vocación y generosidad. Fue una de las más grandes científicas de todos los tiempos, recordada por sus aportes a la ciencia, la excelencia de su trabajo y su lucha en un mundo lleno de adversidades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rockwell S. The life and legacy of Marie Curie. *Yale J Biol Med* 2003;76 (4-6):167-80.
2. Kamiński L, Korcuć M. Instituto de Memoria Nacional. Comisión para el Enjuiciamiento de Crímenes contra la Nación Polaca. Guía por la Historia de Polonia: 966-2016. Varsovia, 2016. En: <https://www.msz.gov.pl/resource/fd01ce7b-f80b-45d4-8e15-d57bce0c53fa>;CR; (consultado el 22/01/2020).
3. Goldsmith B. *Obsessive Genius: The Inner World of Marie Curie (Great Discoveries)*. W.W Norton & Company; 2011.
4. Dobrzynska MM. Maria Sklodowska-Curie, her life and work – the 150 anniversary of her birthday. *Rocz Panstw Zakl Hig* 2017;68(3):309-12.
5. Eva Curie. *La vida heroica de María Curie, descubridora del radio*. Editorial: S.L.U. Espasa Libros; 1986.
6. Paneque Ramos E, Rojas Rodríguez LY, Pérez Loyola M. La Tuberculosis a través de la Historia: un enemigo de la humanidad. *Rev Haban Cienc Méd* 2018;17(3):353-63.
7. García-Acosta J, Aguilar-García CR, Aguilar-Arce IE. Tifus. *Med Int Méx* 2017;33(3):35:1-362.
8. Página oficial de la Universidad de Varsovia. Extraído de <http://en.uw.edu.pl/about-university/history/>; (consultado el 22/01/2020).
9. Vitoria MA. Auguste Comte. *Philosophica: Enciclopedia filosófica online*. En: <http://www.philosophica.info/voces/comte/Comte.html>; (consultado el 22/01/2020).
10. Trombetta M. Madame Marie Skłodowska-Curie – brilliant scientist, humanitarian, humble hero: Poland’s gift to the World. *J Contemp Brachytherapy* 2014;6(3):297-9.
11. Sánchez Ron JM. Marie Curie, la Radiactividad y los Premios Nobel. *An Quím* 2011;107(1):84-93.
12. Martín G. Marie-Sklodowska Curie, pionera de la Física Médica y fuente de inspiración para mujeres científicas. *Rev Fis Med* 2017;18(1):35-40.
13. Departamento de electrónica de la Facultad Regional de Mendoza, Universidad Tecnológica Nacional. *Materiales piezoeléctricos y efecto piezoeléctrico*. En: <http://www1.frm.utn.edu.ar/tecnologiae/apuntes/piezolectricidad.pdf>; (consultado el 17/02/2021).
14. García PD, García BC. Marie Curie, una gran científica, una gran mujer. *Rev Chil Radiol* 2006;12(3):139-45.
15. Busch U. Wilhelm Conrad Roentgen. El descubrimiento de los rayos X y la creación de una nueva profesión médica. *Rev Argent Radiol* 2016;80(4):298-307.
16. Cromer HA. *Física para las Ciencias de la Vida*. Editorial Reverte Barcelona. 1996. 2da Ed. P.406-7.
17. La radiactividad. En: <https://thales.cica.es/rd/Recursos/rd99/ed99-0504-01/radiactividad.html>; (consultado el 26/10/2022).
18. Muñoz Páez A. Universidad Nacional Autónoma de México. Marie Skłodowska-Curie y la radioactividad. *Educ Quím* 2013;24(2):226.
19. Grammaticos PC. Pioneers of nuclear medicine, Madame Curie. *Hell J Nuclear Med* 2004;7(1):30-1.
20. Gabaldá J. Marie Curie, la madre de la física moderna. *Historia Nacional Geographic*. 2019. En: https://historia.nationalgeographic.com.es/a/marie-curie-madre-fisica-moderna_14453/4#slide-3; (consultado el 26/10/2022).
21. Gasinska A. The contribution of women to radiobiology: Marie Curie and beyond. *Rep Pract Oncol Radiother* 2016;21(3):250-8.

Fístula cistoyeyunal espontánea como complicación de pancreatitis aguda grave necrotizante. Reporte de un caso y revisión de literatura

Spontaneous cystojejunal fistula as a complication of severe necrotizing acute pancreatitis. Report of a case and literature review

Lautaro Mata¹, Mariana Toffolo Pasquini¹, Mariano Bregante¹, Mariano Villarroel², Adriana T. García³, María M. Vega³, Daniel Pirchi¹

RESUMEN

La pancreatitis aguda biliar es una de las patologías gastrointestinales más frecuentes a nivel mundial. Alrededor del 10-15% de los pacientes evolucionan con necrosis del parénquima pancreático y/o tejido graso extrapancreático. La evolución natural de la necrosis pancreática y peripancreática es variable. El diagnóstico de necrosis pancreática infectada requiere de alta sospecha clínica, y es importante debido a la necesidad de instaurar tratamiento antibiótico y probablemente una conducta activa. Mientras estas colecciones permanezcan estériles, el tratamiento es generalmente conservador. La necrosis infectada se asocia con una tasa de mortalidad de alrededor del 30% y por lo tanto tiene indicación de tratamiento. Presentaremos el caso de un paciente que desarrolló como complicación infrecuente, una fístula cistoyeyunal espontánea.

Palabras clave: pancreatitis, biliar, fístula.

ABSTRACT

Acute biliary pancreatitis is one of the most frequent gastrointestinal pathologies worldwide. About 10-15% of patients evolve with necrosis of the pancreatic parenchyma and/or extrapancreatic fatty tissue. The natural history of pancreatic and peripancreatic necrosis is variable. The diagnosis of infected pancreatic necrosis requires high clinical suspicion, and is important due to the need to establish antibiotic treatment and probably an active approach. As long as these collections remain sterile, treatment is generally conservative. Infected necrosis is associated with a mortality rate of around 30% and therefore has an indication for treatment. We will present the case of a patient who developed a spontaneous cystojejunal fistula as an infrequent complication.

Keywords: pancreatitis, biliary, fistula.

Fronteras en Medicina 2023;18(1):57-65. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/202301/0057-0065>

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda biliar (PAB) es una de las patologías gastrointestinales más frecuentes a nivel mundial que requiere internación y tratamiento multidisciplinario¹⁻³. Alrededor del 10-15% de los pacientes evolucionan con necrosis del parénquima pancreático y/o tejido graso extrapancreático²⁻⁵.

La necrosis pancreática se define como áreas focales o difusas de parénquima pancreático no viable, de tamaño superior a 3 cm o de más del 30% del páncreas en s³. La evolución natural de la necrosis pancreática y peripancreática es variable, ya que puede permanecer sólida o no, permanecer estéril o infectarse, persistir o desaparecer con el tiempo sin requerir algún tipo de intervención⁵.

El diagnóstico de necrosis pancreática infectada requiere de alta sospecha clínica, y es importante debido a la necesidad de instaurar tratamiento antibiótico y probablemente una conducta activa.

Mientras estas colecciones permanezcan estériles, el tratamiento es generalmente conservador. Sin embargo, en un tercio de los pacientes se produce infección de la necrosis. La necrosis infectada se asocia con una tasa de mortalidad de alrededor del 30% (rango 12-39%)¹⁻⁶ y por lo tanto tiene indicación de tratamiento.

Presentaremos el caso de un paciente con PAB que desarrolla como complicación infrecuente, una fístula cistoyeyunal espontánea.

1. Servicio de Cirugía General, Hospital Británico de Buenos Aires.
2. Servicio de Gastroenterología, Hospital Británico de Buenos Aires.
3. Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Hospital Británico de Buenos Aires.

Correspondencia: Lautaro Mata. Servicio de Cirugía General, Hospital Británico de Buenos Aires. Perdriel 74, C1280AEB CABA, Argentina. Tel.: +54 0297-154116947. lautimata12@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 13/12/2022 | Aceptado: 21/01/2023

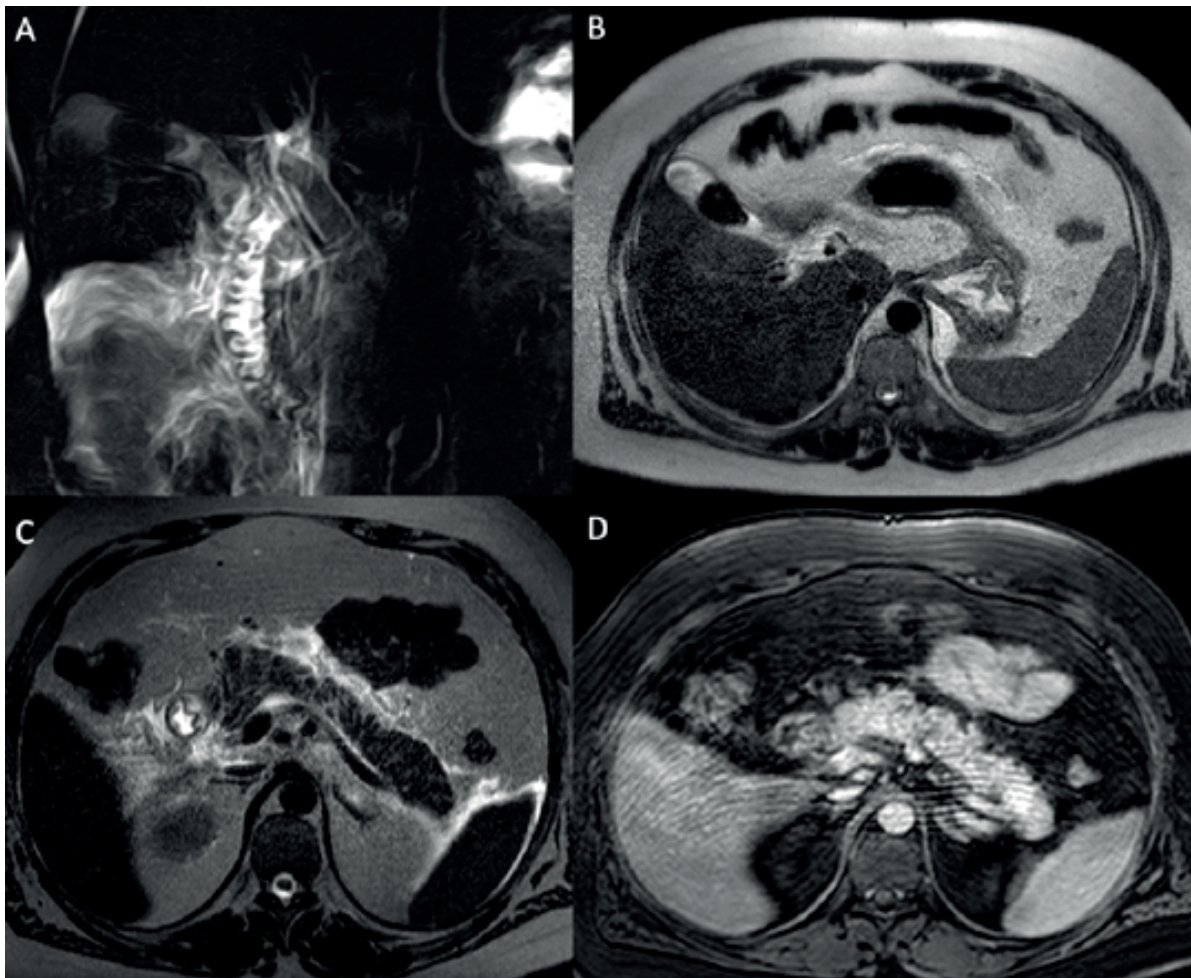


Figura 1. RMN y CRNM: A. CRMN donde se observa vía biliar fina, litiasis vesicular y barro biliar. B. Litiasis vesicular. C. Corte T2, Páncreas aumentado de tamaño a nivel del cuerpo y cola, de aspecto edematoso, asociado a alteración de los planos grasos adyacentes y a líquido libre peripancreático y en la raíz del mesenterio. D. Corte T2 con contraste endovenoso, donde se observa realce homogéneo del páncreas.

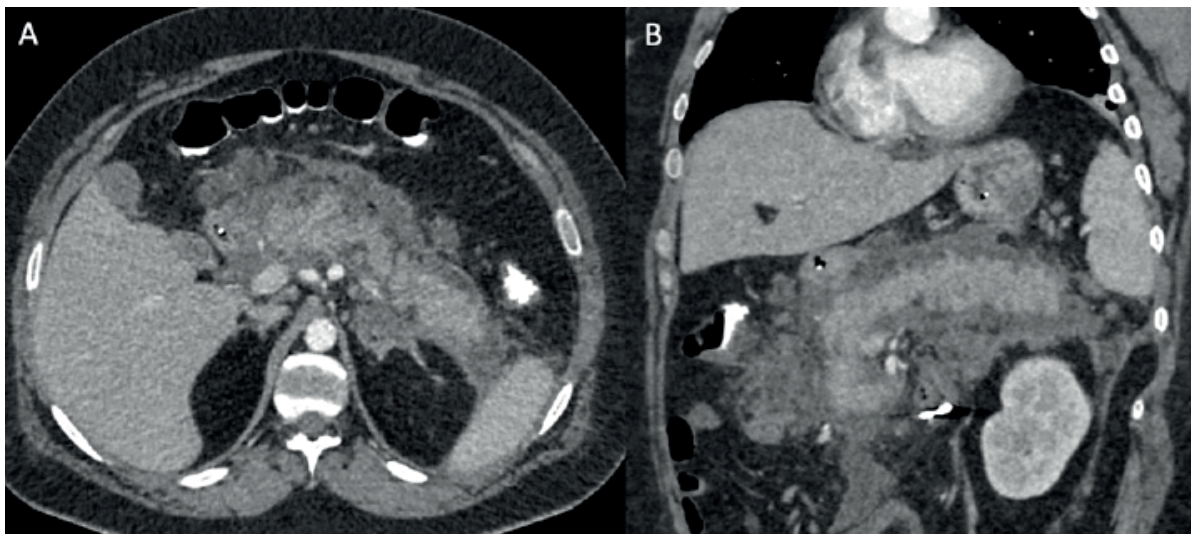


Figura 2. TAC: Se visualiza aumento del volumen pancreático con pérdida del patrón acinar y realce homogéneo tras la administración del contraste endovenoso. Se asocia a alteración de los planos grasos adyacentes y a líquido libre peripancreático que se proyecta a ambas fascias pararenales y la raíz del mesenterio. A. Corte axial. B. Corte coronal.

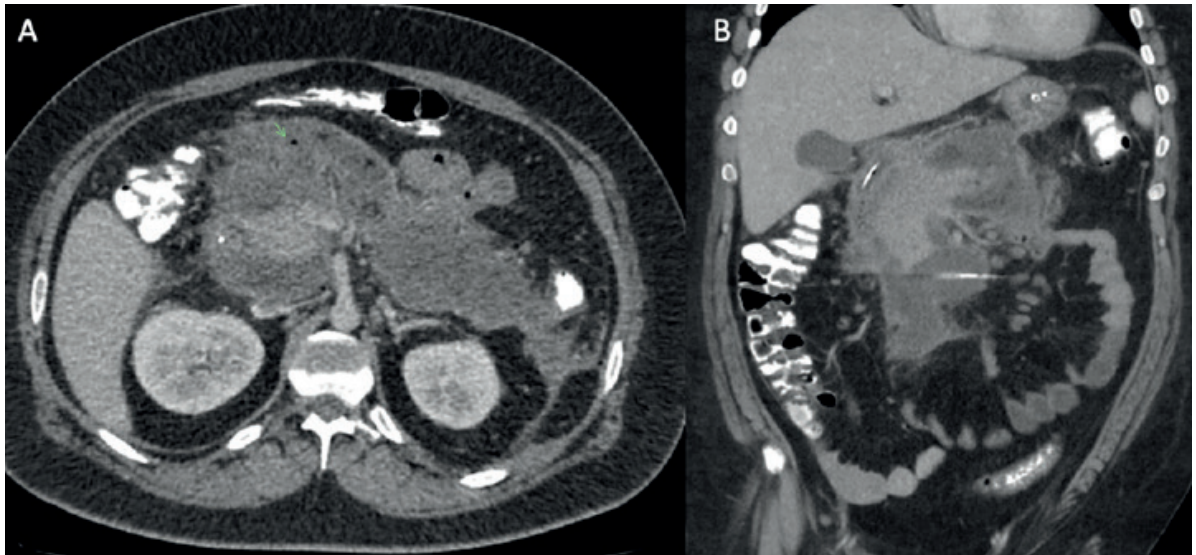


Figura 3. TAC: Se visualiza extensa colección mal definida multiloculada con burbujas aéreas internas que se extiende desde el nivel peripancreático en sentido caudal hacia la fascia pararenal anterior. Dicha colección está en contacto con el yeyuno, el cual presenta signos inflamatorios reactivos (flecha verde). A. Corte axial. B. Corte coronal.

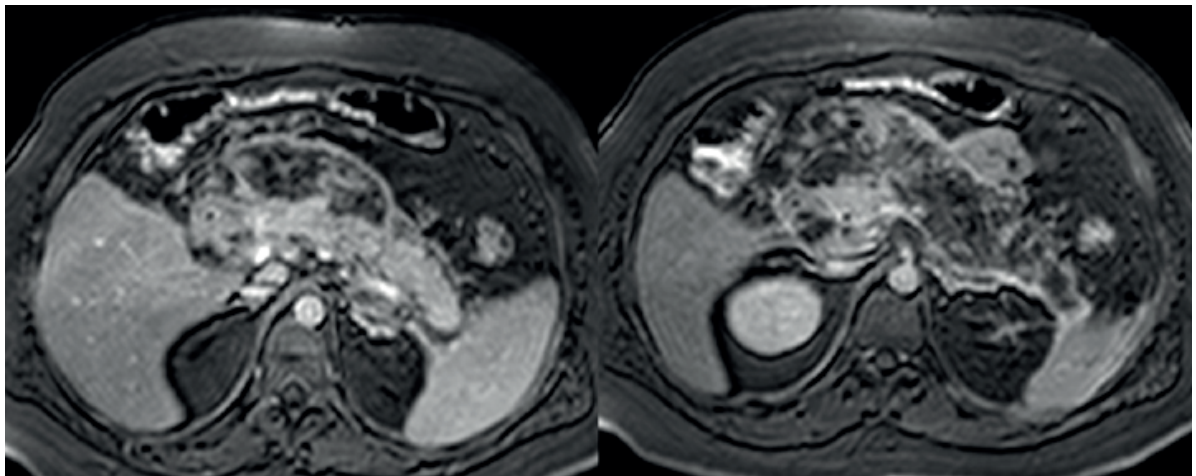


Figura 4. RMN: Extensa colección peripancreática heterogénea, de límites imprecisos, con intenso realce periférico tras la administración del contraste endovenoso. Dicha colección presenta áreas hiperintensas de manera espontánea en T1 atribuible a contenido hemático. En el plano axial mide aproximadamente 200 x 77 mm.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 31 años, con antecedentes de miastenia gravis con compromiso ocular y obesidad mórbida (IMC 41 kg/m²). Consultó en nuestro centro por un cuadro de 24 horas de evolución de dolor abdominal en epigastrio, de tipo continuo, de intensidad 9/10, sin irradiación, asociado a náuseas. Al examen físico presentó abdomen levemente distendido, blando, con molestias a la palpación en epigastrio e hipocondrio derecho. Se realizó un laboratorio que informa leucocitosis 13000 mm³, TGO 300U/l (5-34), TGP 275U/l (5-22), amilasa 2236 U/l (25-125) y lipasa 10364U/l (8-78); una radiografía de tórax sin particularidades y una ecografía de abdomen donde se observó una vesícula de paredes finas, con litos en su interior y vía biliar no dilatada.

Se interpretó el caso como pancreatitis aguda biliar y se decidió internación del paciente en UTI según criterios de escala de Glasgow modificada. Se solicitó una resonancia magnética (RMN) y colangiorresonancia (CRMN) con contraste endovenoso, donde se observó el páncreas aumentado de tamaño a nivel del cuerpo y cola, de aspecto edematoso (**Figura 1**).

El paciente evolucionó con íleo y SIRS (fiebre, taquicardia y leucocitosis) por lo que se realizaron hemocultivos que fueron negativos. Se colocó sonda nasogástrica a descarga. A los 10 días del inicio de la pancreatitis aguda (PA) se solicitó tomografía computarizada (TAC) de abdomen y pelvis (**Figura 2**) donde se observó aumento del volumen pancreático, con realce homogéneo tras la administración del contraste endovenoso. El paciente evolucionó favorablemente hasta el día 14 del inicio de la PA, que intercurrió con insuficiencia respiratoria tipo I y luego de descartar TEP se inicia ATB empírico (vancomicina/meropenem).

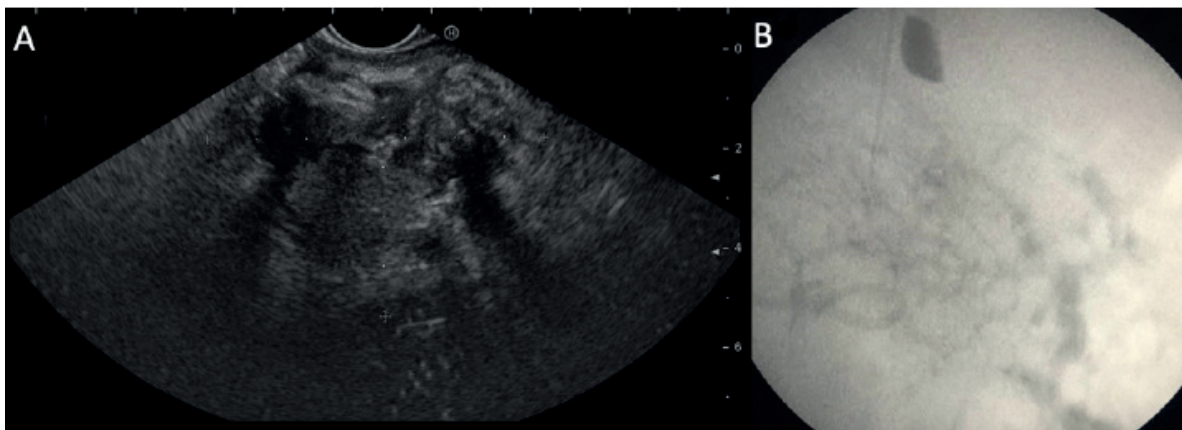


Figura 5. A. Ecoendoscopia: A nivel peripancreático se observa área de 68 x 50 mm, de ecogenicidad mixta con gran componente hiperecogénico compatible con necrosis. B. Radiografía intraoperatoria: Tras la inyección de contraste, no se logra delimitar la colección.

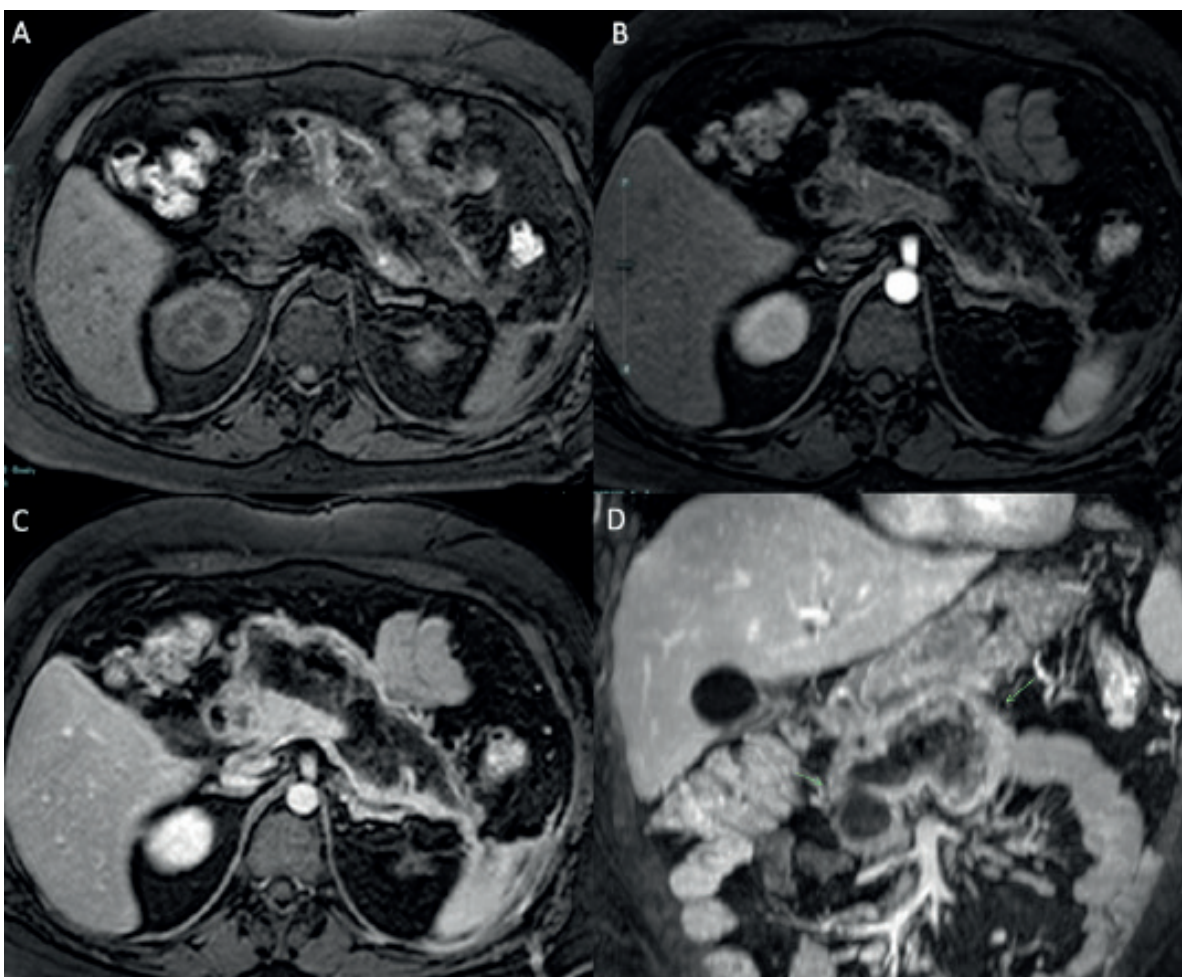


Figura 6. RMN. Disminución del tamaño de la colección peripancreática heterogénea mide actualmente 157 x 40 mm. Muestra además mejor definición de sus contornos. A. Corte axial T2 sin contraste. B. Corte axial T1 con contraste endovenoso. C. Corte axial T2 con contraste. D. Corte coronal T2 con contraste.

A los 27 días, intercurrió nuevamente con íleo y SIRS (fiebre, taquicardia y leucocitosis). Se realizó nueva TAC de abdomen y pelvis con doble contraste donde se observó extensa colección mal definida (**Figura 3**). Tras discutir el caso con el sector de endoscopia digestiva del servicio de Gastroenterología, se decide iniciar el tratamiento mediante abordaje percutáneo.

Se colocó drenaje percutáneo de 8.5 Fr según técnica de Seldinger, obteniendo 20 ml de material turbio que se envía a cultivo y se rescata *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*, por lo que inició ATB.

Se realizó nueva RMN (**Figura 4**) donde se observó extensa colección peripancreática heterogénea.

A los 35 días, el paciente evoluciona febril, con débito tur-

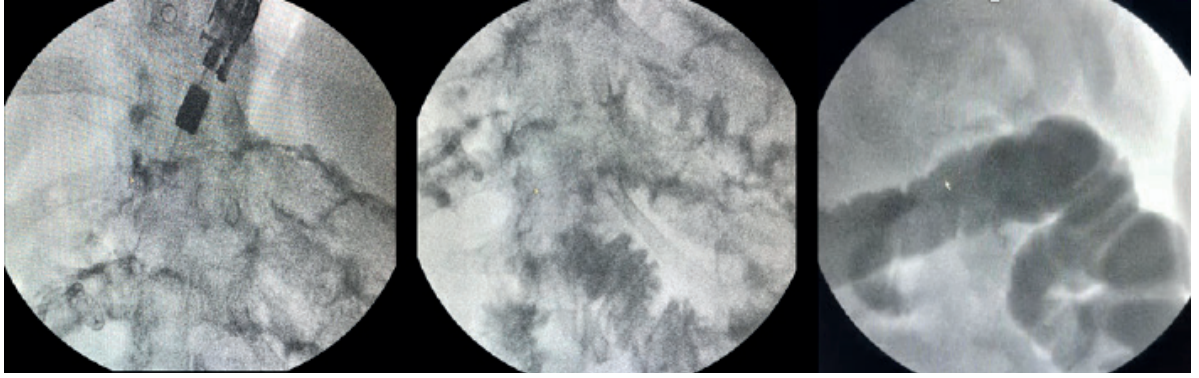


Figura 7. Segundo intento de drenaje ecoendoscópico. A) Punción aspiración ecoguiada con aguja 19 G e inyección de contraste. Nótese la presencia de la aguja en la colección (flecha amarilla). B) Colección de bordes mal definidos y parte del yeyuno que empieza a delimitarse con el contraste. C) Yeyuno con pasaje del contraste compatible con fistula cistoyeyunal.

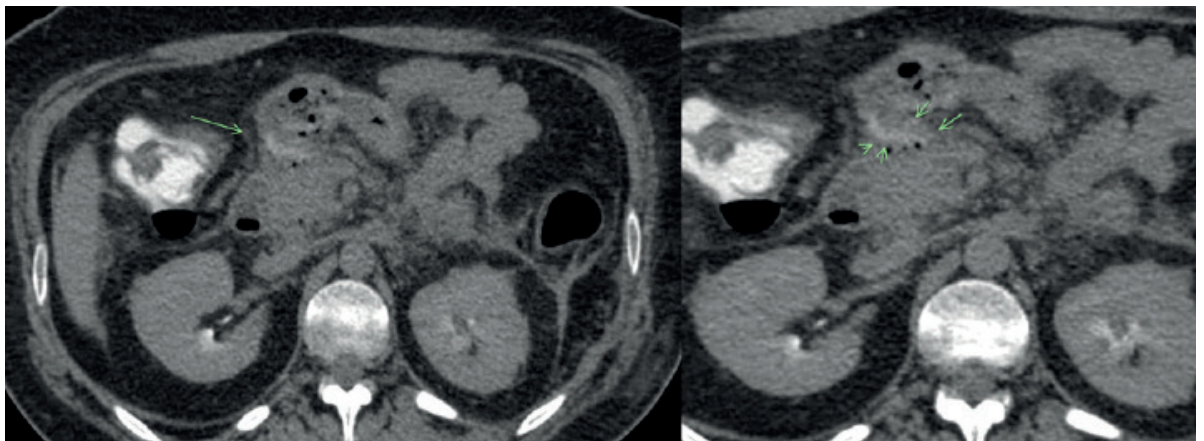


Figura 8. TAC. Mejoría de colección peripancreática. Flechas verdes: Fistula cistoyeyunal.

bio por drenaje multipropósito. Se decidió realizar drenaje endoscópico. Se realizó una evaluación por ecoendoscopia (**Figura 5**) observando un sector de necrosis pancreática sin pared definida. Se realizó punción aspiración ecoguiada con aguja 19 G sin recuperar líquido.

Por la buena evolución del paciente se mantuvo una conducta expectante.

A los 58 días, se realizó nueva RMN (**Figura 6**) donde se observó disminución del tamaño de la extensa colección peripancreática heterogénea con mejor definición de sus contornos.

Se decidió un nuevo intento de drenaje ecoendoscópico. En esta oportunidad se visualizó, mediante ultrasonido endoscópico (USE) adyacente al parénquima pancreático, una colección mal definida de bordes irregulares, hipoeoica y de contenido heterogéneo. Se realizó una nueva punción aspiración ecoguiada con aguja 19 G. Se inyectó contraste a través de la misma, observando que el mismo se dirige y comunica con el intestino delgado, hallazgos compatibles con fistula cistoyeyunal espontánea (**Figura 7**).

Se solicitó una nueva TAC de abdomen y pelvis (**Figura 8**) que reconoce el trayecto fistuloso confirmando el diagnóstico. Se realizó fistulografía a través del drenaje percutáneo, y posterior recambio de drenaje percutáneo multipropósito, aumentando el diámetro del mismo (10 Fr). Se tomó nueva muestra para

cultivo, donde se rescató una *E. coli* y *Enterobacter cloacae*, por lo que se rotó esquema ATB a imipenem.

A los 74 días, el paciente recibió el alta hospitalaria con internación domiciliaria para tratamiento ATB.

A los 4 meses del inicio de la PA se decidió realizar colecistectomía laparoscópica + colangiografía intraoperatoria y fistulografía (**Figura 9**) constatando la persistencia de la fistula cistoyeyunal.

El paciente evolucionó favorablemente y se le otorgó el egreso hospitalario a las 24 hs posoperatorias (PO). A la semana el paciente acudió a control donde se constató drenaje con escaso débito diario. Se cerró y se realizó control con TAC de abdomen y pelvis al mes de la cirugía (**Figura 10**) donde se observó leve reducción de tamaño de la colección líquida, heterogénea, adyacente al borde anterior del cuerpo pancreático. Mide 62,6 x 12,7 mm. Se retiró drenaje percutáneo y finalizó tratamiento ATB.

Se realizó control al mes desde la extracción del drenaje percutáneo con TAC de abdomen y pelvis (**Figura 11**) donde se observó reducción de tamaño la colección líquida heterogénea con burbujas aéreas en relación al borde anterior del páncreas y en íntimo contacto con un asa yeyunal. Mide 53,1 x 12,2 mm.

A los 6 meses postoperatorios, el paciente acudió a control por consultorio y no presentó nuevas interurrencias, con buena tolerancia a dieta vía oral y sin dolor abdominal.

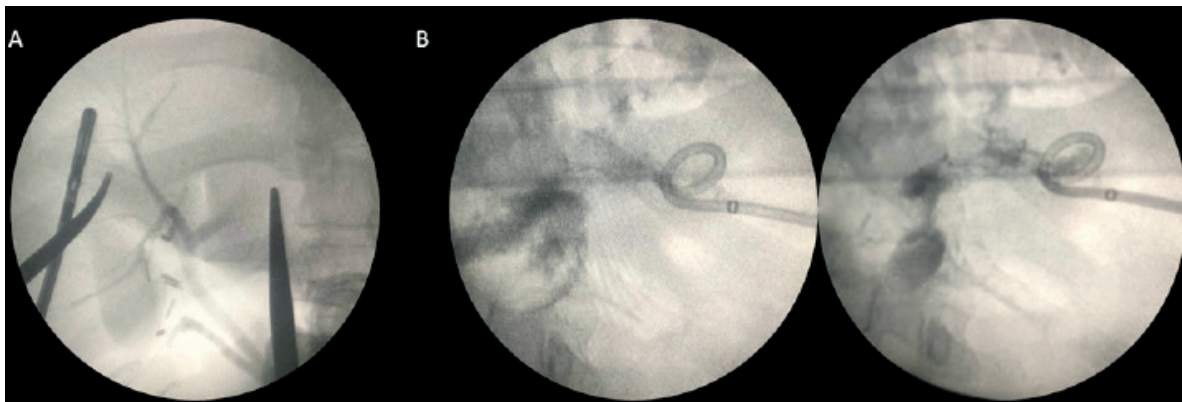


Figura 9. A. Colangiografía intraoperatoria: Vía biliar fina, sin defectos de relleno con buen pasaje de contraste hacia duodeno. B. Fistulografía: Pasaje de contraste hacia yeyuno (persistencia del trayecto fistuloso).

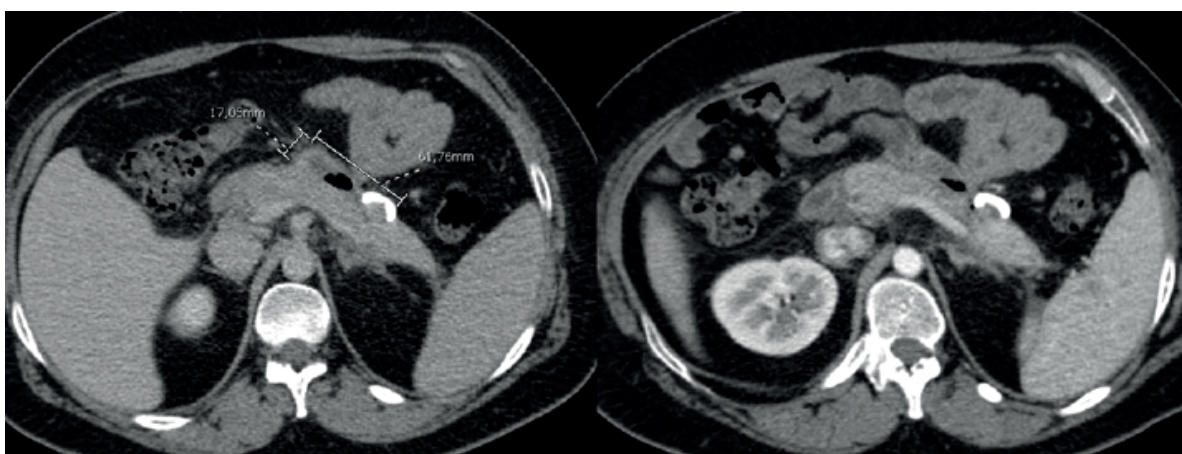


Figura 10. TAC. Persistencia con leve reducción de tamaño de la colección líquida de 61,7 x 17,05 mm, heterogénea, adyacente al borde anterior del cuerpo pancreático. Sutil alteración de los planos grasos adyacentes y finas bandas líquidas. Presenta catéter de drenaje percutáneo ubicado en su sector más periférico.

DISCUSIÓN

La pancreatitis aguda (PA) en la mayoría de los casos se presenta en forma de pancreatitis aguda edematosa (85-90%), sin embargo, el 10-15% de los pacientes que presentan diagnóstico de PA evolucionan a una forma necrótica¹⁻³.

A su vez, la PA se puede clasificar en leve, moderada y severa según desarrolle falla orgánica (transitoria o persistente), y si presenta o no complicaciones locales o sistémicas^{3,4}. La importancia radica en entender que se trata de una patología dinámica, que puede evolucionar rápidamente en forma desfavorable, y el diagnóstico de pancreatitis aguda necrótica no se presenta desde el inicio del cuadro clínico.

La pancreatitis aguda necrótica (PAN) se puede clasificar según si la necrosis afecta al parénquima propiamente dicho, a la grasa peripancreática o a ambos. De esta manera, podemos diferenciar PAN mixta (75-80%), PAN peripancreática (20%) o PAN pancreática pura (5%)⁷⁻⁹.

La evolución natural de la PAN es variable. Puede permanecer estable o resolver de manera espontánea y, a la vez, puede permanecer estéril o infectarse, lo que requeriría conducta terapéutica⁵.

El diagnóstico de PAN infectada, como se mencionó anteriormente, requiere de alta sospecha clínica, y es importante debido a la necesidad de iniciar tratamiento antibiótico y eventual conducta activa, sea drenaje mínimamente invasivo o quirúrgico. La dificultad del diagnóstico radica en que, al ser una patología sistémica, que involucra una gran cascada de mediadores inflamatorios, el cuadro clínico se solapa con la evolución natural de la pancreatitis aguda.

En la evolución de esta patología dinámica se describen dos fases, que presentan, a su vez, dos picos de mortalidad: fase temprana y fase tardía. La fase temprana corresponde a la primera semana, que se puede extender hacia la segunda semana del diagnóstico de PA. En esta etapa, la repercusión sistémica del paciente es debida a la respuesta inflamatoria del huésped a la injuria pancreática. La cascada de citoquinas inflamatorias producto de esta injuria se manifiesta clínicamente como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Si esta respuesta es persistente, incrementa el riesgo de falla orgánica. Lo que determina, en esta fase, la severidad del curso de la pancreatitis es la presencia, o no, de falla orgánica, que puede ser transitoria (<48 hs) o persistente (>48 hs)⁵.

La fase tardía es caracterizada por persistencia de la respuesta inflamatoria sistémica o por la presencia de com-

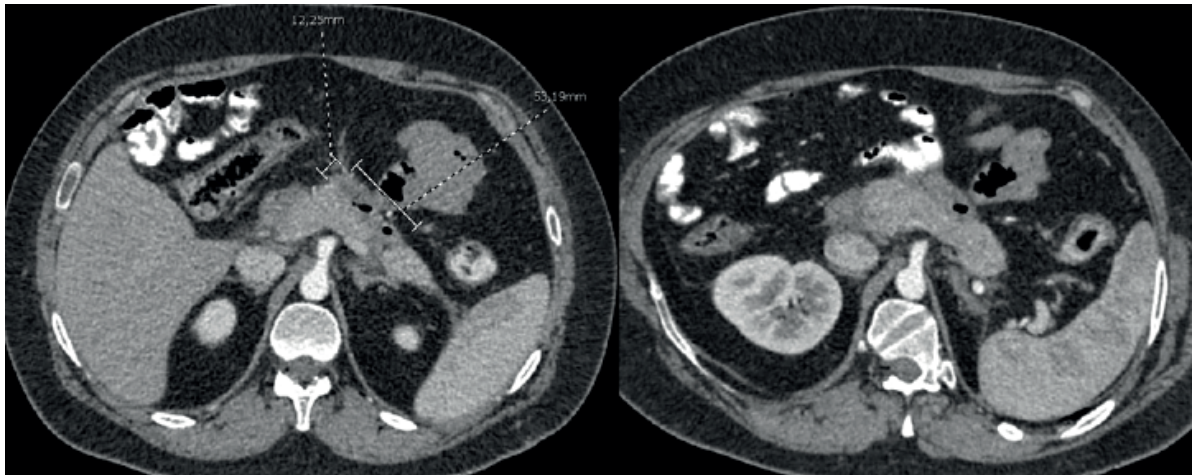


Figura 11. TAC: Reducción del tamaño de la colección líquida heterogénea con burbujas aéreas en relación al borde anterior del páncreas y en íntimo contacto con un asa yeyunal. Mide 53,1 x 12,2 mm. Leve alteración del plano graso adyacente y finas bandas líquidas.

plicaciones locales, y por ende se considera que la fase tardía ocurre solamente en pacientes con PA moderada o severa^{4,5}.

Las complicaciones locales se pueden desarrollar tanto en una pancreatitis aguda edematosa como en su forma necrótica. Las más frecuentes se vinculan al desarrollo de colecciones pancreáticas y peripancreáticas. Sin embargo, en pacientes con PA severa, existen complicaciones menos frecuentes, pero potencialmente más graves, tales como: perforación intestinal, trombosis venosa esplácnica, fístula (pancreática, enterocutánea y cistoentérica), pseudoaneurisma/hemorragia y síndrome del ducto desconectado⁶.

Es muy importante definir en estas colecciones si están compuestas en su totalidad por líquido o aquellas que evolucionan de una forma necrótica y presentan componente sólido. No hay manera de predecir el desarrollo de las mismas desde el momento del diagnóstico de PA^{5,6}.

De esta manera se clasifican las complicaciones locales, según la Clasificación de Atlanta, en: *colección aguda peripancreática*, que se presenta en PA edematosa; *pseudoquiste pancreático*, como forma de presentación tardía de PA edematosa (>4 semanas); *colección necrótica aguda*, que se presenta en PA necrótica; *walled-off necrosis*^{1-4,6,9}.

Cada una de estas complicaciones presenta características distintivas, principalmente en el examen radiológico (tomografía computarizada/resonancia magnética). En esta oportunidad, nos referiremos a las complicaciones en la evolución de la PA necrótica.

La *colección necrótica aguda* se define como aquella colección necrótica intra- y/o peripancreática, es decir que presenta componente sólido y líquido, que se desarrolla dentro de las primeras cuatro semanas del cuadro clínico, y no presenta una pared bien definida. En cambio, la *necrosis pancreática encapsulada o walled-off necrosis*, se define como colección necrótica intra- y/o peripancreática que se desarrolla posterior a las 4 semanas de evolución y presenta una pared

bien definida³⁻⁶. Sin embargo, hay un 43% de pacientes que pueden desarrollar esta complicación en la tercera semana⁷.

El diagnóstico temprano, mediante métodos complementarios de diagnóstico por imágenes, permite tomar conducta respecto a dichas complicaciones.

Una colección necrótica aguda o *walled-off necrosis*, asintomática, no requiere de ningún tipo de intervención, independientemente de su tamaño y localización, debido a que se resolverá espontáneamente con el tiempo^{6,9}.

¿Cuáles son las indicaciones para intervención en PA necrótica?

1. Sospecha clínica de infección o infección confirmada en PA necrótica, asociada a deterioro clínico, preferentemente cuando la necrosis tenga pared definida (*walled-off necrosis*) y posterior a 4 semanas (no siempre necesario).
2. Falla orgánica por varias semanas desde el diagnóstico de PA, en ausencia de infección documentada de PA necrótica, preferentemente cuando la necrosis desarrolle paredes (no es necesario confirmación de infección de necrosis pancreática mediante punción aspiración con aguja fina).
3. *Walled-off necrosis* estéril que genere: retardo de vaciamiento gástrico; obstrucción intestinal o biliar debido a efecto de masa; persistencia de síntomas (dolor principalmente) o SIRS; síndrome de ducto desconectado^{6,9}.

Actualmente, se recomienda retrasar el drenaje idealmente hasta llegar a la tercera o cuarta semana desde el inicio de la PA; sin embargo, no hay consenso definitivo sobre qué momento sería el indicado para el tratamiento invasivo. Por otro lado, hay situaciones de urgencia que no permiten demorar la conducta terapéutica. La primera excepción es el desarrollo de un síndrome compartimental abdominal que evoluciona a pesar de tratamiento médi-

co agresivo. Otras indicaciones para cirugía de urgencia son la perforación de viscera hueca, isquemia intestinal aguda o hemorragia severa que no es pasible de embolización vía angiografía^{6,9-14}.

La necrosectomía convencional, con desbridamiento amplio y lavado profuso de la cavidad abdominal ha sido reemplazado hoy en día por el abordaje endoscópico y percutáneo escalonado para el manejo de PA necrótica complicada⁶⁻¹⁴.

Estos abordajes mínimamente invasivos han demostrado que mejoran / disminuyen el estrés perioperatorio, el desarrollo de nuevas fallas orgánicas, y las complicaciones como por ejemplo fistulas externas, insuficiencia pancreática, eventraciones, etc.

Actualmente, el drenaje endoscópico transluminal y el drenaje percutáneo guiado por imágenes (preferentemente por vía retroperitoneal), son recomendados como primera línea de tratamiento para la necrosis infectada, seguido por necrosectomía mínimamente invasiva (endoscópica o videoasistida)⁶⁻¹⁴. Este aumento progresivo de complejidad para el tratamiento de las complicaciones de la PA es lo que se denomina *step up approach* y no es solamente un aumento de complejidad en el procedimiento, sino que cuanto mayor sea la agresividad del tratamiento instaurado mayor es la repercusión sistémica sobre el paciente, y mayor la morbilidad. Es importante remarcar la necesidad de trabajar con un equipo multidisciplinario, debido a que el éxito terapéutico no depende solamente de un correcto drenaje de la colección infectada, sino también de un correcto manejo clínico del paciente.

En nuestro caso, ante la sospecha clínica e imagenológica de necrosis infectada, se comenzó con el tratamiento médico, que implicaba antibioticoterapia de amplio espectro, fluidoterapia, soporte nutricional, y posteriormente dado que el paciente continuaba con SIRS se decidió colocar un drenaje percutáneo bajo guía tomográfica por vía retroperitoneal. Se intentó complementar el tratamiento con el drenaje endoscópico transgástrico, el cual resultó frustrado por la ausencia de una pared establecida de la colección, pero, por otro lado, nos permitió diagnosticar una complicación incipiente, la fistula cistoyeyunal. Una vez diagnosticada esta fistula, avanzamos en el tratamiento percutáneo, aumentando el diámetro del drenaje utilizado y posterior control clínico e imagenológico (tomografía computada y resonancia magnética). No hubo intercurencias propias del desarrollo de dicha fistula.

El desarrollo de fistula gastrointestinal es una complicación conocida de la PA moderada/severa, que se puede producir de manera espontánea o posterior a una intervención quirúrgica en contexto de PA necrótica complicada. Estas fistulas pueden ser únicas o múltiples, e involucrar el estómago, duodeno, yeyuno, íleon y/o colon, esta última la de mayor frecuencia. El desarrollo de fistula cistoyeyunal es una complicación poco frecuente. El diagnóstico es dificultoso y requiere de alta sospecha clínica. Puede cursar de forma asintomática o presentarse con náuseas, vómitos, hematemesis (en algunas series reportan hasta 60%), hematoquecia/melena, fiebre y dolor abdominal. Los estudios complementarios como tomografía computarizada, endoscopia y ecoendoscopia son herramientas que ayudan al diagnóstico, que, sin embargo, no siempre se establece de manera preoperatoria. Puede evolucionar a un cuadro de abdomen agudo, por perforación intestinal libre, que requeriría cirugía de urgencia, o permanecer asintomático, cerrar espontáneamente y no requerir intervención alguna¹⁵⁻¹⁷. A su vez, la topografía de la fistula es la que muchas veces determina la evolución y conducta. En general, las fistulas pancreatoentéricas altas (estómago, duodeno o yeyuno proximal), debido a la secreción ácida y un pH ácido luminal, no permiten el sobrecrecimiento bacteriano.

En cambio, la fistula de colon está asociada al desarrollo de infección y complicaciones de la fistula, con alta tasa de mortalidad; algunas series indican la conducta quirúrgica al momento del diagnóstico, pero no hay consenso sobre esto¹⁶⁻¹⁹. En nuestro caso, esta fistula interna permitió el drenaje espontáneo de la colección al tracto gastrointestinal, sin otra repercusión sistémica. La evolución favorable del paciente fue por presentar dos vías de drenaje de la necrosis pancreática infectada, la fistula externa (drenaje percutáneo) y la fistula interna espontánea (cistoyeyunal), que fue lo que se intentó realizar mediante la ecoendoscopia terapéutica.

A modo de resumen, la fistula pancreatoentérica es una complicación conocida de PA moderada/severa necrótica, con una incidencia relativamente baja, y por ende faltan estudios con mayor evidencia para su manejo. La fistula pancreatoentérica representa un reto diagnóstico y requiere alta sospecha. Su topografía determinará la evolución del paciente. La fistula colónica aumenta la morbilidad y suele requerir conducta quirúrgica; la fistula pancreatoyeyunal o ileal es poco frecuente y su tratamiento en general es conservador.

BIBLIOGRAFÍA

1. Durán MN, Maurette R, García Ejarque M, Bogetti D, Bregante M, Pellegrini D, Young P, Finn BC, Mackenzie D, Rausch A, Torella MC, Blasco M, Verbanaz S, García A, Berger D, Pirchi D. Guía de práctica clínico-quirúrgica para pancreatitis aguda litiásica. *Frnteras en Medicina* 2017;12 (3):97-101.
2. Pellegrini D, Pankl S, Finn BC, Bruetman JE, Zubiaurre I, Young P. Pancreatitis aguda. Análisis de 97 pacientes. *Medicina (B Aires)* 2009;69 (2):239-45.
3. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Swaroop Vege S. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1400-15.
4. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102-11.
5. van Brunschot S, van Grinsven J, Voermans RP, et al. Transluminal endoscopic step-up approach versus minimally invasive surgical step-up approach in patients with infected necrotising pancreatitis (TENSION trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial [ISRCTN09186711]. *BMC gastroenterology* 2013;13(1):1-13.
6. Trikudanathan G, Wolbrink DR, van Santvoort HC, Mallery S, Freeman M, Besselink MG. Current concepts in severe acute and necrotizing pancreatitis: an evidence-based approach. *Gastroenterology* 2019;156(7):1994-2007.
7. van Grinsven J, van Brunschot S, van Baal MC, et al. Natural history of gas configurations and encapsulation in necrotic collections during necrotizing pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2018;22:1557-64.
8. Baron TH, Di Maio CJ, Wang AY, Morgan KA. American Gastroenterological Association clinical practice update: management of pancreatic necrosis. *Gastroenterology* 2020;158:67-75.
9. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013;13:e1-e15.
10. van Brunschot S, van Grinsven J, van Santvoort HC, et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicenter randomised trial. *Lancet* 2018;391(10115):51-58.
11. Brunschot S, Fockens P, Bakker OJ, et al. Endoscopic transluminal necrosectomy in necrotising pancreatitis: a systematic review. *Surg Endosc* 2014;28:1425-1438.
12. Bakker OJ, van Santvoort HC, van Brunschot S, et al. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. *JAMA* 2012;307:1053-61.
13. Bang JY, Arnoletti JP, Holt BA, et al. An endoscopic transluminal approach, compared to minimally invasive surgery, reduces complications and costs for patients with necrotizing pancreatitis. *Gastroenterology* 2019;156:1027-40.
14. Arvanitakis M, Dumonceau J-M, Albert J, et al. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. *Endoscopy* 2018;50:524-46.
15. Doberneck RC. Intestinal fistula complicating necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1989;158(6):581-4.
16. Kochhar R, Jain K, Gupta V, et al. Fistulization in the GI tract in acute pancreatitis. *Gastrointestinal endoscopy* 2012;75(2):436-440.
17. Jiang W, Tong Z, Yang D, et al. Gastrointestinal fistulas in acute pancreatitis with infected pancreatic or peripancreatic necrosis: a 4-year single-center experience. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(14):e3318.
18. Rosenberg A, Steensma EA, Napolitano LM. Necrotizing pancreatitis: new definitions and a new era in surgical management. *Surgical Infections* 2015;16(1),1-13.
19. Urakami A, Tsunoda T, Hayashi J, Oka Y, Mizuno M. Spontaneous fistulization of a pancreatic pseudocyst into the colon and duodenum. *Gastrointestinal endoscopy* 2002;55(7):949-51.

Centro Integral de Enfermedades Poco Frecuentes (CIEPOF): a un año de su creación

Comprehensive Center for Rare Diseases (CIEPOF): one year after its creation

Pablo Young^{1,2}, Ricardo C. Reisin^{2,3}

Fronteras en Medicina 2023;18(1):66-68. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/202301/0066-0068>

Hacer es la mejor manera de decir
José Martí (1853-1895)

Sr editor:

Las enfermedades raras, más conocidas como enfermedades poco frecuentes (EPOF), son un grupo de más de ocho mil patologías, dentro de las cuales cerca del 75% son genéticamente determinadas^{1,2}. Formalmente, se define como EPOF a aquellas que afectan a menos de 5 personas por cada 10 mil habitantes pero que, en su conjunto, constituyen el 40% del total de las enfermedades existentes. El 5% (aproximadamente 400 enfermedades) con prevalencia mayor a 1/100.000, representan el 98% de las enfermedades que habitualmente vemos. El 95% tiene prevalencia menor de 1/100.000. Solo el 5% tiene un tratamiento específico, y nuevas estrategias terapéuticas se están explorando en otro 30%. En Argentina se estima que las padecen cerca de 3.2 millones de personas. Suponen un importante problema de salud a abordar. El 70% comienza en la infancia (30% fallecen antes de los 5 años de vida y 70% llegan a la adolescencia), el 18% puede iniciarse entre la infancia y la vida adulta y el 12% se inicia en el paciente adulto²⁻⁴.

Desde hace un año (28 de febrero del 2022, Día de las EPOF), el Hospital Británico cuenta con el primer Centro Integral de Enfermedades Poco Frecuentes

(CIEPOF) (**Figura 1**), en el que se brinda un enfoque interdisciplinario para establecer diagnósticos, tratamientos y un manejo multidisciplinario para pacientes con estas enfermedades. Como institución de alta complejidad, y en nuestra condición de Hospital Universitario, realizamos desde hace muchos años una intensa tarea de educación médica para estimular el diagnóstico precoz en patologías poco frecuentes. Este año iniciaremos la tercera edición de nuestro curso anual de EPOF tratables (**Figura 2**). Este curso integra entrevistas a pacientes con la exposición de especialistas que son líderes en Argentina de estas patologías con el objetivo de que los alumnos de medicina y enfermería del último año de más de 9 universidades y médicos jóvenes del país y del exterior dispongan de un panorama de esta problemática y de herramientas para llegar a un diagnóstico y tratamiento precoz⁵. Este curso cuenta con el apoyo y la valiosa participación de Asociaciones de Pacientes.

Habitualmente los sistemas sanitarios están dirigidos a la prevención y tratamiento de enfermedades prevalentes, como las cardiovasculares, por ello es de importancia hablar de esto en el grado. El Centro nuclea más de 30 servicios incluyendo especialidades pediá-

1. Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico de Buenos Aires
2. CIEPOF
3. Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Pablo Young. Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico. Perdriel 74, C1280AEB CABA, Argentina. Tel.: 011-4309-6400 (int. 1048). pabloyoung2003@yahoo.com.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 05/01/2023 | Aceptado: 20/01/2023



Figura 1. Flyer de difusión del primer curso anual de EPOF.



Figura 2. Flyer de difusión del tercer curso anual de EPOF.

tricas y de adultos, clínicas y quirúrgicas. Coordinar la transición de la atención pediátrica con la del paciente adulto es otro objetivo y desafío que llevamos a cabo, pues una adecuada transición es fundamental para un correcto seguimiento de estos pacientes, en un momento tan delicado como es la adolescencia. En muchas de estas patologías identificar un paciente implica diagnosticar a una familia y ofrecerles beneficios en el cuidado y seguimiento de su enfermedad a familiares afectados incluyendo a los hijos de los pacientes adultos con EPOF.

A un año de su creación, el centro realizó 350 consultas en 150 pacientes evaluados. El 70% de ellos no eran pacientes habituales del hospital. El 60% no tenía diagnóstico y el 40% vino para una segunda opinión con diagnóstico establecido. El 15% no contó con cobertura de salud. Algunos de los diagnósticos fueron: amiloidosis, MELAS, vasculitis, enfermedad de Ondine, síndrome de Harada, enfermedad de Goltz, enfermedad de Ehlers-Danlos, enfermedad de Fabry, síndrome de Prader Willi, pseudoxantoma elástico, poliposis juvenil, síndrome de Cornelia de Lange, Rendu Osler Weber, cistinosis, déficit del transportador de glucosa tipo I, déficit de DAO, distintos tipos de tumores y malformaciones congénitas, entre otras múltiples entidades.

Junto al Servicio de Cardiología realizaremos durante el mes de marzo la jornada sobre “Miocardiopatía Hipertrofica y Fenocopias: Presente y Futuro” con la presencia central del Dr. William J. McKenna, una de las autoridades máximas en esta patología.

La inauguración de nuestro centro se dio en el marco de la Ley Nacional 26.689, vigente desde 2011, que creó y reglamentó el Programa nacional de EPOF del Ministerio de Salud, para garantizar el acceso a la atención y tratamiento de estas patologías. Promover la capacitación de profesionales médicos, difundir información sobre la temática, e impulsar el armado de una Red Nacional de efectores de salud. En ese marco el centro especializado es una herramienta más para seguir atendiendo a todas las personas que se acercan con una enfermedad de este tipo, tal como lo venimos haciendo desde siempre, pero ahora con un espacio exclusivo y una red de profesionales enfocados en el tema.

En el año 2005 el EURORDIS (European Rare Disease Organization) publicó una encuesta sobre 6000 pacientes con EPOF, donde el 25% tuvo una demora diagnóstica de entre 5 y 30 años, y el 40% tuvo un diagnóstico inicial erróneo. Estos subgrupos son los que padecen habitualmente una odisea diagnóstica y el llamado *shopping* médico. Por supuesto, la baja frecuencia de estas enfermedades genera problemas para realizar un diagnóstico rápido y correcto, muchas veces por la falta de familiarización o conocimiento de los profesionales respecto de estas patologías. Por esta razón son esenciales centros de referencia con especialistas trabajando en forma multidisciplinaria y en red con otras instituciones médicas.

Otras veces, el no reconocimiento se debe a que estas enfermedades tienen síntomas similares a las patologías frecuentes, por lo que es lógico que puedan confundirse. Algunos médicos las sospechan cuando presentan síntomas atípicos, cuando existe afectación de varios órganos que no se explica por una misma enfermedad o cuando no responden al tratamiento instaurado. Por esto también es esencial que centros dedicados a estas enfermedades tengan áreas con experiencia en la realización de ensayos clínicos que permitan ofrecerles nuevas opciones a estos pacientes y que en la actualidad se han expandido a partir de estrategias terapéuticas que involucran el uso de oligonucleótidos antisentido, RNA de interferencia y terapia génica.

El nombre de estas enfermedades no solo refiere a la baja frecuencia, sino también a la compleja situación social y vital que implican para las personas afectadas y sus familiares, y el reto que significan para el sistema de salud. Las EPOF producen consecuencias sociales enormes, incluyendo la estigmatización, aislamiento de la escuela y falta de oportunidades profesionales^{1,3}. Tenemos que hacer todos los esfuerzos por realizar un diagnóstico temprano y para lograrlo es necesario que los sistemas sanitarios se adapten favoreciendo el trabajo interdisciplinario.

Dado que la mayor parte de las EPOF son de causa genética, es imprescindible generalizar la posibilidad de practicar estudios genéticos. Este aspecto es fundamental para reducir el retraso diagnóstico, aspecto común en estas enfermedades, e identificar las bases moleculares de nuevas EPOF, armonizando así el diagnóstico clínico y el molecular. A ello contribuye la secuenciación genómica masiva mediante paneles de *next generation sequencing* (NGS), con los diversos genes implicados de acuerdo con distintos grupos de EPOF, o el estudio completo del exoma o *whole exome sequencing* (WES), o del genoma o *whole genome sequencing* (WGS)⁶. La complejidad de estos estudios y su interpretación refuerza la importancia de incluir al genetista clínico en la atención a los pacientes como en nuestro centro.

El nacimiento de nuestro Centro honra la histórica primera resolución de la ONU de diciembre de 2021 sobre las personas que viven con una EPOF y nuestro

Centro comparte los objetivos de reconocer los retos específicos de vivir con una EPOF y la necesidad de prestar especial atención a esta comunidad vulnerable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schieppati A, Henter JI, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet* 2008;371:2039-41.
2. Wainstock D, Katz A. Advancing rare disease policy in Latin America: a call to action. *Lancet Reg Health Am* 2023;18:100434.
3. Knight AW, Senior TP. The common problem of rare disease in general practice. *Med J Aust* 2006;185(2):82-3.
4. Dharssi S, Wong-Rieger D, Harold M, Terry S. Review of 11 national policies for rare diseases in the context of key patient needs. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:63.
5. Young P, Reisin R. Teaching More About Less, a Window of opportunity. *Am J Med* 2022;135(10):e404.
6. Riera-Mestre A. Las enfermedades minoritarias en España: una mirada hacia adelante. *Med Clin (Barc)* 2022;158(6):274-6.

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

- **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. 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; 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 no-

tas 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 inscripcón 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://fo-globe.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

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/serán 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.....