




**REVISTA DEL
HOSPITAL ITALIANO
DE BUENOS AIRES**

Marzo 2021 Volumen 41 Número 1

Editorial

Alfie J.

Resultados de una cohorte de pacientes tratados con osteopatía en un hospital polivalente

Babio L., et al.

Vigilancia epidemiológica de siniestros viales en un hospital privado de la Ciudad de Buenos Aires. Año 2018

Barrios R. N., et al.

Caracterización de estudios por imágenes realizados en niños sanos en un centro de atención ambulatoria: percepciones, creencias y expectativas de sus padres

Urman G., et al.

Síndrome DRESS asociado a fenitoína: informe de caso

Vallejos Narváez A., et al.

Pioderma gangrenoso ampollar como forma de presentación de leucemia mieloide aguda. Informe de un caso

Bodnariuk N., et al.

Recaída de linfoma de Burkitt en paladar

Medina J., et al.

¿Las vacunas anti-COVID-19 disponibles se diferencian en eficacia en personas mayores?

Rozenek M.

Craneofaringiomas: experiencia y resultados de pacientes

tratados en el Hospital Italiano de Buenos Aires

Ajler P. M.

CRISPR-Cas, el editor de genes

Ibáñez Alegre D. M., et al.

Grandes mujeres científicas: Maud Leonora Menten

Actis A. M.



Por Luis Boccalatte
Reminiscencias
La Habana, Cuba



 **HOSPITAL ITALIANO**
de Buenos Aires

ISSN (impresa) 1669-2578 / ISSN (en línea) 2314-3312
www.hospitalitaliano.org.ar/educacion/revista

ÉSTE ES UN BUEN MOMENTO PARA ASOCIARTE AL HOSPITAL #1 DEL PAÍS



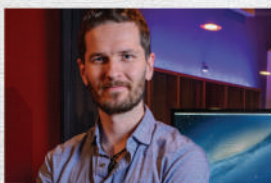
18 CENTROS MÉDICOS Y 2 HOSPITALES DE ALTA COMPLEJIDAD



JOVEN

16-35

Individual y familias
con o sin hijos



PERSONAL

36-59

Ingreso individual



FAMILIAR

36-59

Familias con o sin hijos



MAYOR

+60

A partir de los 60 años

4 AÑOS

PLAN
DE SALUD

HOSPITAL ITALIANO
de Buenos Aires



REVISTA DEL HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES

Director

Dr. José Alfie

Comité Editorial

Dr. Federico Angriman (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dr. Luis A. Bocalatte (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dr. Alberto Bonetto (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dr. Eduardo Durante (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dra. Paula Enz (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dr. Diego Faingold (Instituto Universitario Hospital Italiano, Argentina), Lic. Virginia Garrote (Instituto Universitario Hospital Italiano, Argentina), Argentina), Dr. Pablo Knoblovits (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dr. León Daniel Matusevich (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dra. Rosa Pace (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina),
Dr. Gastón Perman (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina),
Dra. María Lourdes Posadas Martínez (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina),
Dr. Joaquín Álvarez Gregori (Universidad de Salamanca, España), Dr. Alberto Alves de Lima (Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Argentina), Dr. Miguel de Asúa (CONICET, Argentina), Dr. Félix Cantarovich (Hospital Necker, Francia), Dr. Aristides Andrés Capizzano (University of Iowa, EE.UU.), Dra. María Cristina Fernández (Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Argentina),
Dr. Marcelo García Dieguez (Asociación Médica de Bahía Blanca, "Dr. Felipe Glasman", Argentina), Dr. Prof. Robert Knobler (Vienna General Hospital, Austria), Dr. Roberto Lambertini (Sanatorio Sagrado Corazón, Argentina), Dr. Juan Florencio Macías Nuñez (Universidad de Salamanca, España), Prof. Dr. Jorge Manrique (Consejo Académico de Ética en Medicina, Argentina), Dr. Roberto Manson (Duke University, EE.UU.), Dr. Santiago Méndez Alonso (Hospital Universitario Puerta de Hierro, España),
Dr. Gabriel Musante (Hospital Universitario Austral, Argentina), Dr. Juan Pose (Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela", Uruguay), Dra. Carla Venturi (Hospital Clinic, España), Dra. María del Carmen Vidal y Benito (CEMIC, Argentina),
Dr. José de Vinaterra (Clínica San Pablo, Perú).

Consejo honorario

Luis J. Catoggio, José M. Ceriani Cernadas, Juan A. De Paula, Marcelo Figari, Roberto Kaplan, Marcelo Mayorga, Titania Pasqualini, Mario Perman, Enrique R. Soriano, Jorge Sívori. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

Coordinación Editorial

Mariana Rapoport. Instituto Universitario Hospital Italiano, Buenos Aires. Argentina

Corrección de textos

Prof. María Isabel Siracusa, Buenos Aires. Argentina.

Editor responsable

Publicación trimestral del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires.
Tte. Juan D. Perón 4190 | 1º piso | Escalera J | C1199ABB | C.A.B.A. | Argentina
URL: <http://www.hospitalitaliano.org.ar/revista/> | E-mail: revista@hospitalitaliano.org.ar |
Facebook:/RevistadelHIBA | Tel. 54-11-4959-0200 int. 9293 | Fax. 54-11-4959-0383

Perfil de la Revista

Publicación científica trimestral del Instituto Universitario del Hospital Italiano que publica trabajos originales relevantes para la medicina y las áreas relacionadas. Se aceptan contribuciones en idioma español o inglés de autores tanto pertenecientes a la Institución como externos a ella.

Su propósito es brindar a los profesionales de la salud artículos útiles para actualizarse en todas las especialidades médicas, incluyendo aspectos tales como la investigación básica y las humanidades, en su expresión bioética, educativa y artística en relación con la medicina.

Scope

Quarterly scientific publication of the Instituto Universitario del Hospital Italiano that publishes original works relevant to medicine and related areas. Contributions in Spanish or English are accepted from authors both belonging to the Institution and external to it.

Its purpose is to provide health professionals with articles useful for update readings in all medical specialties, including other aspects such as basic research and the humanities, as bioethics, medical education and arts.

Sociedad Italiana de Beneficiencia en Buenos Aires

Consejo Directivo Ejercicio 2020/2021

Presidente: Ing. Franco Livini
Vicepresidente 1º: Arq. Aldo Brunetta
Vicepresidente 2º: Sr. Eduardo Tarditi
Consejeros: Lic. Daniel Artana, Roberto Baccanelli, Roberto Bonatti, Guillermo Jaim Etcheverry, Atilio Miguez, Renato Montefiore, Elio Squillari

Hospital Italiano de Buenos Aires

Director Médico: Dr. Marcelo Marchetti
Director de Gestión: Ing. Horacio Guevara
Vice-Director Médico de Gestión Operativa:
Dr. Juan Carlos Tejerizo
Vice-Director Médico de Planeamiento Estratégico:
Dr. Fernán González Bernaldo de Quirós
Vice-Director Médico de Plan de Salud:
Dr. Leonardo Garfi
Vice-Director Médico Hospital Italiano de San Justo Agustín Rocca: Dr. Esteban Langlois
Directores Honorarios: Dres. Jorge Sívori, Héctor Marchitelli, Atilio Miguez

Consejo de Administración Fundación Instituto Universitario

Presidente: Ing. Franco Livini
Vicepresidente: Arq. Aldo Brunetta
Vocales: Sr. Roberto Baccanelli,
Prof. Dr. Guillermo Jaim Etcheverry,
Ing. Jorge Firpo, Dr. Eduardo Tarditi.
**Instituto Universitario Hospital Italiano
de Buenos Aires - Consejo Superior:**
Rector: Marcelo Figari
Vicerrector: Diego Faingold
Secretaria Académica: María Laura Eder
Secretario Administrativo y de Gestión
Financiera: Alberto Llebara
Directores de Departamento/Carreras: Enrique Soriano, Karin Kopitowski, Virginia Garrote, Matteo Baccanelli, Fabiana Reboiras,, Susana Llesuy, Marcelo Risk, Ana María Mosca, Patricia Chavarría, Eduardo Durante, María Rezzónico, Adriana Carlucci, Javier Pollán, Pedro Daels.

Instrucciones para autores, ver: <http://www.hospitalitaliano.org.ar/revista/>

Indexada en LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud) y Latindex

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcialmente, sin el permiso del editor y de los autores.

Tirada: 2000 ejemplares
ISSN 1669-2578
ISSN 2314-3312 (en línea)



MARZO 2021
VOL. 41 N° 1

SUMARIO | SUMMARY

- 3 EDITORIAL / EDITORIAL
Alfie J.
- 4 ARTÍCULO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE
Resultados de una cohorte de pacientes tratados con osteopatía en un hospital polivalente
Results of a cohort of patients treated with osteopathy in a polyvalent hospital
Babio L., et al.
- 9 **Vigilancia epidemiológica de siniestros viales en un hospital privado de la Ciudad de Buenos Aires. Año 2018**
Epidemiological surveillance of accidents in a private hospital in the City of Buenos Aires. Year 2018
Barrios R. N., et al.
- 15 **Caracterización de estudios por imágenes realizados en niños sanos en un centro de atención ambulatoria: percepciones, creencias y expectativas de sus padres**
Characterizing imaging studies in healthy pediatric patients in an ambulatory center: parental perceptions, beliefs and expectations
Urman G., et al.
- 21 CASO CLÍNICO | CLINICAL CASE
Síndrome DRESS asociado a fenitoína: informe de caso
DRESS Syndrome associated with phenytoin: case report
Vallejos Narváez A., et al.
- 26 **Pioderma gangrenoso ampollar como forma de presentación de leucemia mieloide aguda. Informe de un caso**
Acute myeloid leukemia presented in the form of bullous pyoderma gangrenosum. A case report
Bodnariuk N., et al.
- 31 IMÁGENES EN MEDICINA INTERNA Y CIRUGÍA | IMAGES IN INTERNAL MEDICINE AND SURGERY
Recaída de linfoma de Burkitt en paladar
Relapse of Burkitt's Lymphoma in palate
Medina J., et al.
- 33 PREGUNTAS AL EXPERTO | ASK THE EXPERT
¿Las vacunas anti-COVID-19 disponibles se diferencian en eficacia en personas mayores?
Hormonal Contraception and COVID-19
Do current COVID-19 vaccines differ in efficacy in older people?
Rozenek M.
- 35 EL HOSPITAL ITALIANO EN MEDLINE | HOSPITAL ITALIANO IN MEDLINE
Craneofaringiomas: experiencia y resultados de pacientes tratados en el Hospital Italiano de Buenos Aires
Craniopharyngiomas: experience and results in patients treat at Hospital Italiano de Buenos Aires
Ajler P. M.
- 37 ACTUALIZACIÓN Y AVANCES EN INVESTIGACIÓN | UPDATE AND ADVANCES IN RESEARCH
CRISPR-Cas, el editor de genes
CRISPR, gene editor
Ibáñez Alegre D. M., et al.
- 43 HUMANIDADES | HUMANITIES
Grandes mujeres científicas: Maud Leonora Menten
Great scientific women: Maud Leonora Menten
Actis A. M.
- 47 Reglamento general de presentación de artículos



Editorial

En pacientes con lumbalgia y cervicalgia que no habían obtenido resultados satisfactorios con tratamientos convencionales previos, Liliana Babio y sus colegas del Servicio de Kinesiología encontraron mejorías significativas con el tratamiento osteopático.

Rocío N. Barrios y colegas del Hospital Italiano y de la Gerencia Operativa de Epidemiología del Ministerio de Salud de la Ciudad, investigaron el perfil epidemiológico de 404 siniestros viales ingresados en el Hospital durante 2018.

Gabriela Urman y colegas del Departamento de Salud Materno Infantil, Universidad Maimónides, evaluaron las creencias y expectativas de los padres sobre las indicaciones y eventuales problemas asociados al uso de estudios por imágenes solicitados en un centro pediátrico ambulatorio.

Álvaro Vallejos Narváez de Farmacología Clínica del Hospital italiano de Buenos Aires y colaboradores del Hospital de San José, Bogotá, Colombia presentan un caso clínico de neurocisticercosis y convulsiones que desarrolló síndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) por fenitoína.

Natali Bodnariuk y colaboradores de los Servicios de Dermatología y de Clínica Médica, ilustran un caso clínico de Pioderma gangrenoso ampollar, una forma atípica del pioderma gangrenoso, como forma de presentación de leucemia mieloide aguda.

En Imágenes en medicina interna y cirugía, Jessica Medina y Luis Alejandro Boccalatte de los Servicios de Cirugía General del Hospital Italiano y del Centro Gallego de Buenos Aires, ilustran el caso de un paciente con recaída de linfoma de Burkitt en paladar.

En la sección Preguntas al experto, Miriam Rozenek, del Servicio de Clínica Médica y Secretaria de la Comisión de Vacunas de la Sociedad Argentina de Infectología, responde ¿Las vacunas anti-COVID-19 disponibles se diferencian en eficacia en personas mayores?.

En la sección El Hospital Italiano en Medline, Pablo M. Ajler de la Sección Base de Cráneo del Servicio de Neurocirugía, resume la experiencia recientemente publicada sobre 30 casos de craneofaringioma operados en el Hospital Italiano. Daiana Macarena Ibáñez Alegre, Luis Daniel Mazzuocolo y Adriana Raquel Rinflerch actualizan los avances en la tecnología CRISPR-Cas de edición de genes y sus posibles aplicaciones.

Andrea M. Actis, de la Cátedra de Farmacia y Bioquímica del Instituto Universitario, recuerda la vida personal y académica de la científica canadiense Maud Leonora Menten, conocida por su trabajo en cinética enzimática junto a Leonor Michaelis en 1913.

Dr. José Alfie
Director de la Revista



Resultados de una cohorte de pacientes tratados con osteopatía en un hospital polivalente

Liliana Babio, Adrián Santana, Federico Funes, Diego Rodríguez, Sergio Terrasa y Osvaldo Patiño

RESUMEN

Introducción: la osteopatía aborda al paciente de manera global y aplica técnicas de tratamiento manual. Se realizó una evaluación retrospectiva sobre 447 pacientes para conocer los resultados del tratamiento del dolor lumbar y cervical.

Material y métodos: fueron incluidos en este estudio 447 pacientes con diagnóstico de lumbalgia y cervicalgia (77,4% de sexo femenino). Los pacientes atendidos ya habían realizado tratamientos convencionales sin haber conseguido resultados satisfactorios. Se evaluó a los pacientes con la escala de valor numérico de dolor (EVN), y los puntajes (*scores*) de Oswestry (ODI) y el índice de discapacidad de la región cervical (NDI). Los 4 osteópatas intervinientes son profesionales certificados en esta disciplina.

Resultados: el 42,8% de los pacientes fueron derivados por el Servicio de Traumatología y el 41,3% por el Servicio de Medicina Familiar. El 34,2% tuvieron diagnóstico de dolor lumbar y al 20,81% se le diagnosticó dolor cervical. Tanto en la valoración del dolor como en los *scores* utilizados se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la primera y la última sesión.

Discusión: en pacientes con diagnóstico de lumbalgia y cervicalgia que no habían obtenido resultados satisfactorios con tratamientos convencionales previos, el tratamiento osteopático derivó en mejoras significativas en todos los parámetros estudiados.

Palabras clave: osteopatía, dolor lumbar, dolor cervical.

RESULTS OF A COHORT OF PATIENTS TREATED WITH OSTEOPATHY IN A POLIVALENT HOSPITAL

ABSTRACT

Introduction: osteopathy addresses the patient globally and applies manual treatment techniques. A retrospective evaluation was carried out on 447 patients to know the results of the treatment of lumbar and cervical pain.

Material and methods: 447 patients with a diagnosis of low back pain and cervical pain (77.4% female) were included in this study. The patients already had undergone conventional treatments without having achieved satisfactory results. The patients were evaluated with the numerical value of pain scale (VNS), and Oswestry scores (ODI) and the index of disability of the cervical region (NDI). The 4 intervening osteopaths are certified professionals in this discipline.

Results: 42.8% of the patients were referred by the Traumatology Service and 41.3% by the Family Medicine Service. 34.2% had a diagnosis of lumbar pain and 20.8% were diagnosed with neck pain. Statistically significant differences were found between the first and last sessions in both the pain assessment and the scores used.

Discussion: in patients with low back pain and neck pain who had not obtained satisfactory results with previous conventional treatments, osteopathic treatment resulted in significant improvements in all the parameters evaluated.

Key words: osteopathy, low back pain, cervical pain.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2021; 41(1): 4-8.

INTRODUCCIÓN

La inclusión de una sección de osteopatía no es habitual en hospitales polivalentes ya que, en general, en los Servicios de Kinesiología solamente se realizan tratamientos convencionales de rehabilitación. En estos hospitales generales no existen secciones de osteopatía incluidas en el organigrama de los servicios de Kinesiología. Sin embargo, la gran diversidad y complejidad de las patologías que afectan a los pacientes hacen necesario que se incluyan

nuevas opciones terapéuticas, tanto desde el punto de vista instrumental, como desde el de las técnicas manuales y de los ejercicios específicos.

Una de estas posibilidades es la osteopatía realizada por osteópatas certificados, que permite tener una mirada diferente del paciente y su dolencia. La osteopatía es una disciplina que, a través de un tratamiento predominantemente manual, permite un abordaje de los problemas de la salud a través de un enfoque integral y global¹. Es una práctica en la que el profesional, por intermedio del conocimiento de la anatomía y fisiología del cuerpo, es capaz de encontrar el origen del dolor y de las disfunciones mecánicas o viscerales, mediante evaluaciones globales basadas en la práctica individual manual no invasiva. La perspectiva osteopática proporciona conocimientos únicos

Recibido: 22/05/20

Aceptado: 4/01/21

Servicio de Kinesiología. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Correspondencia: osvaldo.patino@hospitalitaliano.org.ar

en el examen físico y la formulación de un diagnóstico diferencial. La osteopatía destaca la interrelación de la estructura (anatomía) y la función (fisiología) y, a través de su conocimiento, dirige las destrezas del examen físico. El énfasis en el aparato neuromusculoesquelético, basado en el conocimiento de la anatomía funcional y la fisiología brinda al osteópata la oportunidad de considerar e incorporar claves adicionales de los reflejos víscero-somáticos y somato-visceral que están muy poco disponibles en otros sistemas del cuidado de la salud^{1,2}.

Estos profesionales realizan la evaluación y el tratamiento de acuerdo con lo recomendado por los consensos de dicha disciplina y su conocimiento de la práctica y experiencia osteopática³. En el Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) existe una Sección de Osteopatía en la que trabajan cuatro osteópatas. La derivación a esta sección viene aumentando en los últimos años, desde 50 prestaciones anuales en 2008, fecha en que comenzó a ser reconocida la práctica por el Plan de Salud del HIBA, hasta casi 3000 en 2017. El presente estudio describe los motivos de consulta y la evolución de una cohorte de pacientes atendidos en dicha sección durante 2017-2018.

OBJETIVOS

Describir los diferentes motivos de consulta a la sección Osteopatía del Servicio de Kinesiología del HIBA en 2017-2018.

Describir la evolución a lo largo de cinco sesiones de tratamiento de los pacientes con lumbalgia y cervicalgia que consultaron a dicha sección, así como los mecanismos de disfunción musculoesqueléticas, viscerales y craneales identificados por los profesionales intervinientes

MÉTODOS

Diseño

Fueron incluidos en esta cohorte retrospectiva (n=447) todos los pacientes que consultaron en la sección de Osteopatía del Servicio de Kinesiología del HIBA para su tratamiento entre el 01 de abril de 2017 y el 31 de marzo de 2018.

Fueron criterios de exclusión haber consultado por el mismo problema de salud durante los doce meses previos a la fecha índice de la admisión y, con el objetivo de minimizar las pérdidas en el seguimiento, haber estado domiciliado a más de 100 km de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Los cuatro osteópatas del equipo de investigación (LB, AS, FF, DR) revisaron la totalidad de las historias clínicas electrónicas de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión, recolectando información sobre la edad y el sexo de los pacientes y el motivo de derivación a la sección, así como la especialidad del profesional que realizó la derivación. Si bien desde la perspectiva osteopática existe una extensa clasificación para interpretar las diferentes disfunciones que pueden estar presentes en cada paciente, a los efectos

de esta investigación hemos decidido realizar una clasificación global en tres grandes categorías de acuerdo con el mecanismo predominante, teniendo en cuenta los tres diafragmas: disfunción craneal, visceral y estructural o musculoesquelética³. Estos diafragmas representan las disfunciones a distintos niveles, dados por mecanismos intrínsecos o extrínsecos⁴.

Se consideró que el paciente tenía ausencia de dolor en cualquiera de las evaluaciones cuando su puntuación de su EVN (escala de valoración numérica, 0-10) fue 0, dolor leve ante puntuaciones de 1 a 4, moderado ante puntuaciones de 5 a 7, y dolor intenso cuando la puntuación fue de 8 a 10. Fue analizada la evolución del dolor entre el documentado durante la primera sesión de tratamiento y el correspondiente a la última.

Por otro lado, en los pacientes que consultaron por lumbalgia y/o cervicalgia, este equipo de investigadores también recolectó los puntajes de los cuestionarios de Oswestry (ODI) (lumbalgia)⁵ y NDI (índice de discapacidad de la región cervical, en inglés *Neck Disability Index*: NDI)⁶ para el dolor cervical. Ambas escalas son cuestionarios que el paciente responde en forma independiente y que son entregados por el evaluador. La escala de Oswestry arroja como resultado global un puntaje que va de 0 a 50, siendo 50 el peor escenario y 0 el mejor. La escala NDI puntúa de 0 a 50 en quienes conducen automotores, mientras que sus resultados posibles van de 0 a 40 en quienes no lo hacen. Dado que la escala NDI tiene esta diferente forma de puntuar en distintas subpoblaciones (quienes conducen y quienes no) y con el propósito de poder brindar medidas sumarias, este equipo investigador decidió informar los resultados de este cuestionario como un porcentaje del máximo que podría obtener cada persona según su condición de conductora de automóviles o de no conductora.

Intervención

A todos los pacientes se les ofreció un tratamiento de cinco sesiones de osteopatía de 50 minutos de duración brindadas por cuatro osteópatas certificados, una de ellas con 19 años de experiencia y los otros tres con un mínimo de cinco años de ejercicio de la disciplina. Todos ellos están formados y certificados como osteópatas (DO) y realizan evaluación y tratamiento siguiendo los lineamientos internacionales^{7,8}. Partiendo del principio fundamental de que el ser humano se comporta como una unidad integrada, dicho trabajo se basó en el reconocimiento de la interrelación de sus diferentes sistemas y subsistemas. Durante dichas intervenciones el/la osteópata trató las zonas con mayores restricciones o fijaciones que estaban provocando alteración en el movimiento, o bien las disfunciones *in situ* o a distancia que fue identificando. Todos los pacientes recibieron tratamiento global de acuerdo con su individualidad, característica de la práctica osteopática basada en los objetivos del tratamiento, donde se busca promover la

homeostasis teniendo en cuenta las diferentes disfunciones diagnosticadas en cada intervención.

Por ejemplo, en un paciente con lumbalgia, el osteópata identificó el mecanismo predominante de la disfunción que estaba originando y perpetuando el síntoma. Ante la evidencia de una disfunción mecánica revisó la funcionalidad a nivel de la región iliaca, sacra, coccígea, de las cadenas músculo-fasciales, de las articulaciones peronea, del pie, rodilla y cadera. Esta exploración le permitió identificar zonas hipomóviles y/o hiper Móviles, el potencial involucramiento de ciertos músculos como el psoas, la presencia o ausencia de manifestaciones urogenitales y de otros órganos. Una vez identificadas las zonas comprometidas y los mecanismos disfuncionales predominantes, el/la osteópata procedió a brindar un tratamiento manual acorde con la información que obtuvo durante el proceso diagnóstico.

Análisis

Se realizó un resumen de los datos obtenidos a través de las medidas de tendencia central y de dispersión (media

y desvío estándar o mediana e intervalo intercuartílico según correspondiera).

Fueron variables de resultado: 1) la diferencia en el dolor autorreferido entre la primera y la última intervención (en todos los pacientes); 2) la diferencia en el puntaje Oswestry entre la primera y la última intervención realizada (solo en pacientes con lumbalgia); 3) la diferencia en el puntaje de NDI entre la primera y la última intervención realizada (solo en pacientes con cervicalgia).

Se utilizó el programa STATA 13®.

Este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires con el número 3598.

RESULTADOS

Presentamos los resultados de una cohorte con de 447 pacientes atendidos en la Sección Osteopatía del Servicio de Kinesiología del Hospital Italiano de Buenos Aires entre 01 de abril de 2017 y 31 de marzo de 2018. Sus características basales están resumidas en el cuadro 1,

Cuadro 1. Características basales de una cohorte de 447 pacientes atendidos en la Sección Osteopatía del Servicio de Kinesiología del Hospital Italiano de Buenos Aires

Edad		63 (48 a 73) ^a
Sexo masculino		101/447 (22,6 %)
Motivo de consulta	Lumbalgia sin irradiación	131/447 (29,3 %)
	Cervicalgia	93/447 (20,81 %)
	Lumbociatalgia	22/447 (4,92 %)
	Dorsalgia	14/447 (3,13 %)
	Escoliosis	11/447 (2,46 %)
	Síndrome trocantéreo	9/447 (2,01%)
	Omalgia	8/447 (1,79%)
	Otros ^b	159/447 (35,6 %)
	Diagnóstico osteopático	Craneal
Estructural		11/444 (24,77 %)
Visceral		13/444 (2,93 %)
Especialidad del profesional que realizó la derivación	Traumatología	191/445 (42,83 %)
	Medicina familiar	184/445 (41,26 %)
	Clínica médica	30/445 (6,73 %)
	Medicina del dolor	14/445 (3,14 %)
	Gerontología	12/445 (2,69 %)
	Otros	14/445 (3,14 %)

^a Mediana e intervalo intercuartílico. ^b Esta categoría incluyó pacientes con dolor torácico, pubalgia, disfunción de la articulación temporomandibular, gonalgia, tendinitis, vértigo posicional paroxístico benigno, acúfenos, epigastralgia, coxigodinia, canal estrecho, metatarsalgia, etcétera.

mientras que la cantidad de sesiones realizadas se describe en el cuadro 2.

El cuadro 3 compara el evaluado durante la primera visita con el evaluado durante la última visita. Podemos observar que casi el 70% de los pacientes tenía dolor moderado o severo en la evaluación inicial y solo el 32% en la eva-

Cuadro 2. Distribución de la cantidad de sesiones de osteopatía realizadas por una cohorte de pacientes atendidos en un Servicio de Kinesiología

Cantidad de sesiones realizadas	n = 423
Cinco	229 (54,14%)
Cuatro	47 (11,11%)
Tres	40 (9,46%)
Dos	55 (13%)
Una	52 (12,29%)

luación final. Por otro lado, solo el 5% de los pacientes comenzó el tratamiento sin dolor (tenían disfunción sin síntomas), pero esta proporción aumentó a casi el 40% al final del tratamiento.

Estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

El cuadro 4 resume la evolución los puntajes de Oswestry y NDI del subgrupo de pacientes que consultaron por lumbalgia y cervicalgia. En ambos puntajes las diferencias fueron favorables y estadísticamente significativas.

CONCLUSIÓN

Presentamos los resultados de la primera cohorte de pacientes atendidos en una sección de osteopatía de un Servicio de Kinesiología de un Hospital Polivalente. Más del 80% fueron derivados por los servicios de Traumatología y Medicina Familiar y más del 70% presentaba disfunción craneal como mecanismo primario de perpetuación de sus síntomas. La prevalencia de dolor moderado a intenso se redujo a la mitad (de 70 a 32%) luego del tratamiento osteopático, logrando el 40% estar sin dolor al final del

Cuadro 3. Comparación entre el grado de dolor evaluado durante la primera visita y el evaluado durante la última visita

Grado de dolor	Primera visita (basal)	Última visita (final)	p ^a
Sin dolor	11 (4,60%)	94 (39,33%)	< 0,0001
Leve	67 (28,03%)	68 (28,45%)	
Moderado	93 (38,91%)	54 (22,59%)	
Severo	68 (28,45%)	23 (9,62%)	

^aPrueba de *ranking* y del signo (*signrank test*) para muestras pareadas no paramétricas.

Cuadro 4. Evolución de los puntajes de Oswestry y NDI del subgrupo de pacientes que consultaron por lumbalgia y cervicalgia. Las diferencias fueron estadísticamente significativas

	Puntaje	Primera sesión (basal)	Última sesión	Cambio respecto del basal	p
Lumbalgia	Oswestry	13,3	9,0	-4,4	<0,0001
	(n = 110)	(DE 7,9)	(DE 8,6)	(IC 95% -5,6 a 3,3)	
Cervicalgia	NDI porcentual	25,6	16,4	-9,4	<0,0001
	(n = 76) ^a	(DE 13,8)	(DE 13,2)	(IC 95% -11,8 a -6,9)	

^aLa escala NDI puntúa de 0 a 50 en quienes conducen automotores, mientras que sus resultados posibles van de 0 a 40 en quienes no lo hacen. Dado que la escala NDI tiene diferente forma de puntuar en distintas subpoblaciones (quienes conducen y quienes no), con el propósito de poder brindar medidas sumarias, informamos sus resultados como un porcentaje del máximo que podría obtener cada persona según su condición de conductora de automóviles o no.

tratamiento (esta proporción era solo de 5% al inicio). Documentamos además una mejoría estadísticamente significativa en el nivel del dolor entre la primera y la última sesión, lo que confirma la clara evolución favorable de ese síntoma.

En los específicos casos de personas con lumbalgia y cervicalgia observamos una mejoría estadísticamente significativa en los puntajes funcionales de Oswestry⁵ y NDI⁶ entre la primera y la última sesión. Estas mejorías documentan los resultados de tratamientos osteopáticos breves –un máximo de cinco sesiones de duración por paciente– en personas con dolor del sistema musculoesquelético.

Respecto de las limitaciones de nuestro trabajo, al no contar con un grupo control, no podemos discriminar cuánto de la mejoría es atribuible al tratamiento osteopático y cuánto a la evolución natural de la enfermedad. Sin embargo, cuando los pacientes llegan a nuestra sección, en general ya han ensayado otros tratamientos antes sin haber

conseguido resultados satisfactorios, lo que hace pensar que el tratamiento osteopático puede haber desempeñado algún papel importante en el alivio de sus síntomas.

La demanda de una mejor y más estandarizada atención de la salud es cada vez mayor, lo que obliga a los administradores de hospitales y de planes de asistencia de la salud a entender la diversidad de opciones diagnósticas y terapéuticas para nuestros pacientes⁹. Como adelantamos al inicio de este artículo, no suele ser común que los hospitales polivalentes brinden tratamientos osteopáticos entre sus servicios, por lo que nuestra institución constituye una excepción. Consideramos además que las evaluaciones sistemáticas de los resultados de su implementación –como la que compartimos en este artículo– contribuirá a los procesos de mejora de la calidad de su implementación y, por otro lado, servirán como insumo para la toma de decisiones compartidas con nuestros pacientes con dolores crónicos¹⁰⁻¹².

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Ward RC, ed. Foundations for osteopathic medicine. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
2. Curtil P, Métra A. Traité pratique d'ostéopathie viscérale. 2ème éd. rev. et corr. Paris: Frison-Roche; 2002.
3. Barral JP, Croibier A, eds. Manipulations vasculaires viscérales. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2009.
4. Torsten L. La osteopatía craneosacra. Barcelona: Paidotribo; 2002. p. 362.
5. Alcántara-Bumpiedro S, Flórez-García MT, Echávarri-Pérez C, et al. Escala de incapacidad por dolor lumbar de Oswestry. Rehabilitación. 2006;40(3):150-158.
6. Andrade Ortega JA, Delgado Martínez AD, Almécija Ruiz R. Validación de una versión española del Índice de Discapacidad Cervical. Med Clin (Barc). 2008;130(3):85-9.
7. Donabedian A. The role of outcomes in quality assessment and assurance. QRB Qual Rev Bell. 1992;18(11):356-60.
8. Licciardone JC. The evolving role of outcomes measurements and management in healthcare. J Am Osteopath Assoc. 1997;97(5):290-2.
9. Institute of Medicine (US). Committee on Quality of Health Care in America: Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
10. Patterson MM. Osteopathic research: the future. En: Ward RC, ed. Foundations for osteopathic medicine. Baltimore MD: Williams & Wilkins; 1997. p. 1115-24.
11. Snew RJ, Ricciardone JC, Gamber RG. Diseño e investigación de resultados. En: American Osteopathic Association. Fundamentos de medicina osteopática. 2a. ed. Montevideo: Médica Panamericana; 2003.
12. Andersson GB, Lucente T, Davis AM, et al. A comparison of osteopathic spinal manipulation with standard care of patients with low back pain. N Engl J Med. 1999;341(19):1426-31.

Vigilancia epidemiológica de siniestros viales en un hospital privado de la Ciudad de Buenos Aires. Año 2018

Rocío N. Barrios, Andrés M. Pereira, Nahuel Braguinsky Golde, Morena Díaz, Natalia S. Aráoz Olivos, Analía Ferloni, Valeria Aliperti, Ana M. Gómez Saldaño y Silvana B. Figar

RESUMEN

Introducción: los siniestros viales representan un significativo problema de salud pública y una de las principales causas de morbimortalidad evitables en la Argentina. La vigilancia epidemiológica permite valorar el alcance del problema y orientar respuestas. El objetivo de este estudio es describir las características demográficas, uso de la vía pública, mecanismo de producción, evaluación en Unidad de Emergencias y morbimortalidad de los casos ingresados en el sistema de vigilancia epidemiológica de siniestros viales en el Hospital Italiano de Buenos Aires durante el año 2018.

Materiales y métodos: estudio observacional de corte transversal. Se analizaron las variables sexo, grupo etario, tiempo de internación, tipo de usuario, mecanismo de producción, gravedad del herido y del siniestro.

Resultados: se registraron 404 consultas por siniestros viales. El sexo masculino fue el predominante en el 62,13% (251). El rango etario más frecuente abarcó los 25 a 44 años (187). La forma de traslado mayoritaria fue el automóvil en el 42,57% (172), seguido de motocicletas 29,21% (118). La gran mayoría fueron secundarios a colisiones entre dos vehículos. El 80,20% (324) ingresó deambulando por sus propios medios y el 83% (336) no requirió internación. El 90,6% (366) consultó por heridas leves. De los heridos graves, el 71,05% (27) fue de sexo masculino y el 26,32% (10) mayor de 75 años. La mayoría eran usuarios de automóvil. Ocurrieron 3 óbitos de mujeres mayores de 75 años.

Conclusión: se observó una mayor cantidad de siniestros viales en adultos jóvenes, principalmente en varones. En general, usuarios de vehículos que consultaron tras una colisión con otro vehículo. Mayormente, ingresaron por sus propios medios, no requirieron internación de ningún tipo y presentaron heridas leves. Los casos graves correspondieron en su mayoría a varones con gran proporción de adultos mayores. Los casos fatales ocurrieron en mujeres adultas mayores. Contar con información del perfil epidemiológico de los siniestros viales permite la comprensión de esta compleja problemática en el ámbito local y el diseño de estrategias de intervención ajustadas a dicho perfil.

Palabras clave: accidente de tránsito, servicios médicos de urgencia, monitoreo epidemiológico.

EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE OF ACCIDENTS IN A PRIVATE HOSPITAL IN THE CITY OF BUENOS AIRES. YEAR 2018

ABSTRACT

Introduction: road accidents represent a significant public health problem and one of the main causes of preventable morbidity and mortality in Argentina. Epidemiological surveillance makes it possible to assess the scope of the problem and guide responses. The objective of this study is to describe the demographic characteristics, use of the public highway, production mechanism, evaluation in the emergency center and morbidity and mortality of the cases admitted to the epidemiological surveillance system of road accidents at the Hospital Italiano de Buenos Aires during 2018.

Materials and methods: observational cross-sectional study. The variables sex, age group, length of stay, type of user, production mechanism, severity of the injured and the accident were analyzed.

Results: 404 consultations for road accidents were registered. Male sex was predominant in 62.13% (251). The most frequent age range was 25 to 44 years (187). The majority form of transportation was the automobile in 42.57% (172), followed by motorcycle vehicles 29.21% (118). The vast majority were secondary to collisions between two vehicles. 80.20% (324) were admitted wandering by their own means and 83% (336) did not require hospitalization. 90.6% (366) consulted for minor injuries. Of the seriously injured, 71.05% (27) were male and 26.32% (10) were older than 75 years. Most were car users. There were 3 deaths of women older than 75 years.

Conclusion: there was a greater number of road accidents in young adults, mainly in men. In general, vehicle users consulted after a collision with another vehicle. Moreover, they entered by their own means, they did not require hospitalization of any kind and presentation of minor injuries. Severe cases correspond mostly to males with a large proportion of older adults. The fatal cases occurred in older adult women. Having information on the epidemiological profile of road accidents allows the understanding of this complex problem at the local level and the design of intervention strategies adjusted to this profile.

Key words: car accident, emergency medical services, epidemiological monitoring.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2021; 41(1): 9-14.

Recibido: 3/11/20

Aceptado: 4/03/21

Área de Epidemiología (R.N.B., A.M.P., N.B.G., A.F., V.A., A.M.G.S), Servicio de Clínica Médica. Departamento de Investigación en Salud Poblacional (M.D., S.B.F.), Departamento de Investigación. Hospital Italiano de Buenos Aires. Gerencia Operativa de Epidemiología (N.S.A.O.), Ministerio de Salud de la Ciudad de Buenos Aires. Argentina
Correspondencia: rocio321@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los siniestros viales representan un problema de salud pública significativo debido a la magnitud de la carga de enfermedad secundaria a las lesiones ocasionadas en las personas involucradas en ellos. La cantidad de personas que fallecen indica que se trata de una verdadera epidemia en una gran cantidad de países, sin contar los lesionados con secuelas temporarias y permanentes, de los cuales en muchos casos no se cuenta con estadísticas certeras¹. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las muertes por lesiones de tránsito en el mundo afectan principalmente a los jóvenes entre 15 y 29 años, constituyendo la primera causa de muerte en este grupo etario. La mitad de las víctimas fatales totales por siniestros viales corresponden a motociclistas (23%), peatones (22%) y ciclistas (5%), los denominados “usuarios vulnerables de la vía pública”^{2,3}. En la Argentina, en el año 2017, fallecieron por esta causa 5611 personas y más de cien mil resultaron heridas, siendo la tasa bruta de mortalidad (TBM) para ese mismo año de 12,7 personas cada cien mil habitantes⁴. De esta forma, constituye una de las principales causas de morbimortalidad evitables en nuestro país. La población y el parque vehicular* constituyen indicadores indirectos de los factores de exposición al tránsito y, como consecuencia, a la siniestralidad vial. La distribución del parque vehicular total en el territorio nacional permite observar que, en relación estrecha con la distribución de la cantidad de habitantes, la mayor proporción del parque se encuentra concentrada en el AMBA (Área Metropolitana de Buenos Aires) (42,4%)⁴. De esta manera, en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) se estima que para dicho año hubo 151 víctimas fatales, lo que representa una TBM de 4,9 cada 100 000 habitantes¹.

La vigilancia epidemiológica constituye una herramienta para la toma de decisiones y para la planificación en salud, cuyo fin último es transformar una realidad que provoca, como en este caso, muertes evitables. En este proceso, uno de los primeros pasos es contar con datos fiables sobre víctimas mortales y traumatismos no mortales. Esta información permite valorar el alcance del problema, orientar las respuestas a él y evaluar la eficacia de las medidas de intervención y preventivas⁵. Si bien los siniestros viales no se encuentran actualmente dentro de los eventos de notificación obligatoria determinados por el Ministerio de Salud de la Nación, la vigilancia de estos es una actividad esencial para el desarrollo de intervenciones y se encuentra en proceso de desarrollo en la CABA.

El Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) es el primer efector privado de la CABA en implementar un circuito de vigilancia epidemiológica de este evento. Constituye un hospital de alta complejidad en el que se asiste una gran magnitud de pacientes. Tomando solo su Unidad de Emergencias, ingresan alrededor de 250 personas por día. Teniendo en cuenta la magnitud de pacientes que se evalúan diariamente en el HIBA, consideramos que el análisis de los datos del circuito de vigilancia epidemiológica implementado en los servicios de salud puede contribuir a comprender parte de esta compleja problemática de salud pública y constituir un insumo para el fortalecimiento de estrategias de prevención. En virtud de ello, el objetivo principal de este trabajo es describir las características demográficas, uso de la vía pública, mecanismo de producción, evaluación en Unidad de Emergencias y morbimortalidad de los casos ingresados en el sistema de vigilancia epidemiológica de siniestros viales en el HIBA durante el año 2018.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo de corte transversal. La población está definida como los pacientes que fueron atendidos a causa de un siniestro vial que hayan ingresado en la Unidad de Emergencias de la sede central de HIBA desde el 01/01/2018 hasta el 31/12/2018.

El criterio de inclusión fue: pacientes atendidos en la Unidad de Emergencias de la sede HIBA central que hayan ingresado a causa de un siniestro vial dentro de las 72 horas de ocurrido. Se excluyeron pacientes atendidos en otras sedes del HIBA.

Se utilizaron datos secundarios propios de la Historia Clínica Electrónica. Las variables utilizadas fueron sexo (femenino/masculino), grupo etario (0 a 4/5 a 9/10 a 14/15 a 19/20 a 24/25 a 34/35 a 44/45 a 54/55 a 64 65 a 74/75 y más), forma de traslado en la vía pública (automóvil/motovehículo/peatón/bicicleta/transporte de pasajeros/tren o metro), mecanismo de producción (colisión entre dos vehículos/atropello a peatón/ caída desde vehículo/derrape de vehículo/vuelco de vehículo), forma de ingreso en la Guardia (traslado por sus propios medios/traslado en ambulancia), tipo de egreso de la Guardia (alta a domicilio sin internación/internación en el hospital/alta voluntaria), gravedad de la lesión (heridas leves: no requiere hospitalización en unidad cerrada/heridas graves: toda persona que requiera hospitalización en una unidad cerrada), gravedad del siniestro (no mortal/mortal), tiempo de internación en el hospital (en días). Las variables categóricas se presentaron como frecuencias y porcentajes con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%), las cuantitativas continuas como media y desvío estándar; y de las ordinales mediana, primer (q1) y tercer cuartil (q3). Para el análisis de los datos se

*Conformado por el parque automotor (el cual comprende automóviles, camionetas, camiones y ómnibus), el motovehicular (en el que se incluyen ciclomotores, motocicletas, motocarros, motocargas y motofurgones, motonetas, triciclos y cuatriciclos con motor) y el de maquinarias (que incluye maquinas agrícolas, aplanadora, grúa mecánica, tractores y acoplados entre otros).

utilizaron el *software* Microsoft Excel 1997-2003® y el programa estadístico Epi Info 7®.

Consideraciones éticas: este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación (CEPI) del HIBA (Protocolo N.º 4099).

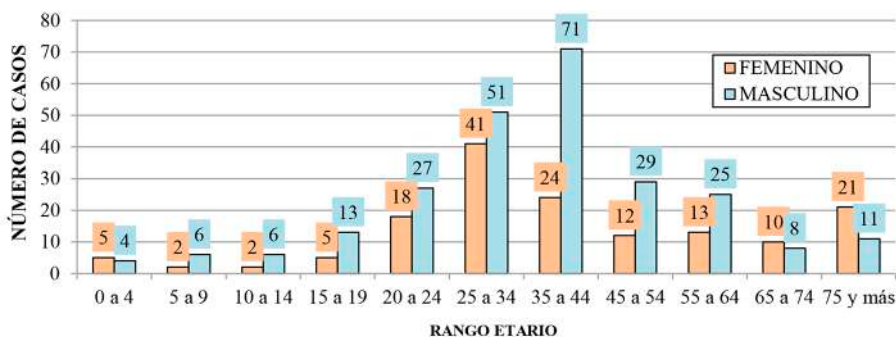
RESULTADOS

Características demográficas

Durante el año 2018 se presentaron 404 casos de siniestros viales a través del sistema de vigilancia del HIBA, de los cuales 62,13% (251) fueron varones. En el gráfico 1 se muestra la distribución de los siniestros viales por grupo etario según sexo. Los grupos etarios con mayor frecuencia de siniestros fueron los de 35 a 44 años (23,52; 19,26-27,77) y los de 25 a 34 años (22,77; 18,56-26,99); en ambos casos se afectó principalmente la población masculina.

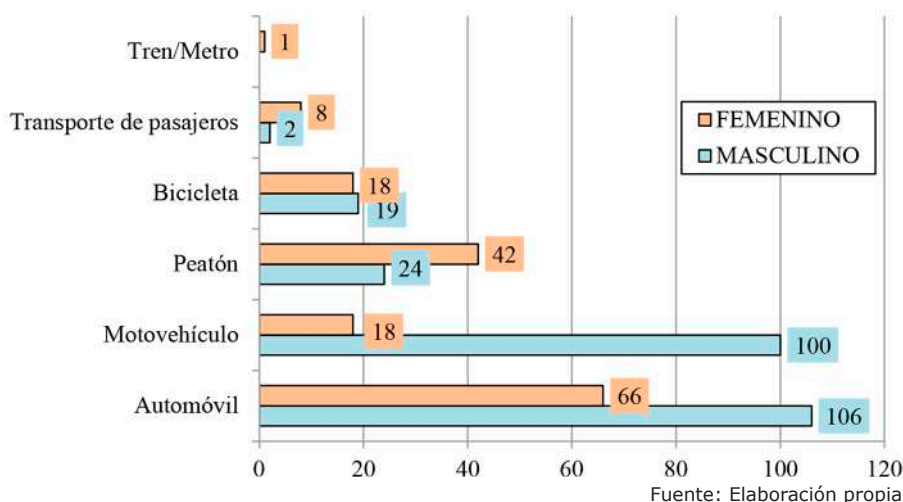
Características vinculadas al uso de la vía pública

En el gráfico 2 se describen los siniestros viales por forma de traslado en la vía pública según sexo. En 172 casos (42,57; 37,63-47,52) el traslado fue en automóvil y en 118 casos (29,21; 24,65-33,77) fue en motovehículo. En estos subgrupos predominó el sexo masculino. Solo 66 casos (16,34; 12,61-20,07) fueron peatones y, en 10 casos (2,48; 0,84-4,11), el traslado fue en transporte para pasajeros. En estos dos últimos subgrupos predominó el sexo femenino. En el cuadro 1 se muestra el mecanismo de producción del siniestro vial en cada uno de los casos. Se observa que la colisión entre dos vehículos fue el más frecuente. Podemos mencionar que dentro de este grupo predominaron las que involucraban dos automóviles en 125 casos (30,94; 26,30-35,57), seguidas de las que involucraban un automóvil y un motovehículo en 60 casos (14,85%; 11,26-18,44).



Fuente: Elaboración propia.

Gráfico 1. Siniestros viales por grupo etario según sexo. HIBA central. Año 2018. n = 404



Fuente: Elaboración propia.

Gráfico 2. Siniestros viales por forma de traslado en la vía pública según sexo. HIBA central. Año 2018. n = 404.

Evaluación en Unidad de Emergencias

En cuanto a la forma de ingreso en la Unidad de Emergencias, en 324 casos (80,20; 75,90-83,91) fue deambulando por los propios medios, mientras que en 77 casos (19,06; 15,41-23,31) se ingresó a partir del traslado en ambulancia. Con respecto a la forma de egreso desde la Unidad de Emergencias, 336 casos (83,17; 79,08-86,61) recibieron el alta a su domicilio, 52 casos (12,8; 9,41-16,08) requirieron algún tipo de internación y en 16 casos (4; 2,04-6,10) hubo retiro voluntario sin haberse completado la evaluación de guardia.

Morbimortalidad de los siniestros viales

En el cuadro 2 se observa el franco predominio de siniestros viales no mortales y de aquellos que generaron heridas leves. Cabe aclarar que, en quienes presentaron heridas graves requiriendo internación en unidad cerrada, la mediana del tiempo de permanencia en el hospital fue de 8,5 días (3-30). En dicho subgrupo fueron de sexo masculino 27 casos (71,05; 83,56-58,43) y el grupo etario dominante fue el de 75 años y más con 10 casos (26,32; 40,32-12,38). Por otra parte, aquellos que correspondieron a siniestros

Cuadro 1. Siniestros viales por mecanismo de producción. HIBA central. Año 2018. n = 404

Mecanismo	n	% (IC95%)
Colisión entre dos vehículos	249	61,49 (56,77-66,50)
Atropello a peatón	66	16,34 (12,61-20,07)
Caída desde vehículo	49	12,13 (8,82-15,44)
Vuelco de vehículo	9	2,23 (0,67-3,79)
Derrape de vehículo	7	1,73 (0,34-3,13)
Sin dato	24	5,9 (5,87-5,93)

Fuente: Elaboración propia.

Cuadro 2. Siniestros viales por gravedad del siniestro y gravedad de la lesión. HIBA central. Año 2018. n = 404

Gravedad del siniestro	n	% (IC95%)
Siniestro no mortal	401	99,26 (97,85-99,85)
Siniestro mortal	3	0,74 (0,19-2,34)

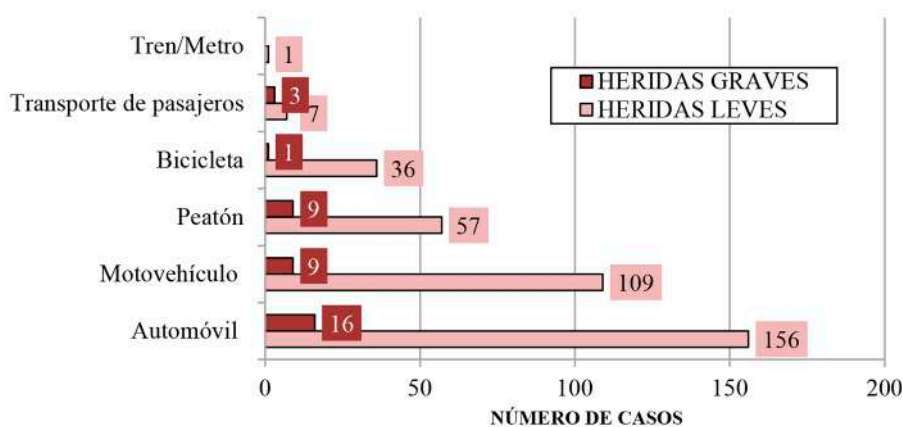
Gravedad de la lesión	n	% (IC 95%)
Heridas leves	366	90,59 (88,85-99,85)
Heridas graves	38	9,41 (6,82-12,79)

Fuente: Elaboración propia.

viales mortales involucraron a 3 mujeres mayores de 75 años, dos peatones y una usuaria de automóvil. Finalmente, en el gráfico 3 se analiza la gravedad de la lesión según la forma de traslado en la vía pública. Allí se observa que el segmento afectado con mayor gravedad correspondió al de quienes se trasladaban en automóvil, junto a quienes lo hacían en motovehículo y a los peatones.

DISCUSIÓN

En este estudio se observó, entre los hallazgos más importantes, que la mayor cantidad de los siniestros viales ingresados en el sistema de vigilancia epidemiológica en el HIBA durante el año 2018 se produjo en adultos jóvenes varones, que el mecanismo de producción más frecuente fue la colisión intervehicular y que las heridas graves fueron infrecuentes y la fatalidad, limitada solo a adultos mayores. El perfil global de víctimas de siniestros viales identificado para dicho año en la Argentina también corresponde mayormente a adultos jóvenes de sexo masculino⁹. Esto se evidencia, a su vez, en otros países de medianos y bajos ingresos de América Latina y el mundo^{2,3}. Su variación de



Fuente: Elaboración propia.

Gráfico 3. Siniestros viales por gravedad de la lesión según forma de traslado en la vía pública. HIBA central. Año 2018. n = 404.

acuerdo con la forma de traslado en la vía pública resulta coincidente con lo informado en CABA para el año 2016. Allí se vio que, entre los motociclistas, ciclistas y ocupantes de automóvil, la participación masculina fue superior al 70%; en cambio, entre los peatones su participación caía al 54,2%⁷.

Lo mencionado encuentra relación con que, a nivel nacional, la población conductora se encuentra conformada en su mayoría por varones de entre 16 y 45 años, principalmente usuarios de automóviles o camionetas, seguidos por los usuarios de motovehículos⁴. La asociación entre masculinidad y siniestralidad vial no es solo estadística, sino se encuentra vinculada a factores socioculturales relativos a la construcción de la masculinidad dominante y las conductas de riesgo¹¹.

La colisión entre dos vehículos como mecanismo de producción predominante en los siniestros viales también fue descripta para dicho año en nivel nacional⁹. La concentración de la población y el parque vehicular constituyen indicadores indirectos de siniestralidad vial⁴, siendo ambos característicos de una jurisdicción como CABA.

En un informe del año 2018 sobre siniestros viales registrados en los hospitales públicos de CABA, se observó que los heridos graves correspondieron al sexo masculino en el 71,9% de los casos y se encontraban en la franja etaria entre 15 y 44 años en el 70,4% de ellos¹⁰. Esto implica un gran problema de salud pública, en tanto podría traducirse desde el punto de vista sanitario en años de vida perdidos por discapacidad o años de vida productivos perdidos⁶. A su vez, en dicho informe, los heridos graves correspondían mayormente a usuarios de motovehículo en el 45,9%, seguido de peatones en el 19,2% y, finalmente, de usuarios de automóviles en el 17,9%¹⁰. Este patrón se repite a nivel nacional e internacional⁸. La mayor presencia de adultos mayores de 75 años y usuarios de automóviles entre los heridos graves en nuestro estudio podría explicarse porque dichos informes consideran como heridos graves a aquellos que exigen hospitalización de al menos 24 horas o una atención especializada (como en caso de fracturas, conmoción, shock grave y laceraciones importantes)^{8,10}. Por otra parte, en el caso de siniestros viales mortales, la bibliografía evidencia que en CABA en el año 2016, el 66,5% de las víctimas fatales de los siniestros viales fueron de sexo masculino y el 50,1% tenían entre 15 y 34 años. Sin embargo, en el caso puntual de peatones, la franja con mayor cantidad de víctimas es la de los 75 años y más, lo que es coincidente con lo visto en nuestro estudio⁷.

Algunas de las discrepancias entre lo informado a nivel jurisdiccional a partir de datos de hospitales públicos y lo relevado en nuestro estudio, se encuentran determinadas por el funcionamiento de la red Sistema de Atención Médica de Emergencias (SAME). Bajo este sistema la totalidad de los auxilios en la vía pública son derivados de manera sistemática a hospitales públicos de CABA para

su evaluación inicial. Por tanto es probable que muchos de los casos graves asistidos en el HIBA provengan de un hospital público por contar con cobertura de salud por obra social y/o prepaga.

Finalmente, consideramos que contar con información del perfil epidemiológico de los siniestros viales permite colaborar con la comprensión de esta compleja problemática en un ámbito local y específico. Esto contribuye con evidencia permanente para el diseño de estrategias de intervención ajustadas a dicho perfil.

CONCLUSIONES

En este estudio se observó que la mayor parte de los pacientes que acudió a la Unidad de Emergencias del HIBA a causa de un siniestro vial durante el año 2018 correspondió a adultos jóvenes varones. Sin embargo, el perfil de pacientes que consultaron por un siniestro vial varió de acuerdo con su forma de traslado en la vía pública. Quienes los hicieron en automóvil o motovehículo fueron principalmente varones y, en el caso de ser peatones o trasladarse en transporte de pasajeros, las mujeres se encontraron mayormente involucradas.

En cuanto al mecanismo de producción del siniestro vial, la colisión entre dos vehículos fue el responsable de la mayor cantidad de consultas. La mayor parte de los casos ingresó en la Unidad de Emergencias deambulando por sus propios medios y recibió el alta a su domicilio sin requerir internación. Se observó que la mayor parte de las consultas correspondieron a lesiones leves, es decir, la proporción de casos que requirió internación hospitalaria en unidad cerrada fue baja. Al analizar puntualmente estos últimos casos, se identificó que predominó el sexo masculino, con gran proporción de mayores de 75 años. A su vez, el grupo más afectado fue el de usuarios de automóvil, seguido por motociclistas y peatones. Por otra parte, en el caso de siniestros viales mortales, las víctimas fatales de nuestro estudio correspondieron a mujeres mayores de 75 años.

A partir de este primer informe pueden realizarse propuestas de mejora para el sistema de vigilancia epidemiológica de siniestros viales implementado en el HIBA. La incorporación de elementos que permitan analizar patrones geográficos y temporales, así como también su vinculación a políticas preventivas ya instauradas permitiría abonar a un análisis más integral sobre la problemática. De esta forma, podría incentivarse el registro sistemático de datos acerca del lugar geográfico, la hora de ocurrencia del siniestro vial, el uso de casco o cinturón de seguridad y la evaluación de alcoholemia en casos específicos.

Agradecimientos: a todo el equipo que participó en la implementación del circuito de vigilancia epidemiológica de siniestros viales en el Hospital Italiano de Buenos Aires y colaboró con este estudio.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Observatorio de Seguridad Vial. Informe estadístico sobre las víctimas fatales a causa de siniestros viales en la Ciudad de Buenos Aires: año 2017 [Internet]. Buenos Aires: Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Ministerio de Justicia y Seguridad; 2018 jun [citado 2019 mayo 3]. Disponible en: https://www.buenosaires.gov.ar/sites/gcaba/files/informe_victimas_fatales_2017_0.pdf.
2. World Health Organization. Global status report on road safety 2013: supporting a decade of action. Geneva: WHO; 2013.
3. Grupo de colaboración de las Naciones Unidas para la Seguridad Vial. Plan mundial para el decenio de acción para la seguridad vial 2011–2020 [Internet]. Geneva: WHO; 2011 jul [citado 2019 mayo 3]. Disponible en: https://www.who.int/roadsafety/decade_of_action/plan/plan_spanish.pdf.
4. Argentina. Ministerio de Transporte. Observatorio vial. Situación de la seguridad vial en la Argentina: datos y análisis para una visión integral del problema: información disponible hasta el año 2016 [Internet]. Buenos Aires: el Ministerio; 2018 mar [citado 2019 mayo 3]. Disponible en: https://www.argentina.gov.ar/sites/default/files/situacion_de_la_seguridad_vial_en_la_argentina_25.06.pdf.
5. Vigilancia de lesiones ocasionadas por siniestros viales en la Ciudad de Buenos Aires. Boletín Epidemiológico Semanal. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. 2047;2(47):16-25.
6. Keller ME, Azar J, Liendro N, et al. Estimación de la carga global de enfermedad por siniestros viales: Ciudad de Buenos Aires: año 2017 [Internet]. Buenos Aires: Argentina. Ministerio de Transporte. Observatorio Nacional Vial; Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Observatorio de Seguridad Vial; 2018 dic [citado 2019 mayo 16]. Disponible en: https://www.argentina.gov.ar/sites/default/files/ansv_observatoriovial_dalys_caba2.pdf.
7. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Observatorio de Seguridad Vial. Informe estadístico sobre la siniestralidad vial en la Ciudad de Buenos Aires: año 2016 [Internet]. Buenos Aires: el Observatorio; 2017 mayo [citado 2019 mayo 16]. Disponible en: https://www.buenosaires.gov.ar/sites/gcaba/files/informe_estadistico_2016.pdf.
8. Organización Panamericana de la Salud. Informe sobre el estado de la seguridad vial en la región de las Américas [Internet]. Washington, D.C.: OPS; 2009 [citado 2019 mayo 16]. Disponible en: https://www.who.int/violence_injury_prevention/road_safety_status/2009/gsrss_paho.pdf.
9. Argentina. Ministerio de Transporte. Dirección Nacional de Observatorio Vial. Anuario estadístico de siniestralidad vial: año 2018 [Internet]. Buenos Aires: el Ministerio; 2019 noviembre [citado 2019 mayo 16]. Disponible en: https://www.argentina.gov.ar/sites/default/files/ansv_anuario2018_v3.pdf.
10. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Observatorio de Seguridad Vial. Vigilancia de lesiones ocasionadas por siniestros viales en la Ciudad de Buenos Aires: año 2018 [Internet]. Buenos Aires: el Observatorio; 2019 [citado 2019 mayo 16]. Disponible en: https://www.buenosaires.gov.ar/sites/gcaba/files/vigilancia_de_lesionados_por_siniestros_viales_en_el_sistema_publico_de_salud_de_la_ciudad_2018.pdf.
11. Ledesma Moral B. Siniestralidad vial y masculinidad [Internet]. Araba: Instituto Vasco de la Mujer; 2009 [citado 2019 mayo 16]. Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/material/es_gizonduz/adjuntos/Siniestralidad%20vial%20y%20masculinidad.%20Beatriz%20Moral.pdf.

Caracterización de estudios por imágenes realizados en niños sanos en un centro de atención ambulatoria: percepciones, creencias y expectativas de sus padres

Gabriela Urman, Juan M.R. Albano, Eduardo Jorge Urman,
Laura Cortés Lopera y Arnoldo Grosman

RESUMEN

Introducción: los estudios por imágenes (EPI) son de gran ayuda para el diagnóstico clínico, pero su uso irracional puede ocasionar daños.

Objetivos: relevar las percepciones y expectativas sobre estudios por imágenes pediátricos en un grupo de padres de niños sanos. Evaluar los datos obtenidos en relación con el registro de EPI solicitados por Guardia durante el mismo período.

Materiales y métodos: estudio exploratorio, descriptivo, cuali-cuantitativo mediante una encuesta en una muestra por conveniencia en un centro pediátrico ambulatorio, a lo largo de dos meses. Análisis retrospectivo de solicitud de EPI en el registro informatizado de historias clínicas de Guardia durante el mismo período.

Resultados: respondieron 243 padres. El 93,4% refirió conocer métodos de EPI (la radiografía[Rx] fue el más conocido). Se había realizado al menos un EPI al 83,4% de los niños en los últimos doce meses. El estudio fue explicado en forma clara en el 96,4% de los casos. Un 47,7% de los padres refirieron conocer las consecuencias del uso repetitivo de EPI. El 81,6% acordó con que “ante cualquier traumatismo se debe realizar Rx para descartar fractura”. Más del 60% consideró que debe realizarse Rx de tórax a todo niño con tos sin fiebre o con fiebre de más de dos días y 55% solicitarían Rx de senos paranasales si el niño elimina mocos verdes. El 49,8% opinó que los médicos piden EPI de menos (por falta de recursos, para trabajar menos o para ahorrar dinero). Durante el período estudiado se solicitó una radiografía al 5% de los pacientes que consultaron por Guardia; no se encontró justificación para solicitar el estudio en el 29% de los casos.

Conclusión: un gran porcentaje de padres conoce los EPI; sin embargo, desconocen los riesgos asociados a su uso. Existen errores de concepto que generan expectativas desmedidas con respecto a la indicación de Rx. Se informó un exceso en las solicitudes de EPI por Guardia. Los padres consideran que los médicos solicitan EPI de menos.

Palabras clave: radiación, pediatría, padres.

CHARACTERIZING IMAGING STUDIES IN HEALTHY PEDIATRIC PATIENTS IN AN AMBULATORY CENTER: PARENTAL PERCEPTIONS, BELIEFS AND EXPECTATIONS

ABSTRACT

Introduction: pediatric radiologic exams (PRE) are of great value for clinicians. Its over or misuse can lead to irreparable damage that can be prevented.

Objective: to describe perceptions and expectations for the use of PRE among healthy children's parents in an ambulatory center. To analyze these results in relation to the report of PRE performed in the emergency room during the same period.

Methods: observational, cross sectional, quali-quantitative study using a survey on a convenience sample conducted in an outpatient pediatric center over a two months period. Retrospective analysis of medical records to evaluate PRE requested on the ER during the 2 months of the study.

Results: 243 parents completed the survey. 93,4% were familiar with PRE (X-rays being the most popular among them). 83,4% of children in our sample had at least one PRE in the past 12 months. The need and utility of the study had been explained to the parents clearly in 96,4% of cases. 47,7% of parents knew about the side effects associated with repetitive use of PRE. 81,6% agreed with the statement “in the event that a child should suffer any trauma, an X-Ray should be performed to look for fractures”. Over 60% think a chest X ray has to be obtained if the child has fever for over 48 hours and 55% would expect an X ray to be performed whenever a child has green nasal discharge. 49,8% respondents think that doctors order less than necessary (for lack of resources, unwillingness to work in or to save money). The analysis of clinical reports showed that X-Rays were performed to 5% of children at the emergency clinic. Among them, we found no reason for the study in 29% of the cases.

Conclusion: we found that parents were very familiar with PRE, however less than half our sample knew of the potential risks related to their use. There are considerable misconceptions among parents regarding X-Ray use. Parents considered that doctors order too little PRE.

Key words: radiation, pediatrics, parents.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2021; 41(1): 15-20.

INTRODUCCIÓN

Antecedentes

En la actualidad, los estudios por imágenes (EPI) se consideran auxiliares de primera línea para el diagnóstico, tratamiento y control de diferentes patologías. Sin embargo, más allá de su innegable utilidad no están exentos de consecuencias adversas que impactan tanto sobre la salud como sobre la calidad y los costos relacionados con la atención¹⁻³.

El concepto de percepción de riesgo se refiere a la idea que una persona tiene sobre la base de sus creencias e historia. Es de carácter personal, multidimensional y muchas veces independiente de la realidad. Forma parte del imaginario de los padres y determina en parte las preocupaciones y expectativas con respecto a la salud de sus hijos. Estas creencias desempeñan un papel en la atención médica y pueden de alguna manera (implícita o explícitamente) influir sobre las decisiones que tomamos como profesionales de la salud^{1,2,4,5}.

Es poco lo que se conoce acerca de las creencias de los padres sobre las indicaciones y eventuales problemas asociados al uso de estudios por imágenes. Un estudio realizado por Boutis y cols. evidenció que las expectativas de los padres acerca de la realización de una tomografía se modificaban conforme se brindaba asesoramiento sobre los riesgos potenciales del uso de radiaciones en la infancia⁶. Existe una creciente preocupación acerca de los eventuales daños a largo plazo asociados a la exposición a radiaciones ionizantes (leucemia, tumores del sistema nervioso central), especialmente en niños dado que son más sensibles a la radiación que los adultos. A pesar de que los beneficios son mayores que los riesgos absolutos, las dosis de radiación por estudios diagnósticos deben reducirse a lo mínimo indispensable, a la vez que se deben considerar otras opciones diagnóstico-terapéuticas que puedan resultar pertinentes y no impliquen el uso de radiaciones ionizantes^{7,8}.

En ocasiones, la presión que ejercen los pacientes, o en este caso los padres, puede modificar la forma en que los médicos toman decisiones con respecto a la atención de sus pacientes. Esto incluye la solicitud de estudios radiológicos que no son considerados necesarios y forma parte de lo que se conoce como medicina defensiva⁹⁻¹².

Existen a nivel internacional numerosas estrategias y grupos de trabajo que intentan regular, investigar y concientizar acerca del uso de radiaciones con fines diagnóstico-terapéuticos en niños. Entre sus premisas reconocen la importancia de la presión que en ocasiones ejercen los padres sobre los profesionales de salud. Como ejemplo se puede citar al grupo ALARA (*as low as reasonably achievable* en inglés, o en español “tan bajo como sea razonablemente alcanzable”)¹³ o los protocolos *Image Gently* o *Image wisely*^{5,14}.

A nivel local y regional no hay trabajos que exploren las expectativas de los padres con respecto al uso de EPI,

como sí los hay en cuanto al uso racional y prescripción de antibióticos en la atención ambulatoria. Contar con esta información y cruzarla con la caracterización de las solicitudes de estudios permitirá generar estrategias dirigidas que tiendan a mejorar la comunicación, la racionalidad de las prácticas realizadas y la calidad de atención en general.

OBJETIVOS

En este trabajo se diseñó un estudio exploratorio con el objetivo de evaluar el nivel de conocimiento, expectativas y creencias de padres de niños sanos acerca de las indicaciones y riesgos de los estudios por imágenes y caracterizar la solicitud de radiografías en el servicio de demanda espontánea.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio cuali-cuantitativo, de tipo descriptivo-analítico, de corte transversal.

Condiciones de realización del estudio

El estudio se llevó a cabo durante los meses de septiembre y octubre de 2019 en un consultorio pediátrico en una zona céntrica de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), República Argentina, asociado a la Universidad Maimónides. En este centro se atienden pacientes con cobertura de salud por obra social que residen en la Ciudad de Buenos Aires y el área metropolitana. También, se realizó un análisis de solicitud de radiografías en la Guardia externa en el mismo período en un servicio hospitalario de pediatría donde se atiende la misma población con los mismos profesionales.

Participantes

Se incluyeron todos los niños de ambos sexos, entre 1 año y 15 años 11 meses 30 días, y sus padres. Se invitó a responder a todos los padres de pacientes que consultaron en forma programada durante el período de recolección de datos los días lunes, miércoles y viernes entre las 9:30 y las 13 horas. Se excluyeron de la muestra los pacientes con enfermedades crónicas que requieren el uso frecuente de estudios por imágenes.

Variables

Las variables consideradas en la encuesta fueron: aspectos sociodemográficos (parentesco con el niño, sexo del niño y nivel máximo de estudios del acompañante), conocimiento acerca de los métodos de diagnóstico por imágenes, cantidad de estudios realizados a los niños en los últimos 12 meses, percepción sobre cantidad de estudios solicitados por los médicos, grado de acuerdo con la necesidad de prescribir una radiografía en 4 escenarios clínicos cotidianos y conocimiento de los efectos adversos relacionados con el uso de EPI.

Se enunciaron una serie de situaciones clínicas frecuentes en la práctica clínica para indagar la expectativa acerca de la indicación de estudios por imágenes, particularmente una radiografía.

1) Ante un niño con fiebre de más de 48 horas es necesario realizar una radiografía de tórax para descartar un proceso infeccioso.

2) Ante cualquier traumatismo se debe realizar una radiografía para descartar una fractura.

3) Si un niño elimina mocos verdes por la nariz, requiere una radiografía de senos paranasales para descartar sinusitis.

4) Se debe solicitar una radiografía de tórax ante un cuadro de tos sin fiebre para descartar neumonía.

Las variables relevadas en el análisis de solicitud de radiografías por Guardia fueron: edad del paciente, motivo de consulta, tipo de radiografía solicitada y pertinencia de la solicitud en función de los datos de la historia y las normas y protocolos vigentes. No se incluyeron en el análisis de las solicitudes por Guardia otros EPI, ya que no se realizan en forma ambulatoria en el centro participante.

Fuente de los datos y mediciones

Las preguntas de la encuesta eran de tipo cerrado y se construyeron y validaron sobre la base de la opinión de un panel de expertos y la consulta de bibliografía pertinente (incluyendo consensos nacionales e internacionales y guías de práctica clínica). No se realizaron pruebas de confiabilidad al instrumento de medición.

Se llevó a cabo una prueba piloto en 20 participantes de la misma población un mes antes del estudio que permitió clarificar términos y modificar las preguntas que generaban algún tipo de duda. La información sobre historias clínicas electrónicas del Servicio de Guardia externa durante el mismo período se encontraba almacenada en los servidores del área de Informática médica del centro, al cual se solicitó acceso.

Acerca de los sesgos de la investigación, para evitar los evitables, se invitó a participar del estudio a todos los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, se utilizaron instrumentos de medición válidos y se garantizó el entrenamiento de los investigadores que participaron en el registro de las respuestas de la encuesta.

Tamaño de la muestra

Para las encuestas la muestra fue no probabilística, sistemática.

Para el análisis de las historias clínicas se tomaron la totalidad de las consultas efectuadas en el período.

Métodos estadísticos

El análisis de los datos se realizó a través del programa Excel® 2010 y el sistema de análisis estadístico y gestión de datos (SPSS- Statistical Package for Social Sciences -20.0®

para Windows). Las respuestas se informaron mediante análisis de frecuencias. La comparación de proporciones se realizó mediante la prueba de Chi cuadrado. Se tuvo en cuenta un índice de confianza del 95% y significancia $p < 0,05$.

Aspectos éticos

El cuestionario fue autoadministrado, anónimo y de respuesta voluntaria. Se aseguró la confidencialidad de los datos. Los participantes autorizaron verbalmente y por escrito el uso de los datos obtenidos en este estudio, que contó con el aval del Comité de ética de la Universidad Maimónides.

RESULTADOS

Participantes y datos descriptivos de la población

De 295 padres a los que se les ofreció tomar la encuesta, respondieron 243 padres durante un período de dos meses, siendo la aceptación del 82,37%. De estos, el 74,9% fueron madres las que se habían acercado a la consulta y respondieron a la encuesta. Las edades de los niños fueron: menores de 24 meses el 20% (n = 50), entre 2 y 5 años 11 meses 30 días el 30,8% (n = 75), entre 6 y 11 años 11 meses y 30 días un 31,2% (n = 76) y entre 12 y 15 años 11 meses y 30 días el 18% (n = 42) restante. No hubo diferencias significativas por sexo del niño ni por nivel de estudios del acompañante ($p = 0,2$). Estos resultados se resumen en el cuadro 1.

Datos recolectados y principales resultados

El 93% de los entrevistados refirió conocer algún método de EPI. En orden decreciente de familiaridad mencionaron radiografía, ecografía, resonancia y tomografía.

El gráfico 2 muestra el grado de acuerdo de los padres encuestados con la pertinencia de realizar estudios en las 4 situaciones hipotéticas planteadas en la sección "Variables". El grado de acuerdo con la necesidad de realizar una radiografía ante cualquier traumatismo para descartar

Cuadro 1. Características de la población encuestada

	Total
Cuidador primario encuestado (N)	243
Nivel de educación alcanzado (%)	
Primario	10,31
Secundario	70,57
Terciario	13,23
Universitario	5,89
Madres (%)	74,9
Niños (%)	51,76
Niñas (%)	48,23

fracturas fue superior al 80%, en cuanto a la necesidad de realizar una radiografía de tórax, el 63,8% estuvo de acuerdo si un niño tiene fiebre de más de 48 horas de evolución y el 61,5% en casos de tos sin fiebre. El 55% considera pertinente realizar radiografía de senos paranasales si el niño elimina mocos verdes.

A la pregunta de si en los últimos doce meses se había practicado algún EPI a su hijo, el 69,1% de los encuestados respondió afirmativamente. El gráfico 1 muestra la distribución según la cantidad de estudios realizados por niño (n=168). El médico había explicado la necesidad y utilidad del estudio en forma clara en el 96,4% de los casos. El 97,5% de los padres refirió haber comprendido dicha explicación. Al preguntar si conocían alguna consecuencia negativa del uso repetitivo de los EPI, el 47,7% respondió que sí, mientras que el resto las desconocía.

Al indagar sobre la percepción que los padres tenían de la cantidad de EPI que suelen solicitar los pediatras, el 13,2% de los encuestados opinó que se piden estudios de más, un 37% opinó que la solicitud se hace en la medida justa y el 49,8% (n = 121) consideró que se piden de menos.

Se realizó un análisis del subgrupo de padres que habían referido que los médicos solicitan estudios “de menos”. Sobre las causas de la no solicitud de EPI, el 23% respondió que consideraba que se debía a la falta de recursos, el 18% que no pedían EPI para trabajar menos, para ahorro de dinero el 8,8% y opinaron que no se solicitaban suficientes EPI por otras causas el 50,2%. Al analizar el número de estudios realizados a los niños cuyos padres consideraron que los pediatras piden estudios de menos, se encontró que al 69,4% se les había pedido algún EPI en los últimos 12 meses, y de ellos incluso al 54,8% se les habían practicado más de 3 estudios.

Hubo una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) en la percepción de la cantidad de estudios

que solicitan los pediatras entre los padres que refirieron conocer los efectos adversos de las radiaciones y aquellos que los desconocían.

Resultados de las historias clínicas de Guardia

Del análisis del registro de historias clínicas electrónicas de la Guardia se desprende que se atendieron en los 2 meses de estudio 2645 niños. De ellos, se solicitaron radiografías al 5% (n = 126). Tras descartar las 14 historias clínicas pertenecientes a pacientes menores de un año, se evaluaron las 112 que cumplían los criterios de inclusión. El gráfico 3 muestra el tipo de radiografías solicitadas. Al cotejar los datos de la historia con nuestras guías y protocolos ins-

Cantidad de estudios en últimos 12 meses

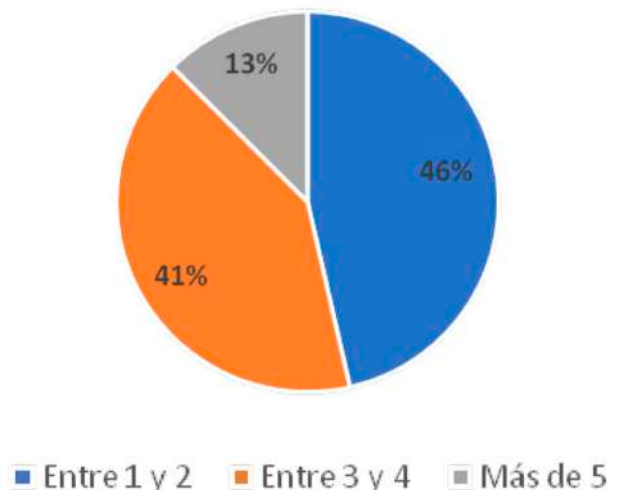


Gráfico 1. Cantidad de estudios por imágenes realizados por niño en los últimos 12 meses

Expectativa de realización de radiografía según síntoma

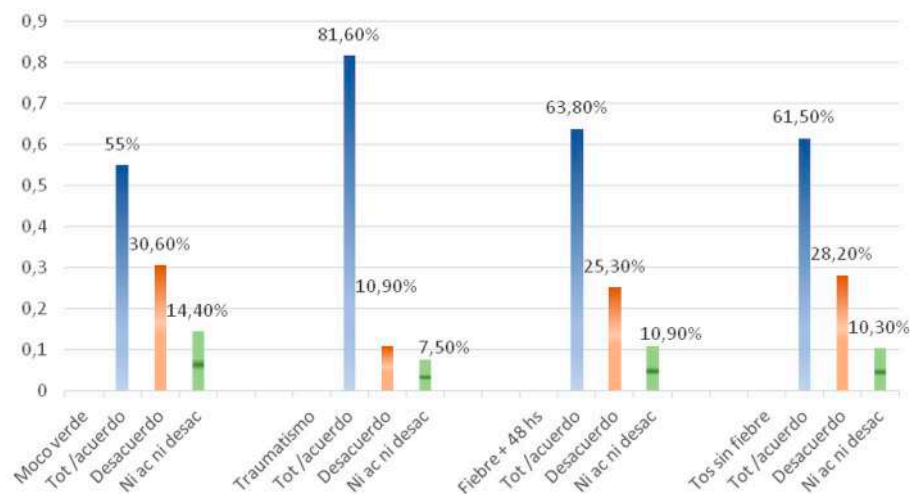


Gráfico 2. Grado de acuerdo de los padres con la necesidad de solicitar una radiografía

Tipo de radiografía (n = 112)

VAI ■ VAS ■ CRÁNEO ■ TRUMATO ■ ABDOMEN ■

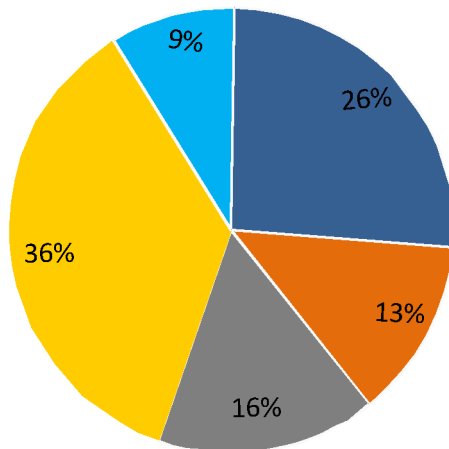


Gráfico 3. Tipo de radiografía solicitada según motivo de consulta. VAI: vía aérea inferior; VAS: vía aérea superior.

tucionales, el 71% tenían indicación de realización de radiografía.

DISCUSIÓN

Interpretación

Lo primero que llama la atención en nuestro estudio es el número importante de estudios practicados en una población de niños sanos. Este abuso en la solicitud de estudios está ampliamente descrito en la bibliografía y probablemente su origen sea complejo y multicausal. Muchas veces los estudios quedan retenidos en una institución por lo que el próximo profesional de salud debe repetirlos; en otras ocasiones posiblemente haya una gran permeabilidad de los médicos a las demandas de los padres que asocian los EPI con calidad asistencial (esto último tal vez reforzado por nuestro hallazgo de un gran número de padres que piensa que los médicos piden estudios de menos).

Un estudio realizado en Chile por Carvajal y cols. sobre una muestra de 330 adultos jóvenes con alto nivel educativo encontró que el 78% se había efectuado 3 o más estudios radiológicos, a la vez que informaron una falta de conocimiento acerca de cuáles son los EPI que involucran radiaciones ionizantes³.

En un informe de la División de Radiodiagnóstico del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde de CABA, durante el año 2013 la práctica más solicitada seguía siendo la radiografía de tórax¹¹. Esto coincide con nuestros hallazgos donde el método por imágenes más familiar para los padres resultó ser la radiografía.

El hallazgo de que más del 95% de los padres refirieron haber recibido información clara por parte del médico pero que solo el 47% conoce los riesgos asociados al uso

repetido de EPI refuerza lo referido por autores como Wildman-Tobriner que, en una encuesta realizada a 169 pediatras, refirieron falta de tiempo para informar a los pacientes antes de los EPI, priorizando las advertencias sobre los riesgos de la sedación y eventuales alergias al contraste por sobre los riesgos asociados a la radiación¹.

En nuestro estudio, al igual que hallazgos de otros autores, encontramos que el grado de conocimiento de los efectos adversos de las radiaciones modifica la expectativa de solicitud por parte de los padres. Un trabajo publicado por Boutis y cols. en 2013 entre padres de niños que consultaban a la Guardia tras un TEC (traumatismo encefalocraneal) refiere que aproximadamente la mitad de los padres encuestados en el Departamento de Emergencias desconocían los riesgos asociados al uso de tomografías computarizadas. A diferencia de nuestro diseño, este estudio se realizó en el marco de la emergencia, cuando el niño acababa de sufrir un TEC, lo que probablemente modificó o incrementó las expectativas de los padres en cuanto a la necesidad de realizar estudios influidos por la ansiedad que esta situación genera⁶. Daramola y cols.⁸ encuestaron a 200 pacientes adultos y encontraron que solo el 45,4% estaba al tanto de que las tomografías involucran exposición a rayos. Estos valores son similares a nuestros hallazgos. Jennings y cols. realizaron una intervención en el Servicio de Emergencia de un hospital de comunidad para disminuir el uso de tomografías de cráneo en casos de traumatismo de cráneo en niños. Encontraron, entre las barreras para la implementación, la variedad en la experiencia previa de los médicos y las expectativas de los padres con respecto al uso de EPI¹⁵.

Xu y cols., por su parte, analizaron la racionalidad en la prescripción de antibióticos y radiografías de tórax en los adultos que consultaron al Servicio de Urgencias a lo largo de todo un año. Encontraron que en casi la mitad de las consultas se indicaba un EPI (en especial una Rx de tórax) y, dado que basaron su muestra en personas previamente sanas, concluyeron que había un marcado abuso en la solicitud¹⁶.

Nuestro estudio se realizó en el ámbito de una consulta programada ambulatoria, no en el momento de la consulta con un niño enfermo donde seguramente la presión por llegar a un eventual diagnóstico sería aún mayor. Baumann y cols. realizaron un estudio en adultos y refirieron que la confianza en que el médico llegaría a un diagnóstico pasaba de 20% si solo utilizaba el examen físico y la historia clínica, y a 90% si incluía EPI y laboratorios².

Este estudio nos permitió visibilizar las expectativas en cierto punto desmedidas con respecto a la necesidad de solicitar estudios por imágenes para llegar al diagnóstico de entidades que usualmente no requieren estudios complementarios. Encontramos que la mayor cantidad de radiografías solicitadas en la Guardia correspondieron a la categoría traumatológicas, lo que coincidió con el escenario donde mayor expectativa de realización de EPI

mostraron los padres (más del 80% estaba de acuerdo con que “ante cualquier traumatismo se debe realizar una radiografía para descartar una fractura”. Al mismo tiempo, encontramos que un 29% de los pacientes a los que se les solicitó una radiografía en la Guardia no cumplía en realidad criterios para dicha solicitud. Conocer esta información nos ha permitido diseñar acciones destinadas a educar a los padres de nuestros pacientes y a los profesionales de salud de modo de incluirlos en la toma de decisiones de una manera informada.

Limitaciones

Entre las limitaciones se utilizó un diseño netamente descriptivo y no pudimos abordar cuestiones relacionadas con el origen de las creencias y expectativas de los padres, así como tampoco pudimos establecer el motivo de solicitud de radiografías en los pacientes que impresionaban no tener criterio de realizarse EPI. Para ello sería necesario llevar adelante más estudios. No discriminamos en la encuesta a los padres el motivo de solicitud de EPI (si era por problemas agudos o si formaba parte de un programa de pesquisa como puede ser la ecografía de caderas) ni la pertinencia de su indicación.

Importancia del estudio realizado

Mientras se realizan esfuerzos por conocer los riesgos y minimizar el uso de las radiaciones ionizantes utiliza-

das en pediatría con fines diagnóstico-terapéuticos, los clínicos debemos continuar prescribiéndolos. Conocer las expectativas y la percepción de los padres acerca del uso de EPI nos permite identificar áreas de mejora para la toma de decisiones de manera informada. Se describe que la presión de los padres por realizar estudios complementarios para llegar a un diagnóstico influye sobre las decisiones de los profesionales de la salud, y esto tiene lugar además en presencia de expectativas desmedidas y creencias erróneas⁶.

Cuando las expectativas de solicitud de EPI son elevadas, y no hay conocimiento sobre los potenciales daños asociados a la radiación, aumenta el desafío que enfrentamos como profesionales de la salud de utilizar este valioso recurso de forma racional. Considerar las expectativas de los padres acerca del uso de EPI permitirá tomar mejores decisiones compartidas y redundará en mejoras en la calidad de atención.

CONCLUSIÓN

Encontramos que un gran porcentaje de padres conoce los EPI. Sin embargo, más de la mitad desconoce los riesgos asociados a su uso. Identificamos importantes preconceptos erróneos que generan expectativas desmedidas con respecto a la indicación de radiografías. El análisis retrospectivo de los EPI solicitados por Guardia arrojó un 30% de solicitudes sin un criterio clínico claro.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Wildman-Tobriner B, Parente VM, Maxfield CM. Pediatric providers and radiology examinations: knowledge and comfort levels regarding ionizing radiation and potential complications of imaging. *Pediatr Radiol.* 2017;47:1730-1736.
2. Baumann BM, Chen EH, Mills AM, et al. Patient perceptions of computed tomographic imaging and their understanding of radiation risk and exposure. *Ann Emerg Med.* 2011;58(1):1-7.e2.
3. Carvajal MC, Vallejo R, Bazaes R, et al. Percepción de la población respecto a los riesgos asociados a los estudios de imágenes. *Rev Chil Radiol.* 2012;18(2):80-84.
4. Ruiz-García-de-Chacón V, Quezada-Márquez MM, Ríos-Villasis LK, et al. Percepción de riesgos asociados a estudios por imágenes en usuarios del Servicio de Radiología Oral de una Facultad de Odontología. *Rev Estomatol Herediana.* 2014;24(4):239-247.
5. Guillerman RP. From ‘Image Gently’ to image intelligently: a personalized perspective on diagnostic radiation risk. *Pediatr Radiol.* 2014;44(Suppl 3):444-449.
6. Boutis K, Cogollo W, Fischer J, et al. Parental knowledge of potential cancer risks from exposure to computed tomography. *Pediatrics.* 2013;132(2):305-311.
7. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2012;380(9840):499-505.
8. Daramola OO, Lidder AK, Ramli R, et al. Patient knowledge and perception of computed tomography scan in the management of chronic rhinosinusitis symptoms. *Laryngoscope.* 2015;125(4):791-795.
9. Studdert DM, Mello MM, Sage WM, et al. Defensive medicine among high-risk specialist physicians in a volatile malpractice environment. *JAMA.* 2005; 293(21):2609-2617.
10. Mondaca R. Por qué reducir las dosis de radiación en pediatría. *Rev Chil Radiol.* 2006;12(1):28-32.
11. Lonergo L. Indicación racional de estudios por imágenes. [Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2014]. PRONAP 2014; Módulo 2: Cap. 1.
12. Gentile F. Radiaciones: uso racional de los estudios de diagnóstico por imágenes en pediatría. [Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2008]. PRONAP 2008; Módulo 3.
13. Newman B, Callahan M. ALARA (as low as reasonably achievable) CT 2011—executive summary. *Pediatr Radiol.* 2011;41(Suppl 2):S453-S455.
14. Applegate KE, Cost NG. Image Gently: a campaign to reduce children’s and adolescents’ risk for cancer during adulthood. *J Adolesc Health.* 2013;52(5 Suppl) S93-S97.
15. Jennings RM, Burtner JJ, Pellicer JF, et al. Reducing head CT use for children with head injuries in a community emergency department. *Pediatrics.* 2017;139(4):e20161349.
16. Xu KT, Roberts D, Sulapas I, et al. Over-prescribing of antibiotics and imaging in the management of uncomplicated URIs in emergency departments. *BMC Emerg Med.* 2013;13:7.

Síndrome DRESS asociado a fenitoína: informe de caso

Álvaro Vallejos Narváez, Julián Ernesto Canal Forero, David Felipe Salazar Peña,
Javier Alexander Pérez López, Gabriel Esteban Acelas González,
David Alejandro Rojas Carvajal y Javier Alejandro García Salazar

RESUMEN

El síndrome DRESS es una reacción adversa dermatológica que puede presentarse debido a diversos medicamentos, y constituye uno de los diagnósticos más importantes por encima del síndrome de Stevens-Johnson.

Se trata de un caso relacionado con una reacción adversa de muy baja frecuencia, que está documentada en la literatura científica, a varios medicamentos, entre ellos la fenitoína. Por lo mencionado, la publicación de estos casos resulta escasa y limitada.

Las principales preocupaciones del paciente relacionadas con su cuadro clínico radicaban en el gran compromiso cutáneo que lo llevó a hospitalización, dolor e incomodidad, por el cual recurrió al manejo tópico generalizado con vaselina. Los hallazgos clínicos relevantes fueron: eosinofilia severa, ulceraciones cutáneas, hepatitis química y fiebre.

Con los hallazgos del cuadro clínico y la evaluación de la escala RegiSCAR se hace el diagnóstico de síndrome DRESS inducido por fenitoína. Se suspende la fenitoína, se inicia levetiracetam y se administran corticosteroides y acetaminofén con evolución favorable.

Palabras clave: fenitoína, reacción adversa a medicamentos, síndrome de hipersensibilidad a fármacos, eosinofilia, exantema.

DRESS SYNDROME ASSOCIATED WITH PHENYTOIN: CASE REPORT

ABSTRACT

DRESS syndrome is a dermatological adverse reaction can occur due to various medications, being one of the most important diagnoses above Steven-Johnson syndrome.

This is a case related to a very low frequency adverse reaction that is documented in the scientific literature to several medicines among those, the phenytoin. Therefore, the publication of these cases is scarce and limited. The main concerns of the patients related to their clinical picture were due to the great cutaneous compromise that lead to hospitalization, pain and discomfort for which they resorted to generalized topical management with vaseline (petrolatum). Relevant clinical findings were severe eosinophilia, skin ulcerations, chemical hepatitis and fever.

With clinical picture findings and evaluation of the RegiSCAR scale, the diagnosis of Phenytoin-induced DRESS syndrome is made. Phenytoin is discontinued, levetiracetam is started and corticosteroids and acetaminophen are administered with favorable evolution.

Key words: phenytoin, drug-related side effects and adverse reactions, drug hypersensitivity syndrome, eosinophilia, exanthema.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2021; 41(1): 21-25

INTRODUCCIÓN

El síndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) es catalogado como una reacción adversa tardía infrecuente, desencadenada por múltiples medicamentos entre los cuales se asocian con mayor frecuencia los anticonvulsivantes (carbamazepina), las sulfas (sulfasalazina) y el alopurinol¹. La incidencia varía entre 1-1000 y 1-10 000 personas¹⁻⁶. La fenitoína se ha descrito como responsable de este cuadro clínico con una incidencia de 2,3-4,5/10 000 pacientes que reciben este medicamento⁴. La tasa de mortalidad se estima en aproxi-

madamente el 10% de los casos, principalmente asociada a una disfunción hepática^{1-3, 6}. Pese a que su etiología no está muy bien esclarecida, se considera como una reacción de hipersensibilidad mediada por células T^{5, 7}. Se han descrito múltiples manifestaciones clínicas; sin embargo, las más frecuentes y relevantes para su diagnóstico siguen siendo *rash* cutáneo (exantema), el cual compromete más del 50% de la superficie corporal, la hipereosinofilia y el compromiso hepático^{1-4, 6-8}.

CASO CLÍNICO

Un hombre de 53 años con diagnóstico de neurocisticercosis presentó crisis convulsivas generalizadas de tipo tónico-clónicas. Se inició tratamiento farmacológico con albendazol (400 mg/día) y fenitoína (300 mg/día).

Luego del diagnóstico, el paciente presentó exantema urticariforme, localizado exclusivamente en región dorsal. Cuatro días después presentó un mayor compromiso cu-

Recibido: 29/7/20

Aceptado: 19/11/20

Farmacología Clínica (A.V.N.), Facultad de Medicina (J.E.C.F., D.F.S.P., J.A.P.L., G.E.A.G., D.A.R.C., J.A.G.S.). Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Hospital de San José, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: alvaro.vallejos@hospitalitaliano.org.ar

táneo, caracterizado por exantema difuso de tipo máculo-papular extendido a las extremidades (Fig. 1). Consulta por Urgencias, donde le aplican diclofenaco en ampolla, continuando aún el manejo con fenitoína.

Las lesiones cutáneas se tornaron descamativas, dolorosas, pruriginosas y generalizadas, con predominio en las extremidades (Fig. 2). Presentó fiebre de 38.8 °C por lo cual fue ingresado en el hospital; le realizaron diferentes exámenes paraclínicos y encontraron pruebas de función hepática aumentadas, por lo cual fue trasladado a nuestra Institución. Ingresó febril, con lesiones cutáneas generalizadas y un marcado compromiso hepático. Al examen físico se encontró un paciente en regulares condiciones generales, con astenia, adinamia, taquicardia y fiebre (39 °C). Al examen dermatológico se evidenció un exantema de tipo máculo-papular eritematoso, pruriginoso, descamativo y generalizado, con compromiso principalmente en cara, cuello y tórax, que se extendía a miembros superiores e inferiores.

Se le realizaron exámenes de laboratorio que evidenciaron: leucocitosis (27 700 células × mL), eosinofilia (9200 células × mL), alanina aminotransferasa (ALT) 231 U/L y aspartato aminotransferasa (AST) 119 U/L, nitrógeno ureico 30 mg/dL y creatinina 1,2 mg/dL. Con estos hallazgos clínicos y paraclínicos, se sospecha síndrome DRESS asociado a fenitoína, se reemplaza esta por levetiracetam 500 mg cada 12 horas. Se administran antipiréticos y corticosteroides (Fig. 3).



Figura 1. Exantema máculo-papular difuso en miembros superiores e inferiores como manifestación del síndrome DRESS.



Figura 2. Evolución de las lesiones exantemáticas eritematosas con tendencia generalizada asociada al síndrome DRESS.

Luego de esto presentó una evolución satisfactoria durante los 7 días de hospitalización, temperatura de 36.8 °C y mejoría progresiva de los exámenes de laboratorio, los cuales informaron leucocitosis en 23 800, hipereosinofilia en 8000, ALT y AST en 109 U/L y 48 U/L respectivamente, BUN 14 mg/dL y creatinina 0,6 mg/dL. Se le da el alta hospitalaria con levetiracetam (Fig. 3).

DISCUSIÓN

El síndrome DRESS es una reacción adversa tardía infrecuente, desencadenada por múltiples medicamentos como los anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, lamotrigina), sulfas (sulfasalazina), alopurinol, antibióticos (amoxicilina, vancomicina, doxiciclina, linezolid), antidepresivos (amitriptilina), AINE (ibuprofeno), IECA (captopril), betabloqueantes (atenolol), antivirales (abacavir) y anticuerpos monoclonales (denosumab), entre otros^{1,2,7,9}.

La incidencia del síndrome DRESS varía de 1:1000 a 1:10 000 en pacientes expuestos a medicamentos causantes¹⁻⁶. Los anticonvulsivantes aromáticos como carbamazepina o fenobarbital son la causa más común⁶. También se ha documentado un 80% de reactividad cruzada entre anticonvulsivantes⁴. La fenitoína se ha descrito como responsable de este cuadro clínico con una incidencia de 2,3-4,5/10 000 pacientes que reciben dicho medicamento⁴. El síndrome DRESS es mucho más común que el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o la necrólisis epidérmica tóxica



Figura 3. Cronología del caso clínico. Información tomada de la historia clínica del paciente que reposa en los archivos del Hospital de San José, Bogotá, Colombia.

(NET). Se ha documentado una edad promedio en hombres de aproximadamente 51,4 años y en mujeres de 55,7 años. La tasa de mortalidad oscila entre el 10 y el 20%, siendo la insuficiencia hepática la principal causa de muerte en estos pacientes^{1-3,5,6,9}.

Actualmente no está del todo esclarecida su patogenia. Pese a que se considera una reacción de hipersensibilidad mediada por linfocitos T^{5,7}, se han propuesto varias teorías, de las cuales deben manifestarse 2 para que se desarrolle el síndrome⁵:

- 1) Componente genético que altera la respuesta inmunitaria, especialmente polimorfismos en el gen HLA⁵.
- 2) Factores desencadenantes como una infección viral *de novo* o por reactivación. El HHV-6 es el más frecuente^{1,2,4,6}.
- 3) Fallo en el metabolismo de los medicamentos. En el caso de los anticonvulsivantes aromáticos como la fenitoína son metabolizados a óxido de areno (metabolito tóxico) por medio del CYP450. Este metabolito es convertido posteriormente a un metabolito no tóxico por la enzima epóxido hidrolasa o la glutatión transferasa.

En los casos de síndrome DRESS, la acción enzimática de la epóxido hidrolasa es deficiente^{2,8}, lo que lleva a una acumulación de óxido de areno, el cual a su vez genera toxicidad celular y alteración de la respuesta inmunitaria mediada por IL-5, la cual a su vez induce migración de eosinófilos y la consecuente hipereosinofilia. Esto puede llevar a la reactivación viral, probablemente la causante de las alteraciones tisulares, especialmente en la piel^{2,4,8}.

Otro mecanismo fisiopatológico del síndrome DRESS incluye defectos en la eliminación de los metabolitos activos de los fármacos, así como el retardo en su acetilación, lo cual da lugar a la acumulación de metabolitos reactivos capaces de desencadenar reacciones inmunológicas y de reactivar virus de la familia *Herpesviridae*, incluido el

virus de Epstein-Barr y el virus del herpes humano tipo 6 (HHV-6)¹⁰.

También se han descrito polimorfismos en el CYP450 y las isoformas del CYP2C9 frecuentemente asociado a la fenitoína^{3,11}.

Las manifestaciones clínicas pueden aparecer de 2 hasta 13 semanas después del inicio del medicamento causante, incluso dentro de las primeras horas si existe una sensibilización previa, y pueden llegar a persistir o agravarse a pesar de interrumpir el fármaco^{12,13}. Con fenitoína se han informado entre 17 y 21 días posteriores a su administración, encontrando principalmente fiebre persistente por semanas que oscila entre 38 y 40 °C, con predominio en la mañana, y *rash* cutáneo que progresa rápidamente a ser generalizado^{1,2,4,5}. La temperatura en este paciente osciló entre 38.8 y 40 °C, siendo este uno de los signos relacionados con el síndrome DRESS.

A continuación, se describen las manifestaciones más relevantes por sistemas:

El compromiso dermatológico está presente en el 73-100% de los pacientes³; se manifiesta principalmente como lesiones máculo-papulares, eritrodermia, dermatitis exfoliativa y pustulosis. Estas lesiones pueden llegar a comprometer la parte superior del tronco y se extienden rápidamente a las extremidades y cara, pudiendo afectar más del 50% de la superficie corporal^{3,6}. Se han descrito casos de síndrome DRESS sin *rash* cutáneo, razón por la cual es fundamental investigar y descartar las otras manifestaciones que pueden presentarse simultáneamente². En el paciente se evidenció la presencia de lesiones máculo-papulares descamativas de inicio en región dorsal con posterior extensión a las extremidades.

El hígado es el órgano más afectado presente en el 75-94% de los pacientes¹⁻³, y el fallo hepático, la principal causa

de muerte. Se manifiesta con elevación de transaminasas sugestiva de hepatitis o hepatomegalia. En los casos que cursan con ictericia se ha informado que aumenta hasta en un 50% el riesgo de mortalidad^{5,7}. Acorde con la literatura, en el paciente, las transaminasas estuvieron elevadas, con unos valores de ALT 231 U/L y AST 119 U/L.

Las manifestaciones hematológicas descritas como leucocitosis, asociada a hipereosinofilia marcada, están presentes en el 65-95% de los pacientes³ y se van incrementando proporcionalmente al tiempo de uso del medicamento. Así se interrumpe el medicamento causante, esas manifestaciones pueden agravarse o persistir durante 1 a 2 semanas^{1,7}. Otro hallazgo relevante en el cuadro hemático es la linfocitosis atípica, similar a la mononucleosis^{2,3,4,9}. El paciente de este informe presentó una eosinofilia marcada persistente, compatible con lo descrito en la literatura.

El compromiso renal se asocia principalmente al uso de alopurinol^{2,3}, que puede desencadenar nefritis intersticial severa, necrosis tubular aguda y fallo renal. Se manifiesta con aumento de BUN y creatinina en sangre, presencia de albúmina e incluso eosinófilos en orina³⁻⁵.

El diagnóstico se basa principalmente en la detección tanto de criterios clínicos como de laboratorio. Sobre esta base se diseñaron una serie de escalas como RegiSCAR^{1-3,5,7,8} (*Registry of Severe Cutaneous Adverse Reaction*) (Cuadro 1) y J-SCAR^{2,7} (*Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction*) para diagnosticar y clasificar el síndrome DRESS. Además, permiten diferenciarlo de otras patologías como el síndrome de Stevens-Johnson o NET, los cuales son los principales diagnósticos diferenciales. Para el diagnóstico del paciente se aplicó la escala RegiSCAR con la cual se obtuvo una puntuación de 6 puntos que la categorizó como un diagnóstico confirmado (véase Cuadro 1). Es fundamental reconocer y retirar tempranamente el medicamento sospechoso que está generando el síndrome DRESS. Cuando no está claro el medicamento causante, se debe hacer un análisis clínico para definir qué medicamento suspender².

No existe consenso, pero los corticosteroides sistémicos se consideran el recurso de referencia (*gold standard*) para el manejo de los síntomas clínicos agudos⁷, pues inhiben la IL-5, produciendo una disminución del reclu-

Cuadro 1. Criterios diagnósticos y puntaje RegiSCAR para el síndrome DRESS. Tomada y modificada de Cacoub P, et al.¹.

Manifestaciones	Escala diagnóstica RegiSCAR		
	Sí	No	Desconocido
Fiebre >38.5 °C	0	-1	-1
Linfocitos atípicos	1	0	0
Eosinofilia		0	0
700-1499 o 10-19%	1		
>1500 o >20%	2		
Compromiso cutáneo		0	0
Extensión > 50% del exantema	1	0	
Exantema sugerente de DRESS	1	-1	
Biopsia sugerente de DRESS	0	-1	
Órganos afectados (hígado, riñón, músculo, corazón, páncreas, otro)		0	0
Solo 1 órgano	1		
2 o más órganos	2		
Mejoría en más de 15 días	0	-1	-1
Puntaje total			
< 2 = Descartado	2- 3 = Posible		
4-5 = Probable	> 5 = Confirmado		

RegiSCAR: *Registry of Severe Cutaneous Adverse Reaction*.

tamiento de eosinófilos y mejoría de las manifestaciones clínicas⁶.

El uso de prednisona 1 mg/kg/día está indicado de manera rutinaria en estos pacientes^{2,5,8}. En los casos graves se sugiere el uso de metilprednisolona 30 mg/kg intravenosa (IV) durante 3 días, con un estrecho control del cuadro hemático y pruebas de función hepática^{4, 8}.

En casos sin respuesta a los corticosteroides sistémicos, otros medicamentos como ciclofosfamida, ciclosporina y rituximab han tenido resultados potencialmente beneficiosos. El uso de inmunoglobulinas IV 2 mg/kg durante 5 días se recomienda en pacientes con signos que amenacen la vida, como insuficiencia renal o respiratoria^{2, 3}.

CONCLUSIÓN

El síndrome DRESS es más que una reacción de hipersensibilidad inducida por medicamentos, ya que debido a su patogenia y gran compromiso multiorgánico puede llegar a ser fatal en algunas circunstancias. Pese a que los casos por fenitoína son relativamente bajos, es de vital importancia detectarlos tempranamente y suspender el medicamento de inmediato. Los corticosteroides sistémicos son el recurso de preferencia en el manejo de los síntomas clínicos agudos; unido a esto se debe iniciar tratamiento analgésico y antipirético. En los casos graves se recomienda el uso de metilprednisolona o inmunoglobulinas IV con el fin de reducir el riesgo de insuficiencia renal o respiratoria.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

- 1) Cacoub P, Musette P, Descamps V, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med.* 2011;124(7):588-97.
- 2) Waseem D, Muzamil L, Najeebullah S, et al. Dress syndrome: a review and update. *Skin Dis Skin Care.* 2016;1(1):8.
- 3) Cho YT, Yang CW, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an interplay among drugs, viruses, and immune system. *Int J Mol Sci.* 2017;18(6):1243.
- 4) De A, Rajagopalan M, Sarda A, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: an update and review of recent literature. *Indian J Dermatol.* 2018;63(1):30-40.
- 5) Londoño-Arcila HF, Guerra-Pabón MA, Hernández-Revelo CD, et al. Anticonvulsivantes inducen síndrome de reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) con falla hepática fulminante. *Rev Fac Med.* 2017;65(1):165-168.
- 6) Fernández Reyes MM, Ramírez Rosales A, Guerrero Izaguirre I, et al. Síndrome DRESS. *Dermatol Rev Mex.* 2018;62(6):522-528.
- 7) Shiohara T, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an update in 2019. *Allergol Int.* 2019;68(3):301-308.
- 8) Gupta T. Valproate-induced drug rash eosinophilia with systemic symptoms syndrome: an unknown hepatotoxicity. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2019;9(2):102-103.
- 9) Al-Attar M, De Santis M, Massarotti M. DRESS syndrome in response to Denosumab: first documented case report. *Bone Rep.* 2019;12:100239.
- 10) Alonso Marín J, Ortega MA, Sánchez IP, et al. Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con exantema, eosinofilia y síntomas sistémicos inducido por carbamazepina. *Biomédica.* 2017;37(2):150-157.
- 11) Yaşar Ü. The role of pharmacogenetics of cytochrome P450s in phenytoin-induced DRESS syndrome. *Cent Eur J Immunol.* 2018;43(2):220-221.
- 12) Quintero-Martínez DC, Flores-Arizmendi RA, Torres-Rodríguez L. Síndrome de DRESS asociado con carbamazepina. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2015;72(2):118-123
- 13) Olmo Gil del E, Galindo López MP, Maya Gutiérrez A, et al. Síndrome de DRESS. Presentación de 2 casos y revisión de la literatura. *Rev Med Hosp Gen Méx.* 2014;77(1): 47-50.

Pioderma gangrenoso ampollar como forma de presentación de leucemia mieloide aguda. Informe de un caso

Natali Bodnariuk, Dolores P. Bastard, Ana C. Torre,
Diego Andresik, Marcelo G. Vallone y Luis D. Mazzuoccolo

RESUMEN

El pioderma gangrenoso ampollar es una variedad infrecuente de pioderma gangrenoso, que se asocia en el 50-70% de los casos con trastornos oncohematológicos. Se comunica el caso de una paciente de 59 años, que consultó por fiebre y ampollas purpúricas de rápida progresión, con compromiso cutáneo mucoso. Con sospecha de una enfermedad neutrofilica, ampollar, o infección por gérmenes oportunistas, se realizó biopsia de piel para estudio histopatológico, inmunofluorescencia directa y cultivo. Los cultivos y la inmunofluorescencia directa fueron negativos, y la anatomía patológica reveló un denso infiltrado inflamatorio con predominio neutrofilico en dermis. Ante el diagnóstico de pioderma gangrenoso ampollar, se realizó una punción-aspiración de médula ósea cuyo resultado fue compatible con leucemia mieloide aguda. Se instauró tratamiento con corticosteroides sistémicos, a pesar de lo cual la paciente evolucionó desfavorablemente y falleció a los 15 días de su ingreso hospitalario. Este caso ilustra la asociación de esta enfermedad cutánea con trastornos oncohematológicos y el mal pronóstico que esto implica a corto plazo.

Palabras clave: pioderma gangrenoso ampollar, dermatosis neutrofilica, síndrome paraneoplásico, síndrome mielodisplásico, informe de caso.

ACUTE MYELOID LEUKEMIA PRESENTED IN THE FORM OF BULLOUS PYODERMA GANGRENOSUM. A CASE REPORT

ABSTRACT

Bullous pyoderma gangrenosum is an infrequent type of pyoderma gangrenosum, associated with onco hematological diseases in 50-70% of cases. We present the case of a 59-year-old patient with fever and mucocutaneous hemorrhagic bullous of rapid progression.

A biopsy for histopathology, direct immunofluorescence (DIF) and skin culture was made, considering the possibility of neutrophilic dermatoses, bullous dermatosis or an opportunistic infection. The results of both the culture and the DIF were negative. The histopathological examination of the specimen revealed a dense dermal polymorphic infiltrate composed primarily of neutrophils.

Considering bullous pyoderma gangrenosum as a potential diagnosis, a bone-marrow biopsy was performed. This study revealed an acute myeloid leukemia. Although systemic corticosteroid therapy was begun, the patient presented an unfavorable evolution that led to her death 15 days after her admission at the hospital.

This case shows the association between bullous pyoderma gangrenosum and onco hematological diseases. In addition, it highlights the poor prognosis related to these diseases in the short term.

Key words: bullous pyoderma gangrenosum, neutrophilic dermatosis, paraneoplastic syndrome, myelodysplastic syndrome, case report.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2021; 41(1): 26-30.

INTRODUCCIÓN

El pioderma gangrenoso ampollar (PGA), descrito en 1972 por Perry y Winkelmann¹, es una forma clínica atípica y superficial del pioderma gangrenoso, entidad inflamatoria comprendida dentro de las dermatosis neutrofilicas. Esta variedad se asocia con frecuencia a trastornos oncohematológicos, que pueden preceder, acompañar o suceder al diagnóstico de la dermatosis.

Se comunica el caso de una paciente, con lesiones ampollares de rápida progresión, en la que se realizó el diagnóstico de PGA asociado a leucemia mieloide aguda, que presentó una evolución tórpida pese al tratamiento instaurado.

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de sexo femenino, de 59 años, sin antecedentes patológicos, que consultó por fiebre y lesiones mucocutáneas asintomáticas de 10 días de evolución. Negaba antecedentes personales o familiares de enfermedades cutáneas.

Al examen físico se observaban, en el dorso de lengua y la región vulvar, múltiples erosiones de fondo fibrino-purpúrico y bordes violáceos; en el antebrazo derecho, una placa redondeada, eritematosa, de 8 cm de diámetro,

Recibido: 17/2/21

Aceptado: 17/03/21

Servicio de Dermatología (N.B., D.P.B., A.C.T., L.D.M.). Servicio de Clínica Médica (D.A., M.G.V.). Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: natali.bodnariuk@hospitalitaliano.org.ar

infiltrada, sobre la que asentaba una ampolla flácida de contenido citrino; en el abdomen, una ampolla flácida de contenido hemático y límites violáceos; y en el muslo izquierdo, una placa eritematosa, de 15 cm de diámetro, infiltrada, sobre la que asentaba una pústula (Fig. 1).

De acuerdo con el cuadro clínico, se consideraron como diagnósticos diferenciales pioderma gangrenoso variedad ampollar, pénfigo paraneoplásico e infección por gérmenes

comunes u oportunistas. Se realizaron estudios de laboratorio que mostraron anemia macrocítica y leucocitosis con neutrofilia. Se efectuaron biopsias de piel para estudio histopatológico, inmunofluorescencia directa (IFD) y cultivos, hisopado de las lesiones para IFD de *herpes simple tipos 1 y 2*, *varicela zóster* y hemocultivos.

Se inició tratamiento empírico con 1 g de vancomicina cada 12 horas y 2 g de ceftazidima cada 8 horas, y, ante la



Figura 1. Lesiones iniciales. De izquierda a derecha. Ampolla que asienta sobre placa eritematosa en antebrazo. Erosiones de fondo fibrino-purpúrico y bordes violáceos en dorso de lengua. Placa eritematosa, infiltrada, sobre la que asienta una pústula en muslo. Ampolla de contenido hemático y límites violáceos en abdomen.

negatividad de los cultivos y la presunción de estar frente a una dermatosis neutrofilica, luego de 3 días, se agregó al tratamiento metilprednisolona 250 mg por día por 3 días. El estudio histopatológico cutáneo reveló marcada espongirosis en la epidermis y un denso infiltrado inflamatorio con predominio neutrofilico en dermis superficial y profunda, con extravasación de eritrocitos (Fig. 2). Las tinciones de PAS, Ziehl-Neelsen y Giemsa fueron negativas, así como la IFD de la piel perilesional. Los hemocultivos y los cultivos de piel para gérmenes típicos, micobacterias y hongos fueron negativos, al igual que la IFD para virus herpes.

Ante estos hallazgos se excluyeron los diagnósticos de pénfigo paraneoplásico e infección por gérmenes comunes u oportunistas.

Con diagnóstico de PGA continuó con metilprednisolona 60 mg/kg por día y vancomicina 1 g cada 12 horas. Dado que al sexto día de ingreso presentó nuevos episodios febriles, se tomaron nuevos cultivos y se agregaron de forma

empírica al esquema antibiótico imipenem 500 mg cada 6 horas, anfotericina B liposomal 430 mg por día y aciclovir 800 mg cada 8 horas. Los hemocultivos y el cultivo de punta de catéter fueron negativos. El cultivo de piel de la lesión abdominal resultó positivo para *Staphylococcus lugdunensis* y *Staphylococcus caprae* sensibles a vancomicina, en un recuento no significativo. El hisopado de lesiones orales para *herpes simple tipo 1* resultó positivo. Dada la negatividad de los estudios micológicos se suspendió la anfotericina. Se continuó tratamiento con vancomicina y aciclovir, y se reemplazó el imipenem por meropenem 1 g cada 8 horas. El cuadro clínico fue en desmejoría, con registros febriles diarios con picos de hasta 40 °C a pesar del tratamiento antibiótico y alteraciones hematológicas en laboratorio con requerimientos transfusionales frecuentes. Debido a las alteraciones halladas en el hemograma y a la elevada asociación del PGA con trastornos hematológicos, se le efectuó una punción-aspiración de médula ósea que permitió el diagnóstico de leucemia mieloide aguda secundaria a síndrome mielodisplásico y estudios citogenéticos que evidenciaron la presencia de una alteración cromosómica, t(6;9), asociada a mal pronóstico. Por la condición clínica de la paciente, se inició tratamiento con azacitidina. A pesar de esto, el cuadro evolucionó rápidamente, con extensión centrífuga de las ampollas, destechamiento de estas y desarrollo de nuevas lesiones (Figs. 3 y 4). Algunas de ellas aparecieron en los sitios de inserción de la vía central y la sonda nasogástrica, lo cual se interpretó como fenómeno de patergia (aparición de lesiones en zonas de traumatismo reciente). La desmejoría del estado clínico llevó al requerimiento de inotrópicos y asistencia respiratoria mecánica. La paciente falleció a los 15 días de su ingreso hospitalario.

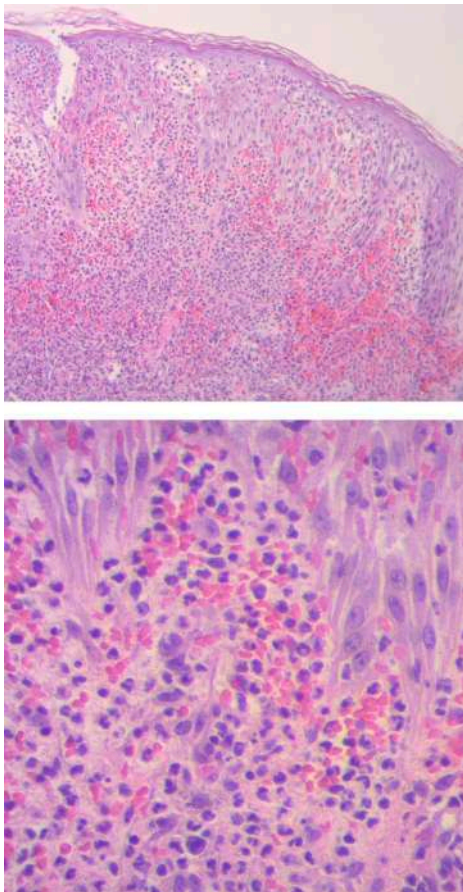


Figura 2. Estudio histopatológico (H-E, 10× y 40×). Epidermis con espongirosis, dermis con denso infiltrado inflamatorio con predominio neutrofilico.



Figura 3. Placa sobre la que asientan ampollas de contenido hemático en abdomen.



Figura 4. Lesiones purpúricas con costra hemática en labio y mucosa oral.

DISCUSIÓN

El PGA constituye una forma de presentación atípica del pioderma gangrenoso¹. Se caracteriza por la aparición de ampollas hemorrágicas, placas o nódulos eritematosos que posteriormente presentan flictenas en su superficie. Estas pueden destecharse para dar lugar a ulceraciones superficiales de bordes violáceos, coronados por nuevas ampollas que se extienden rápidamente en forma concéntrica y centrífuga. Las lesiones son dolorosas y suelen afectar de forma predominante el rostro y los miembros superiores, a diferencia de la forma clínica ulcerativa o clásica de pioderma que suele comprometer los miembros inferiores. Es frecuente observar el fenómeno de patergia en sitios de traumatismo reciente, como en el caso descrito².

La presentación clínica variable, la superposición clínica con otras dermatosis, la asociación con otras enfermedades sistémicas y la carencia de hallazgos patognomónicos en la histopatología y el laboratorio convierten al PGA en un desafío diagnóstico y obligan a excluir previamente otras entidades^{3,4}. Los diagnósticos diferenciales para tener en cuenta ante la sospecha de esta entidad varían de acuerdo con el momento evolutivo de la enfermedad⁵. Entre ellos se deben considerar las infecciones (gérmenes típicos y atípicos), el pénfigo paraneoplásico, el eritema multiforme y el síndrome de Sweet^{3,6}. La distinción del PGA de los procesos infecciosos se fundamenta en los resultados de los cultivos de piel y de las tinciones específicas que se realizan en el estudio histológico. El pénfigo paraneoplásico puede diferenciarse de esta entidad mediante la IFD de la piel perilesional que evidencia el depósito de IgG y C3 intercelular y/o en la membrana basal, y la histopatología de la piel afectada que muestra patrones característicos en

él. El eritema multiforme suele presentarse con infiltrados liquenoides en la unión dermoepidérmica y queratinocitos necróticos. Por último, debido a sus similitudes con el síndrome de Sweet ampollar, algunos autores proponen que ambas entidades corresponden a un *continuum* dentro del mismo espectro, denominado dermatosis neutrofilicas asociadas a trastornos mieloproliferativos^{7,8}.

La histopatología del PGA no es específica y varía de acuerdo con el período evolutivo de la lesión. En las biopsias de lesiones agudas se suele encontrar un denso infiltrado neutrofilico en dermis papilar y reticular, con espongiosis intraepidérmica o subepidérmica que da origen a las ampollas, como evidencia el estudio histopatológico en este caso. En la literatura se describe con frecuencia la presencia de características sugestivas de vasculitis en los bordes de la úlcera con infiltrados linfocitarios perivasculares y necrosis fibrinoide de la pared de los vasos dérmicos. Puede haber extravasación de eritrocitos y áreas de trombosis³.

El 7% de los casos de pioderma gangrenoso se asocia a malignidad de estirpe hematológica y en menor medida de órgano sólido. De las distintas variedades de presentación clínica, la ampollar se vincula en el 50 a 70% de los casos con trastornos oncohematológicos. Se describe su asociación con leucemia mieloide aguda y crónica, mieloma múltiple, linfoma, gammapatía monoclonal y mielodisplasias; la leucemia mieloide aguda es la más frecuente, como en el caso comunicado^{5,9,10}. En estos casos, el PGA puede ser la primera manifestación de la enfermedad oncohematológica o presentarse en pacientes con trastornos hematológicos estables ya conocidos, en los cuales puede indicar un cambio hacia un comportamiento más agresivo de este⁹. La asociación entre PGA y enfermedades oncohematológicas, sin importar si la dermatosis precede o sucede al diagnóstico del trastorno oncohematológico, conlleva un pronóstico desfavorable a corto plazo. Se describe que el 75% de los pacientes fallece dentro del año del inicio de las lesiones cutáneas^{6,7,9,10}.

Se describe en la literatura la rápida mejoría de las lesiones del PGA asociada al inicio de la terapia con corticosteroides u otros agentes inmunosupresores (ciclosporina, azatioprina, micofenolato de mofetilo)². Es llamativa, en este caso, la progresión de las lesiones a pesar del tratamiento inmunosupresor instaurado, lo que podría estar relacionado con la agresividad del trastorno oncológico de base. Como ilustra este caso, el PGA puede ser un indicador cutáneo de un trastorno oncohematológico subyacente que no debe dejar de buscarse. El diagnóstico y el tratamiento tempranos, teniendo en cuenta los avances terapéuticos actuales, pueden atenuar el curso de la enfermedad y mejorar la sobrevida de estos pacientes.

El paciente otorgó su consentimiento informado para la comunicación científica del caso.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

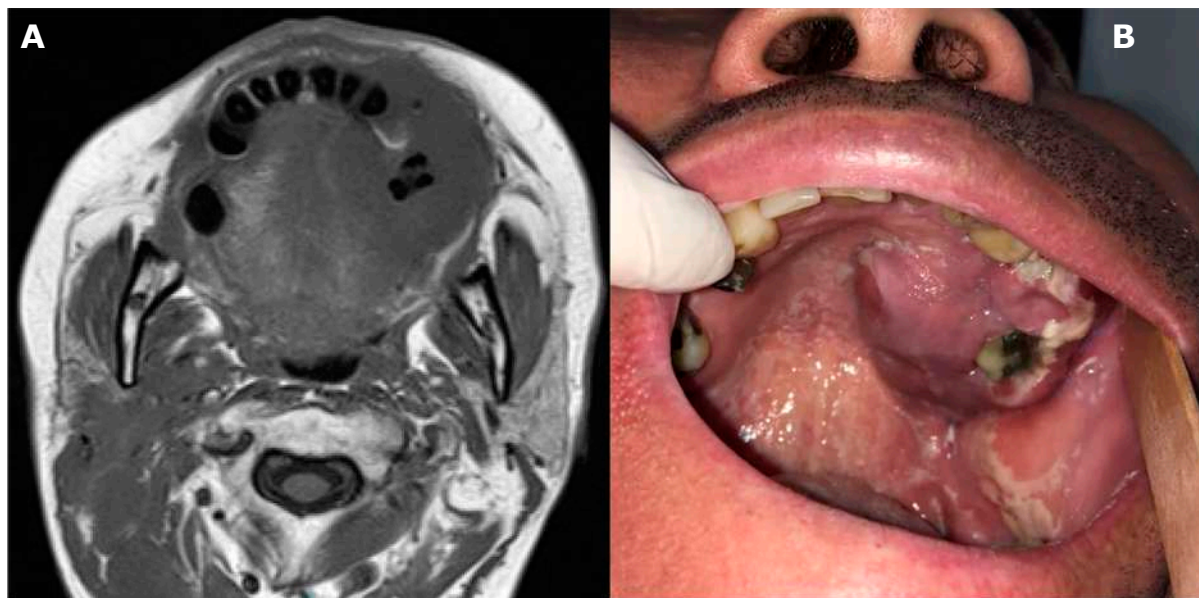
REFERENCIAS

1. Perry HO, Winkelmann RK. Bullous pyoderma gangrenosum and leukemia. *Arch Dermatol.* 1972;106(6):901-905.
2. Sener S, Sarac G, Altunisik N, et al. Delayed diagnosis of bullous pyoderma gangrenosum with acute myelogenous leukemia. *Niger J Clin Pract.* 2016; 19(6):837-839.
3. Brooklyn T, Dunnill G, Probert C. Diagnosis and treatment of pyoderma gangrenosum. *BMJ.* 2006; 333(7560):181-4.
4. Su WPD, Davis MDP, Weenig RH, et al. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol.* 2004; 43(11):790-800.
5. Swastika S, Sucheta P, Atin S. A case of bullous pyoderma gangrenosum. *BMJ Case Rep.* 2019; 12(3):e228772.
6. Thebo U, Tummala S, Nassereddine S, et al. An atypical presentation of Sweet's syndrome in a myelofibrosis patient. *BMJ Case Rep.* 2019;12(3):e228076.
7. Caughman W, Stern R, Haynes H. Neutrophilic dermatosis of myeloproliferative disorders. Atypical forms of pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome associated with myeloproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol.* 1983;9:751-758.
8. Koester G, Tarnower A, Levisohn D, et al. Bullous pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 29(5 Pt 2):875-8.
9. Duguid CM, O'Loughlin S, Otridge B, et al. Paraneoplastic pyoderma gangrenosum. *Australas J Dermatol.* 1993; 34(1):17-22.
10. Sakiyama M, Kobayashi T, Nagata Y, et al. Bullous pyoderma gangrenosum: a case report and review of the published work. *J Dermatol.* 2012; 39(12):1010-5.

Recaída de linfoma de Burkitt en paladar

Jessica Medina y Luis Alejandro Boccalatte

Masculino de 47 años HIV positivo, con diagnóstico de linfoma de Burkitt desde hace un año (SIDA). Recibió el último tratamiento quimiorradiante hace dos meses. Consultó al Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello por cuadro clínico de 15 días de evolución caracterizado por una tumoración en la región palatina izquierda de crecimiento submucoso y progresivo asociado a masa cervical derecha de reciente aparición. Clínicamente presentó masa palatina (Fig. A) y síndrome de Horner derecho (miosis, ptosis palpebral y anhidrosis). Se realizó tomografía computarizada (TC) que evidenció conglomerado ganglionar submandibular derecho de 116×37 mm que infiltra la musculatura vertebral posterior (compromiso del ganglio estrellado) y la glándula submaxilar homolateral. A su vez, lesión de partes blandas que compromete la superficie vestibular y palatina del maxilar superior izquierdo de 50×47 mm (Fig. B). La biopsia confirma recaída de la enfermedad de base. Deben descartarse como diagnósticos diferenciales los tumores de crecimiento submucoso, como las neoplasias de las glándulas salivales menores, u otros como el carcinoma escamoso de cavidad oral. El paciente realizó 3 ciclos de R-daepoch y 2 de R-dhap sin respuesta clínica. Se decide en Comité de Tumores completar el tratamiento con RDT (4000 Gcy). El paciente evoluciona desfavorablemente, sin respuesta al tratamiento instaurado.



Recibido: 5/3/21

Aceptado: 9/03/21

Servicio de Cirugía General (J.M.). Sección Cirugía de Cabeza y Cuello (L.A.B.), Servicio de Cirugía General. Centro Gallego de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: luisboccalatte@gmail.com

IUHIBA

Maestrías y Doctorado

*Construí tu futuro
profesional en el Hospital #1
de la Argentina*



hospitalitaliano.edu.ar

posgrado.hospitalitaliano.edu.ar



Instituto Universitario
Hospital Italiano de Buenos Aires

 HOSPITAL ITALIANO
de Buenos Aires

Miriam Rozenek

Médica especialista en Geriátría e Infectología.

Secretaria de la Comisión de Vacunas de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI).

Médica de planta del Servicio de Clínica Médica,

Sección Geriátría del Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina



¿LAS VACUNAS ANTI-COVID-19 DISPONIBLES SE DIFERENCIAN EN EFICACIA EN PERSONAS MAYORES?

Las personas mayores conforman un grupo vasto y heterogéneo en el que conviven personas a las que llamamos robustas, con buena reserva psicofísica, y otras frágiles, y en medio, toda una gama de “grises”; por lo que es difícil responder a esta pregunta como si fueran un único grupo y no varios diferentes.

Está claro que esta población, en general, presenta mayor riesgo de enfermedad grave, hospitalización y muerte por SARS-CoV-2 que los más jóvenes, si bien la carga de enfermedad es mayor en estos últimos; por tal razón, las personas mayores son prioridad de vacunación tanto para OMS como para el Ministerio de Salud de la Nación. Todas las vacunas aprobadas de las que poseemos datos interinos, presentan un perfil de seguridad y eficacia muy similares. Presentan casi un 100% de eficacia en cuanto a prevención de episodios graves, hospitalización y muerte. Las ya aprobadas en situación de emergencia (que continúan su fase III), como las del Instituto Gamaleya, Oxford AstraZeneca y Johnson y Johnson, mostraron alta eficacia en general y, en los análisis interinos de los ensayos clínicos de fase III que incluyeron personas mayores, alta eficacia también en este grupo etario; sin embargo, es importante tener en cuenta que los adultos mayores integran un muy pequeño número en los ensayos de las vacunas (incluso en algunas de ellas ni siquiera han participado). Por las características específicas de esta población (inmunosenescencia, comorbilidades y heterogeneidad), las conclusiones derivadas de la observación de otros grupos etarios no pueden extrapolarse a ella. Es por lo tanto imprescindible incluir personas mayores en los estudios de fase III y en los ensayos clínicos en general, cuando sean los destinatarios de lo que estos ensayos investiguen. En el estudio de la vacuna Covishield de AstraZeneca (vacuna con vector viral no replicativo, adenovirus de

chimpancé en 2 dosis idénticas administradas con una diferencia de 4 a 12 semanas entre ellas), menos del 15% de los participantes eran personas mayores de 60 años y menos del 10%, mayores de 65 años. En el grupo vacunado a los 15 días enfermaron de COVID 4 personas vs. 8 en el grupo control (que recibió vacuna Men ACWY), lo que lleva a una eficacia del 52%; sin embargo, ninguno de los pacientes vacunados requirieron internación ni fallecieron. La seroconversión en los vacunados fue del 97 a 100%. No se observaron diferencias en los niveles de anticuerpos alcanzados en los distintos grupos etarios. Estos datos llevaron a la OMS a aprobar la vacuna en personas mayores el 21 de febrero de este año. En la segunda semana de marzo se informaron 22 casos de eventos tromboembólicos en personas vacunadas con Covishield, con 2 fallecidos en Austria. Este hecho llevó a inmovilizar preventivamente un lote de la vacuna en ese país y también en otros países europeos. La EMA (Agencia Europea de Medicamentos), luego de analizar estos casos, señaló que los datos disponibles no permiten asociar la vacuna con dichos eventos, y que la frecuencia de estos es similar a la de los notificados en la población general.

Los datos del análisis interino de fase III de la vacuna de Gamaleya, Sputnik V, también con vector viral no replicativo –en este caso dos adenovirus humanos diferentes (Ad26 y Ad5), con dos dosis separadas por 21 días entre ellas– fueron publicados en *Lancet* el 21 de febrero de 2021. De los casi 22 000 participantes de este estudio en Moscú, solamente 2100 eran personas mayores con una media de edad de 65,7 años (hasta 87 años). La eficacia en este subgrupo fue de 91,8% (IC 95%: 67,1- 98,3), similar a la observada en el grupo total 91,6% (IC del 95%: 85,6-95,2). La vacuna fue bien tolerada en todos los casos, con un cuadro tipo *Flu like* como principal efecto adverso en el 15,2% de los pacientes y reacciones en el sitio de inyección en el 5,4%. Tres fueron los eventos adversos serios informados en el grupo vacuna (cólico renal, trombosis venosa profunda y un absceso de tejidos blandos), ninguno de los cuales se interpretó como asociado a la vacuna.

La otra vacuna disponible en la Argentina, del laboratorio Sinopharm, vacuna inactivada de 2 dosis con intervalo interdosis de 3 semanas, no ha sido aprobada aún en ma-

yores de 60 años por falta de datos que sustenten su uso en este grupo etario. El estudio publicado en *Lancet*, el 3 de febrero, de fase 1-2 enroló 72 personas con una media de edad de 65,8 años con diferentes dosis de Coronavac. El estudio comprobó que la vacuna es segura en esta población y dio la posibilidad de continuar con las investigaciones correspondientes a fase III.

Por fin, la recientemente aprobada vacuna de Janssen, vector viral no replicativo adenovirus humano en única dosis, es la que más cantidad de personas mayores ha evaluado entre sus participantes. De los más de 39 000 sujetos aleatorizados 1 a 1 contra placebo, 14 700 (37%) eran mayores de 60 años, la mitad con comorbilidades estables (HTA, ICC, DBT, asma

severa y obesidad). La eficacia a los 14 días posvacunación fue del 66,9% (IC 95%: 59,0-73,4) y aumentó hasta los 56 días de evaluación. La protección para casos moderados a graves resultó el 76,7% (IC 95%: 54,6-89,1) y 85,4% (IC 95%: 54,2-96,9) a los 14 y 28 días posvacunación, respectivamente. Se observó una protección contra enfermedad grave del 85% a partir de los 7 días posvacunación. Esta vacuna no ha sido aprobada aún por ANMAT para su uso en la Argentina.

En conclusión: todas las vacunas aprobadas y en fase III presentan perfiles de seguridad y eficacia similares en personas mayores; el desafío actual es acelerar la vacunación tanto como sea posible para terminar con la pandemia.

Conflictos de interés: la autora declara no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- Follegati PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10249):467-478.

- Loguniv DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021;397(10275):671-681.

- Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2021;396(10267):1979-1993.

- Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting. FDA briefing document: Janssen Ad26.COV2.S vaccine for the prevention of COVID-19 [Internet]. Silver Spring, MD: FDA; 2021 Feb 21 [citado 2021 mar 18]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/146217/download>.

- Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2020;397(10269):99-111.

- Wu Z, Hu Y, Xu M, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;S1473-3099(20)30987-7

Craneofaringiomas: experiencia y resultados de pacientes tratados en el Hospital Italiano de Buenos Aires

Pablo M. Ajler

Massa D, Glerean M, Rasmussen J, Altszul M, Fainstein-Day P, Ajler P. Craniopharyngiomas: experience and results. Neurocirugia (Astur). 2020 May 20:S1130-1473(20)30062-2.

Los craneofaringiomas son tumores epiteliales benignos que se cree derivan de remanentes de la bolsa de Rathke^{1,2}. En este trabajo se revisaron todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de craneofaringioma, operados en el Hospital Italiano de Buenos Aires, desde julio de 2007 hasta julio de 2019³. Analizamos varios aspectos de estos tumores, como:

- Clasificación anatómica de los craneofaringiomas según su localización.
- Planificación preoperatoria, para lo que se tuvo en cuenta la localización exacta del tumor (Fig. 1).
- La evaluación perioperatoria en la cual, mediante resonancia magnética, determinamos el grado de resección.
- El perfil hipofisario.

Un total de 30 pacientes ingresaron para el estudio, con una media de seguimiento de 74,7 meses; analizamos la clínica de presentación así como las complicaciones.

De los tumores evaluados con resonancia magnética preoperatoria, 12,5% fueron clasificados como intraselares, 12,5% como prequiasmáticos, 43,75% retroquiasmáticos y 31,25% intraventriculares. La invasión hipotalámica, vinculada a la morbilidad posoperatoria, se observó en el 62,5% de los pacientes, de los cuales todos presentaron localización retroquiasmática o intraventricular.

La exéresis total o casi total (mayor del 90%) se logró en un 68,7% de los pacientes.

Se delinearon curvas para comparar la evolución libre de recurrencia en relación con la extensión de la resección tumoral. En este sentido, en los pacientes en quienes se logró resección superior al 90% de la lesión, el tiempo medio de recurrencia fue significativamente mayor comparado con aquellos en los que la resección fue parcial, 60 vs. 24 meses, respectivamente (*Log-Rank test: p = 0,0133*).

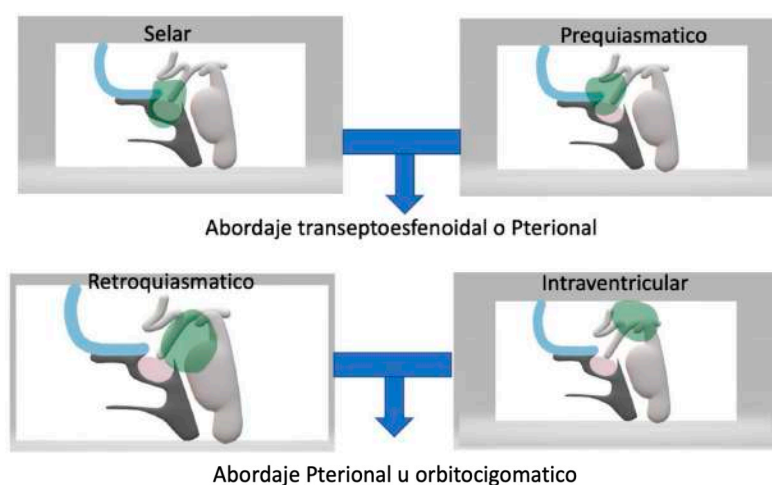


Figura 1. Abordaje quirúrgico de los craneofaringiomas según ubicación.

En cuanto a la evaluación endocrinológica, la insuficiencia de la adenohipófisis preoperatoria se observó en el 47,2% y aumentó al 92,5% después de la cirugía. La diabetes insípida se observó en el 12,5% de los pacientes en el preoperatorio y en el 66% posterior a la cirugía. El síndrome hipotalámico se observó en el 86% de los pacientes; esto demuestra la alta tasa de morbilidad de esta patología.

Debido a que estos tumores pueden originarse de cualquier parte del conducto craneofaríngeo que tienen íntima relación con estructuras vitales, como quiasma óptico, hipotálamo, arteria cerebral anterior y tallo hipofisario,

resulta esencial basarse en una clasificación anatómica para poder planificar el abordaje más adecuado para su exéresis (véase Fig. 1).

Al tratarse de patología tumoral benigna, nuestro enfoque quirúrgico es una resección agresiva y lo más completa posible, utilizando la localización anatómica para la planificación quirúrgica. Entender las relaciones tumorales con las estructuras anatómicas, y conocer y manejar distintos corredores quirúrgicos resulta esencial para el planeamiento y una máxima resección con la menor morbimortalidad posible.

Conflictos de interés: el autor declara no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Morisako H, Goto T, Goto H, et al. Aggressive surgery based on an anatomical subclassification of craniopharyngiomas. *Neurosurg Focus*. 2016; 41:E10.
2. Flitsch J, Müller HL, Burkhardt T. Surgical strategies in childhood craniopharyngioma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2011; 2:96.
3. Massa D, Glerean M, Rasmussen J, et al. Craniopharyngiomas: experience and results. *Neurocirugía (Astur)*. 2020;S1130-1473(20)30062-2.

CRISPR-Cas, el editor de genes

Daiana Macarena Ibáñez Alegre, Luis Daniel Mazzuocolo y Adriana Raquel Rinflerch

RESUMEN

El término CRISPR, por su acrónimo en inglés refiere a *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*, es decir, repeticiones palindrómicas cortas, agrupadas y regularmente espaciadas, por sus características en el genoma, pertenece naturalmente al sistema de defensa de bacterias y arqueas. Este ha sido adaptado biotecnológicamente para la edición del ADN de células eucariotas, incluso de células humanas. El sistema CRISPR-Cas para editar genes consta, en forma generalizada, de dos componentes: una proteína nucleasa (Cas) y un ARN guía (sgRNA). La simplicidad del complejo lo hace una herramienta molecular reprogramable capaz de ser dirigida y de editar cualquier sitio en un genoma conocido. Su principal foco son las terapias para enfermedades hereditarias monogénicas y para el cáncer. Sin embargo, además de editor de genes, la tecnología CRISPR se utiliza para edición epigenética, regulación de la expresión génica y método de diagnóstico molecular.

Este artículo tiene por objetivo presentar una revisión de las aplicaciones de la herramienta molecular CRISPR-Cas, particularmente en el campo biomédico, posibles tratamientos y diagnósticos, y los avances en investigación clínica, utilizando terapia génica con CRISPR/Cas más relevantes hasta la fecha.

Palabras clave: terapia génica, biotecnología, CRISPR, proteínas Cas.

CRISPR, GENE EDITOR

ABSTRACT

CRISPR are *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*, which naturally belong to the defense system of bacteria and archaea. It has been biotechnologically adapted for editing the DNA of eukaryotic cells, including human cells. The CRISPR-Cas system for editing genes generally consists of two components, a nuclease protein (Cas) and a guide RNA (sgRNA). The simplicity of the complex makes it a reprogrammable molecular tool capable of being targeted and editing any site in a known genome.

Its main focus is therapies for monogenic inherited diseases and cancer. However, in addition to gene editor, CRISPR technology is used for epigenetic editing, regulation of gene expression, and molecular diagnostic methods.

This article aims to present a review of the applications of the CRISPR-Cas molecular tool, particularly in the biomedical field, possible treatments and diagnoses, and the advances in clinical research, using the most relevant CRISPR-Cas gene therapy to date.

Key words: gene therapy, biotechnology, CRISPR, Cas proteins.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2021; 41(1): 37-42.

INTRODUCCIÓN

El término CRISPR, por su acrónimo en inglés refiere a *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*, es decir, repeticiones palindrómicas cortas, agrupadas y regularmente espaciadas en el genoma. Son secuencias de ácido desoxirribonucleico (ADN) palindrómicas cortas que se encuentran repetidas y agrupadas regularmente en una región del ADN de bacterias y arqueas. Intercaladas en estas secuencias repetidas, se encuentran unas secuencias espaciadoras que no son iguales entre ellas y que se corresponden con el material genético de fagos, virus que parasitan bacterias. Adyacente

a este *cluster* se hallan los genes Cas o genes asociados a CRISPR (*CRISPR-Associated Systems*) que codifican para enzimas nucleasas Cas. En la naturaleza, estos componentes CRISPR-Cas, presentes en bacterias y arqueas forman parte del sistema de defensa inmunitario frente a infecciones virales y plásmidos exógenos.

El mecanismo molecular básico es el siguiente: las secuencias CRISPR se transcriben a una sola hebra de ácido ribonucleico (ARN) al que se llamará ARN guía, que se combina con la proteína Cas formando un complejo. La porción repetida del ARN guía interacciona con la nucleasa Cas, y la porción espaciadora queda disponible para complementarse con el material genético viral. Así, cuando un fago inyecta su material genético en una célula bacteriana, este complejo CRISPR-Cas lo reconoce por la complementariedad de bases nucleotídicas del ARN guía y la proteína Cas realiza un corte en el material genético viral e impide la infección.

Hasta el año 2012, y gracias a los trabajos de Mojica y cols., solo se sabía que CRISPR se encontraba en el

Recibido: 2/02/21

Aceptado: 8/03/21

Laboratorio GIGA (D.M.I.A., A.R.R.), FCEQyN, Instituto de Biología Subtropical, Universidad Nacional de Misiones – CONICET. Servicio de Dermatología (L.D.M., A.R.R.), Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

Correspondencia: adriana.rinflerch@hospitalitaliano.org.ar

genoma microbiano y que funcionaban como un sistema inmunitario frente a infecciones por fagos y material genético exógeno. Pero no se conocían con exactitud los mecanismos moleculares del sistema ni su potencial aplicación como herramienta molecular reprogramable en edición genética.

Este mecanismo bacteriano de reconocimiento específico de secuencias llamó la atención de los investigadores, quienes se cuestionaron si podría ser aplicado para reconocer, cortar y/o modificar ADN humano, en otras palabras, si podría ser capaz de editar genes humanos. Buscar respuesta a esta pregunta impulsó un arduo trabajo que luego fue publicado en 2012 en la revista *Science*, bajo el título “A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity” cuyas autoras, Jennifer A. Doudna y Emmanuelle Charpentier, merecieron el Premio Nobel de Química en 2020. Ellas habían dilucidado los mecanismos moleculares del sistema CRISPR-Cas9 y lo habían reprogramado para ser dirigidos a la edición genética de sistemas eucariotas en condiciones de laboratorio. Estos hallazgos han reavivado las esperanzas tanto en la comunidad científica como en la sociedad en general, de tener a la mano una nueva alternativa biotecnológica simple, segura y económica. Estos descubrimientos marcaron un punto de inflexión en las investigaciones de biología aplicada, de tal manera que en los años subsiguientes hubo una explosión de trabajos científicos que aplican CRISPR para editar el ADN de cualquier célula eucariota.

El objetivo de este artículo es presentar una revisión del mecanismo molecular básico de la tecnología CRISPR, algunas variantes y sus potenciales aplicaciones como herramienta de terapia génica en el ámbito biomédico.

Tipos de sistemas CRISPR-Cas

Los sistemas CRISPR-Cas se clasifican según las estructuras de los genes Cas asociados a CRISPR. Se agrupan en clase 1 los tipos I, III y IV, y en la clase 2 los tipos II, V y VI. Cabe mencionar que la clasificación todavía no es definitiva debido a que se siguen descubriendo nuevas características y componentes Cas. La mayor diferencia entre ambos grupos es su complejidad: los de clase 1 son sistemas efectores multiproteicos que, ciertamente, los hacen restrictivos de ser aplicados en terapias, y dirigen el interés a los de clase 2 que están formados por una sola proteína.

Se han probado y empleado diferentes sistemas CRISPR-Cas en investigación para la edición genética, pero la más utilizada y conocida hasta el momento es CRISPR-Cas9 tipo II proveniente de *Streptococcus pyogenes* (spCas9). La misma consta de los componentes previamente descritos, una proteína Cas9 sumada a un ARN guía que reconoce por complementariedad de bases nucleotídicas la secuencia diana. Para que esta clive (o corte) el ADN requiere –además de dicha complementariedad nucleotídica– una secuencia específica en el sitio diana llamada

PAM (*Protospacer Adyacente Motif*). En el caso particular de la proteína spCas9, el PAM es de 3 nucleótidos NGG, donde N puede ser cualquier nucleótido.

En la naturaleza se encuentran variantes de las enzimas Cas más pequeñas que Cas9, lo que significa que facilita el empaquetamiento en vectores para terapia génica y acceso al ADN; sin embargo, la decisión de cuál nucleasa es la más adecuada para usar en edición genética reside también en el requerimiento de la secuencia PAM. Dicha secuencia es imprescindible que esté presente en el ADN diana puesto que interactúa con la proteína (interacción ADN-proteína) en la región contigua al sitio de contacto del ARN guía, por lo que este debe ser diseñado cumpliendo con esta condición. En general, las proteínas Cas más pequeñas tienen un PAM más largo; por lo tanto, una secuencia PAM de solamente 3 nucleótidos, requerida por Cas9, aumenta las probabilidades de ser encontrada en el genoma comparada con aquellas que requieren PAM de, por ejemplo, 4, 5 o 6 nucleótidos.

Como venimos viendo, la mejor candidata sigue siendo la Cas9 pero, debido al antemencionado tamaño de Cas9 y la dificultad para el empaquetamiento en vectores de terapia génica, para su posterior administración, se han desarrollado proteínas Cas9 sintéticas mediante bioingeniería, con el objetivo de lograr proteínas con menor tamaño, mayor fidelidad y mayor precisión, factibles de ser empleadas en terapia génica.

¿Cómo funciona CRISPR-Cas9 reprogramable?

El sistema CRISPR-Cas9 reprogramable está formado por un ARN guía simple o único (sgRNA, del inglés *single guide RNA*), que puede ser diseñado de manera sintética, y que dirige a la proteína Cas9 a una secuencia del genoma definido por los 20 nucleótidos del sgRNA. Una vez que el complejo Cas9-sgRNA encuentra la secuencia blanco, o diana, realiza un corte en ambas cadenas del ADN (Fig. 1). Anteriormente, las proteínas utilizadas para el mismo fin eran las TALENs, dedos de zinc, y antes de estas las meganucleasas. En todos estos casos, las proteínas deben ser diseñadas según la secuencia que se pretende modificar ya que el reconocimiento del ADN se produce mediante la interacción de los nucleótidos del ADN y los dominios de reconocimiento de la proteína, por lo que se transforma en un método laborioso y costoso para ser aplicado, comparado con el reciente descubrimiento del potencial de CRISPR. Es decir, a diferencia de las proteínas precursoras destinadas a edición genética, las proteínas Cas son versátiles debido a que su especificidad está dada por la secuencia del ARN con el que interactúa al formar el complejo efector y este es mil veces más sencillo de manipular. Una vez reconocido el sitio, y clivada la doble hebra de ADN, la reparación requiere la maquinaria propia de la célula, que puede activar cualquiera de dos posibles mecanismos: reparación de unión de extremos no homólogos, *NHEJ* (*Nonhomologous end joining*) o por reparación de

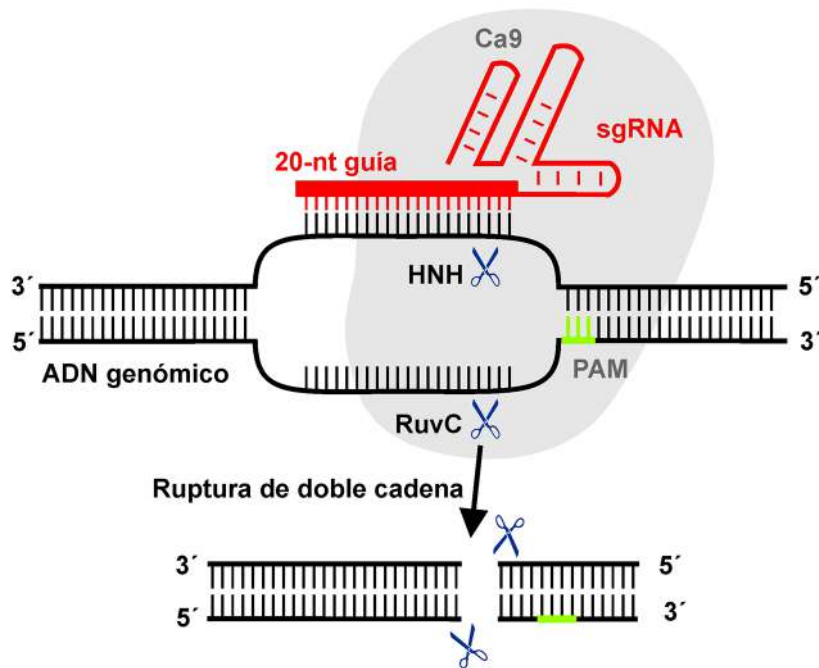


Figura 1. En el esquema se puede observar el sistema CRISPR/Cas9 reprogramado donde la proteína Cas9 (gris) unido al sgRNA (rojo) realiza una ruptura de doble cadena en un punto específico del ADN genómico. Nótese que la secuencia PAM se encuentra en el ADN diana, en la porción adyacente a la región complementaria de la hebra opuesta a la que se une el sgRNA.

alta fidelidad dirigida por homología *HDR* (*Homologous directed repair*). Este último utiliza un ADN donante con homología a la secuencia diana, lo que deriva en la reparación con modificaciones precisas en la doble cadena clivada por CRISPR-Cas.

Edición génica

Editar genes como las letras en un editor de texto, reemplazar, adicionar o eliminar nucleótidos ahora no tiene restricción. El desafío de aplicar CRISPR para editar el ADN ha llevado a buscar estrategias cada vez más refinadas a fin de eliminar los posibles efectos inespecíficos, es decir, cortes en secuencias que no queríamos cortar, que es uno de los mayores temores a los que nos enfrentamos al editar el genoma humano.

Se ha encontrado una alternativa en la *Cas nicking* (nCas9), una Cas que ha perdido la capacidad de cortar la doble cadena del ADN, como resultado de una mutación en uno de los dos sitios activos de la proteína. De esta manera, combinándola con enzimas desaminasas permite editar una única base en mutaciones puntuales, reemplazando citosina por timina o adenina por guanina.

Otra estrategia en estudio, para aumentar la especificidad, es trabajar con enzimas nCas9 con dos sgRNA que se posicionan en sitios proximales de la secuencia diana para así minimizar las probabilidades de que ocurran cortes no intencionales.

Edición epigenética

Numerosas enfermedades complejas como el cáncer, enfermedades neurodegenerativas, metabólicas, y algunas enfermedades raras, son causadas por alteraciones epigenéticas del ADN, es decir, no hay variaciones en la secuencia sino alteraciones estructurales que modifican la accesibilidad de la maquinaria de transcripción. Para estos casos se han diseñado complejos proteicos formados por una Cas9 que tiene el sitio catalíticamente mutado con el fin de inactivar su capacidad de cortar el ADN pero que conserva su capacidad de reconocer la secuencia diana mediante el sgRNA. En este caso, el complejo funciona como una plataforma que puede dirigir una variedad de proteínas capaces de modificar la epigenética, así como las acetilasas y metilasas hacia una región definida del genoma, con el objetivo de cambiar los patrones epigenéticos. De más está decir que es un arduo trabajo en procesos iniciales y para llegar a una terapia dirigida se requiere conocer los biomarcadores epigenéticos específicos de cada patología que incluso podrían ser personalizados.

Regulación de la expresión génica dirigida

La represión génica mediada por CRISPR se da por la interferencia estérica que provoca la fuerte unión de la proteína Cas *death* (dCas9) que impide el acceso de proteínas de unión al ADN necesarias para la transcripción,

como los factores de transcripción y el ARN polimerasa II. A este sistema se lo denomina CRISPRi, en referencia a la interferencia que genera. Además, si a este sistema se lo combina con dominios proteicos naturalmente represivos KrAB (*Krüppel Associated Box*), la represión se ve potenciada.

Contrariamente a la aplicación mencionada en el párrafo anterior, si se combina la proteína dCas9, a través de un péptido enlazador, con activadores transcripcionales potentes, eso se traduce en la inducción de la expresión génica. Además de la unión directa de dCas9 con efectores, hay estrategias que emplean sgRNA diseñados para reclutar y unirse a factores de transcripción con el fin de direccionar la transcripción de determinado gen.

CRISPR aplicado al diagnóstico de infecciones y otras enfermedades

Si bien CRISPR-Cas9 es el sistema más popular, existen otros sumamente interesantes que merecen atención. Los sistemas CRISPR de clase 2, tipo V agrupan enzimas que están siendo empleadas en investigación y desarrollo de métodos para el diagnóstico de infecciones por patógenos y otras enfermedades. Estas poseen algunas características en común, una de ellas es que requieren una PAM rica en timina (TTTN). Las proteínas más relevantes hasta el momento son las nucleasas Cas12a, Cas13 y Cas14, donde la primera y la última reconocen ADN mientras que la Cas13 reconoce ARN.

Lo interesante de estas enzimas (Cas12a, Cas13 y Cas14) es que poseen, además de la actividad específica, una actividad colateral que se desencadena posterior a la primera. La actividad específica hace referencia al reconocimiento de la secuencia diana dependiente de la complementariedad del ARN guía sumado a PAM. Sin embargo, la actividad colateral se da porque se habilita un bolsillo catalítico como consecuencia de un cambio conformacional que sufre la proteína posterior al corte específico del ADN diana. Este bolsillo activo corta indiscriminadamente todo material genético que esté presente a su alrededor, que puede ser ADN o ARN o ambos, doble y/o simple cadena, dependiendo de qué tipo de proteína Cas esté involucrada. Entonces, ¿para qué sería útil este comportamiento de la enzima si la desacredita para aplicarla en terapia génica? Es entonces cuando CRISPR aplicado al diagnóstico cobra relevancia. El diagnóstico molecular de ácidos nucleicos es, sin dudas, fundamental en medicina debido a la incidencia de enfermedades infecciosas reemergentes y a la problemática de la resistencia a antimicrobianos. En la actualidad, la técnica más utilizada para este fin es PCR (*Polymerase Chain Reaction* [Reacción en cadena de la polimerasa]) que, mediante la reacción en cadena de la polimerasa, amplifica el material genético por detectar. Sin embargo, a pesar de su indiscutible sensibilidad y especificidad, este sistema requiere laboratorios y equipamientos de alto costo que

limitan su factibilidad, por ejemplo, cuando la demanda de diagnóstico es muy elevada, en caso de pandemias, o cuando existen infecciones endémicas en lugares de bajos recursos y/o alejados de los laboratorios centralizados. Por lo tanto, la necesidad de desarrollar técnicas de diagnóstico sensibles, rápidas, específicas y de bajo costo ha derivado en aprovechar la versatilidad y el fácil diseño del sistema CRISPR/Cas.

Recientemente, una *start up* argentina de base biotecnológica llamada CASPR Biotech ha desarrollado kits de detección de SARS-CoV-2 basados en CRISPR, además de virus tropicales epidémicos como los de dengue y Zika. El argumento de CRISPR diagnóstico es aprovechar la desmedida actividad colateral de las proteínas mencionadas para obtener una señal cuando en una muestra está presente la secuencia que se desea detectar. El sistema consta de la proteína Cas, el ARN guía programado para detectar una secuencia de interés y la adición también de un reportero. El reportero es un oligonucleótido diseñado unido a una molécula fluorescente por un extremo y, en el otro extremo, un inhibidor de la fluorescencia por proximidad. De esta manera, cuando el sistema reconoce la secuencia que se está buscando, la actividad colateral se enciende y corta el reportero que, ahora alejado del inhibidor de fluorescencia, emite una señal. Esta reacción tiene lugar en cuestión de minutos, es muy específica y de todo o nada, lo que significa que si hay una señal el resultado es positivo. En la figura 2 se esquematiza un protocolo de detección basado en CRISPR; nótese que dicho protocolo utiliza otras técnicas de amplificación llamadas RPA (*Recombinase Polymerase Amplification*) y LAMP (*Loop-Mediated Isothermal Amplification*), las cuales no necesitan un termociclador para obtener el material genético amplificado.

Así como CRISPR puede ser utilizado para detectar patógenos o infecciones virales, también puede aplicarse para detectar alguna variante de enfermedades humanas o mutaciones causantes. La proteína candidata para esta última aplicación es la Cas14, una endonucleasa que no requiere secuencia PAM para su activación y que reconoce secuencias simples de cadena de ADN de una manera altamente específica, permitiendo discriminar variantes polimórficas de secuencias SNPs (*Single Nucleotide Polymorphism*) con alta fidelidad.

APLICACIONES CRISPR DE INTERÉS EN MEDICINA

A continuación, algunos de los ensayos clínicos más relevantes que han utilizado CRISPR como terapia.

El primer ensayo clínico en terapia génica con CRISPR-Cas9 fue aprobado en China en el año 2016 para pacientes con cáncer de pulmón microcítico con metástasis, en los que la quimioterapia o la radioterapia habían fracasado. La terapia consistió en extraer los linfocitos de los pacientes

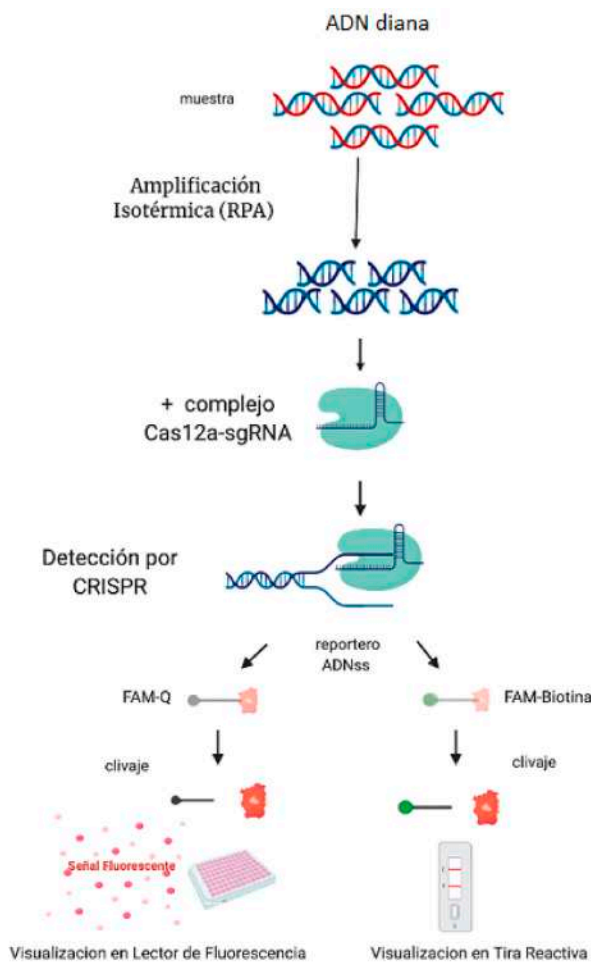


Figura 2. Esquema del protocolo de detección basado en CRISPR. Tomada de Curti y col., 2020.

y modificarlos con el sistema de edición CRISPR-Cas9 inactivando el gen que codifica para la proteína PD-1. En ausencia de PD-1 en los linfocitos, las células tumorales pueden ser reconocidas por el sistema inmunológico para su destrucción.

En 2019 un grupo de investigadores presentaron los resultados de los primeros ensayos clínicos en pacientes que tenían leucemia linfoblástica, para tratar el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Utilizaron CRISPR-Cas9 para la edición del gen *CCR5* en células madre hematopoyéticas antes de ser trasplantadas al paciente. *CCR5* codifica para una proteína de membrana de linfocitos T y macrófagos que tiene un papel clave en la entrada del VIH en las células. Lo interesante de este trabajo es que intentaba dar solución a dos problemas en simultáneo. Si bien la cantidad de células modificadas no fue suficiente para obtener un efecto terapéutico para la infección, cabe destacar que se encontraron células *CCR5* modificadas hasta 19 meses después del trasplante. Los resultados demuestran que la tecnología CRISPR es lo suficientemente segura

como para ser utilizada en el ámbito clínico ya que, hasta el momento, no detectaron ningún cambio en el genoma ni efectos adversos asociados a la utilización de la técnica. También se encuentra en ensayos clínicos la edición múltiple de linfocitos T *ex-vivo* mediante CRISPR-Cas9 como terapia para algunos tipos particulares de cáncer.

Por otro lado, en un ensayo preclínico en dermatología se utilizó edición mediante CRISPR-Cas9 para el tratamiento de epidermólisis ampollosa distrófica recesiva. Esta condición se debe a una mutación en el exón 80 del gen *COL7A1* que codifica para una proteína colágeno que es clave en la unión de la epidermis con la dermis. Así, al eliminar el exón 80 de las células tratadas, obtuvieron colágeno funcional y se restituyó la adhesión de la epidermis a la dermis.

La primera terapia génica CRISPR *in vivo* está en fase 1 en este momento, y comenzó en el año 2019. El tratamiento se aplica a pacientes con amaurosis congénita de Leber. Esta es la principal causa de ceguera infantil y se debe a una mutación puntual en el gen *CEP290*, que conduce a la pérdida funcional de esta proteína, provocando defectos en los fotorreceptores de la retina y en consecuencia la pérdida de la visión. El tratamiento consiste en administrar directamente en un ojo el fármaco conocido como AGN-151587, un vector de adenovirus AAV5 con dos ARN guía para identificar la mutación, combinado con la secuencia codificante de la enzima Cas9 para restaurar la secuencia funcional del gen.

Otras aplicaciones

Los usos que se le pueden dar a la tecnología CRISPR se limitan con la capacidad de imaginación humana. Alrededor del mundo, cada grupo de investigación adecua la técnica para el estudio en su área de interés. Además de las aplicaciones generales mencionadas, existen otras que podrían responder a interrogantes actuales no resueltos. Por ejemplo, emplear CRISPR como herramienta para encontrar dianas terapéuticas en modelos tumorales celulares. Poder dilucidar rutas y moléculas implicadas en patologías con potencial terapéutico para tratar enfermedades. Utilizar tecnología CRISPR para producir enfermedades humanas en modelos animales más representativos a fin de estudiar la enfermedad para tratamientos más acertados. Mientras tanto, en ensayos preclínicos en animales, se está aplicando CRISPR para tratamiento de enfermedades como la sordera, la esclerosis lateral amiotrófica, la distrofia muscular, la hemofilia y la enfermedad de Huntington para las que ya existen dichos modelos.

Indirectamente, podrían erradicarse también enfermedades como la malaria, a través de modificaciones en el mosquito vector de la enfermedad. Además de su aplicación en estudios de enfermedades humanas, esta herramienta ha llegado a distintas áreas como agricultura y ganadería en las cuales algunos logros fueron evitar la oxidación de

Cuadro 1. Cuadro comparativo que resume las enzimas Cas mejor caracterizadas hasta el momento y de importancia en clínica e investigación

Tipo de Cas	Aplicación	Ejemplos de algunos potenciales terapéuticos
Cas9	Edición génica	<ul style="list-style-type: none"> - Editar o eliminar genes mutados en enfermedades de base genética (epidermolisis causada por mutación del gen COL71) - Eliminar genes virales incorporados al genoma humano (HIV, HPV) - Ingeniería genética para tratamientos de cáncer (cáncer de pulmón microcítico) - Desarrollo de modelos celulares con el objetivo de entender los mecanismos implicados en enfermedades cardíacas, metabólicas, neurológicas, entre otras
dCas9	Epigenética y regulación de la expresión génica	<ul style="list-style-type: none"> - Cambiar patrones de metilación causante de enfermedades (posible tratamiento en cánceres)
Cas12, Cas13, Cas14	Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> - Kits de detección de SARS-CoV-2 y virus tropicales (dengue, Zika) - Plataforma de análisis genéticos para detectar mutaciones causantes de cánceres o para búsquedas de blancos terapéuticos

champiñones, retardar la maduración en frutas, generar cultivos tolerantes a agentes ambientales, producción de ganado con mayor masa muscular, entre otros.

CONCLUSIONES

Lo más sorprendente de esta tecnología es, sin dudas, la versatilidad de aplicaciones, el bajo costo y la fácil manipulación de la técnica. Por supuesto, estamos en los comienzos de embarcarnos en un compromiso por resolver enfermedades que anteriormente no tenían solución debido a su base genética. Indiscutiblemente para llegar a ello hay que aumentar los esfuerzos en investigación que garanticen la seguridad y efectividad de estos posibles tratamientos. Todavía queda mucho trabajo por hacer para entender todos los mecanismos implicados en la aplicación de

CRISPR como terapia, donde cada caso en particular debe ser evaluado y adecuado a las necesidades, sin perder el criterio ético que conlleva la idea de modificar el genoma de un ser humano.

Desde que se conoce CRISPR como una técnica fácilmente aplicable y accesible, la investigación en el campo está dando pasos agigantados, lo que nos hace pensar que la ingeniería genética ya no es una visión futurista, sino que debemos empezar a considerar el presente como una posibilidad donde aquella comience a ser aplicada al diagnóstico y especialmente en la medicina de precisión.

Agradecimiento: A Mariana Rapoport por el asesoramiento, diseño y la edición de imagen.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- Bonafont J, Mencía Á, García M, et al. Clinically relevant correction of recessive dystrophic epidermolysis bullosa by dual sgRNA CRISPR/Cas9-mediated gene editing. *Mol Ther.* 2019;27(5):986-99.
- Curti LA, Pereyra-Bonnet F, Repizo GD, et al. CRISPR-based platform for carbapenemases and emerging viruses detection using Cas12a (Cpf1) effector nuclease. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):1140-1148.
- Harrington LB, Burstein D, Chen JS, et al. Programmed DNA destruction by miniature CRISPR-Cas14 enzymes. *Science.* 2018;362(6416):839-842.
- Jiang F, Doudna JA. CRISPR-Cas9 structures and mechanisms. *Annu Rev Biophys.* 2017;46:505-529.
- Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, et al. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science.* 2012;337(6096):816-821.
- Komor AC, Kim YB, Packer MS, et al. Programmable editing of a target base in genomic DNA without double-stranded DNA cleavage. *Nature.* 2016;533(7603):420-424.
- Xu L, Wang J, Liu Y, et al. CRISPR-edited stem cells in a patient with HIV and acute lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1240-1247.

Grandes mujeres científicas: Maud Leonora Menten

Andrea M. Actis

RESUMEN

Maud Leonora Menten nació en Canadá, tuvo cuatro títulos universitarios: Bachiller en Artes, Master en Fisiología, médica y Doctora en Bioquímica. Trabajó en Estados Unidos, Alemania y Canadá. Trabajó en diferentes áreas: en la distribución de los iones cloruro en el sistema nervioso central, en tumores experimentales y su tratamiento con bromuro de radio, en el equilibrio ácido-base durante la anestesia, en el mecanismo hiperglucemiante de toxinas bacterianas, en el descubrimiento de un mecanismo de acoplamiento en química orgánica y hasta en la electroforesis de las hemoglobinas humanas. Sin embargo, el aporte por el cual es más conocida es su trabajo en el estudio de la cinética enzimática junto a Leonor Michaelis en 1913. El propósito de este trabajo es exponer la vida personal y académica de una científica conocida por la gran mayoría de los profesionales de la salud. La mujer que a principios del siglo XX trabajó con grandes investigadores de Canadá, Estados Unidos y Alemania, cuyos aportes científicos fueron reconocidos muchas décadas después.

Palabras clave: cinética enzimática, Michaelis-Menten, mujeres científicas, Maud Menten, historia de la ciencia, enzimología.

GREAT SCIENTIFIC WOMEN: MAUD LEONORA MENTEN

ABSTRACT

Maud Leonora Menten was born in Canada; she had four university degrees, Bachelor of Arts, Master of Physiology, Physician and Doctor of Biochemistry. She worked in the United States, Germany, and Canada. Maud worked in different areas: the distribution of chloride ions in the central nervous system, experimental tumors and their treatment with radium bromide, the acid-base balance during anesthesia, the hyperglycemic mechanism of bacterial toxins, the discovery of a coupling mechanism in organic chemistry and even the electrophoresis of human hemoglobins. However, the contribution for which she is best known is for her work in the study of enzymatic kinetics with Leonor Michaelis in 1913. The aim of this paper is to expose the personal and academic life of a scientist known to the vast majority of Health professionals. The woman who, at the beginning of the 20th century, worked with great researchers from Canada, the United States and Germany, whose scientific contributions were recognized many decades later.

Key words: enzymatic kinetics, Michaelis-Menten, scientific women, Maud Menten, science history, enzymology.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2021; 41(1): 43-46.

INTRODUCCIÓN

El contexto social, político y económico suele influenciar fuertemente las investigaciones científicas. A veces por la urgencia social, como en el actual contexto de pandemia del SARS-CoV-2. A veces por un reclamo económico y el desarrollo industrial de la sociedad. Otras veces, es la pasión personal de los científicos que va delineando sus caminos hasta que un simple hallazgo allana alguno para descubrimientos mayores.

La carrera científica de Maud Leonora Menten estuvo guiada por su pasión personal, por sus deseos de romper con estereotipos que, en todo el mundo, anulaban la posibilidad de que las mujeres se realicen en el ámbito científico. Maud Menten no se amedrentó ante las adversidades y, así, su actividad fue muy intensa y diversa. Siguió sus intereses y buscó conocer los mecanismos moleculares de los temas que investigaba. Si tenía que salirse de la línea principal de

investigación para incursionar en nuevas líneas lo hacía y, si ello implicaba viajar grandes distancias y conocer otros idiomas, no importaba. Lo importante era la investigación. Esta valentía, que aun hoy en algunos países está mal vista y no era moneda corriente a inicios del siglo XX, donde la supremacía masculina hacía casi imposible la vida de las mujeres en las universidades, fue el motor que mantuvo a Maud Menten en el camino que ella quería recorrer.

El propósito de este trabajo es exponer la vida personal y la carrera profesional de una mujer conocida por la gran mayoría de los profesionales de la salud. ¿Quién no recuerda la enzimología básica, la ecuación de Michaelis-Menten y la famosa K_M ? La mujer que a principios del siglo XX trabajó con grandes investigadores de Canadá, Estados Unidos y Alemania y cuyos aportes científicos fueron reconocidos muchas décadas después. Pretendo también alentar a futuras/os investigadores a no abandonar sus ideales aun cuando la concreción de sus deseos se vea amenazada por condiciones adversas. Otros y otras pudieron.

Recibido: 19/1/21

Aceptado: 16/3/21

Farmacia y Bioquímica, Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina
Correspondencia: bioetica2.0@gmail.com

DESARROLLO

Maud Leonora Menten nació el 20 de marzo de 1879 en Port Lambton, Ontario, Canadá. Poco se sabe sobre sus

primeros años que transcurrieron en British Columbia, la costa oeste de Canadá. Sin embargo, a juzgar por su forma de vida, es muy probable que de pequeña haya sido una niña inquieta y difícil de contentar. Luego de terminar la escuela secundaria, Maud ingresó en la Universidad de Toronto, donde obtuvo su primer título como Bachiller en Artes en 1904 y, más tarde, un máster en Fisiología en 1907, mientras trabajaba como ayudante en el laboratorio de fisiología de la universidad¹. Su primer trabajo publicado en 1906, bajo la guía de Archibald Macallum, el profesor titular de Fisiología de la Universidad de Toronto, se refirió a la distribución de los iones cloruros en las células nerviosas. Macallum era un distinguido científico que más tarde creó el Consejo Nacional de Investigaciones de Canadá².

1907, eran tiempos difíciles para las mujeres que quisieran abrirse su propio camino en la investigación y Canadá no era la excepción. Las chances de explotar todo su potencial eran escasas si permanecía allí; así fue como Maud hizo las valijas y se dirigió hacia la Gran Manzana, a probar mejor suerte. Y llegó a Nueva York en uno de esos años terribles desde el punto de vista de la economía. El “Pánico de 1907” fue una crisis financiera que se produjo en Estados Unidos cuando la Bolsa de Nueva York cayó casi 50% desde su máximo del año anterior. Muchos bancos y empresas quebraron y se perdió la confianza de los depositantes³. No obstante, ella se instaló en Nueva York y trabajó en el Instituto Rockefeller para la Investigación Médica, que había sido fundado en 1901, con el principal objetivo de financiar la educación “sin distinción de raza, sexo o credo” en los Estados Unidos. Siendo una institución privada y gracias a la fortuna de su creador⁴, se conjugaron dos situaciones a favor de Maud Menten: ser aceptada siendo mujer y no tener que abandonar su ambición científica por los vaivenes de la economía estatal. Su primer Director fue Simon Flexner, quien muchos años más tarde le daría un lugar de trabajo a Leonor Michaelis cuando tuvo que abandonar la Alemania nazi por motivos de credo^{5,6}. Las investigaciones de Maud con Flexner fueron un hecho histórico en sí mismo. Ellos estaban investigando los efectos del bromuro de radio en tumores experimentales. Los compuestos del radio en ese momento eran relativamente nuevos para la comunidad científica, ya que habían sido descubiertos por María y Pierre Curie hacía escasos 10 años⁷. El hecho es que Maud Menten, James Jobling y Simon Flexner escribieron en 1910 un pequeño libro sobre los efectos del bromuro de radio en tumores animales, que resultó ser la primera monografía originada en el Instituto Rockefeller⁸. Luego de ese trabajo, Maud regresó a Canadá para terminar sus estudios de Medicina y obtener el título de Médica en 1911, por lo cual se convirtió en una de las primeras médicas de Canadá⁹. En 1912, regresó a Estados Unidos, pero esta vez se instaló en Cleveland, para trabajar con George Crile, por

ese entonces un reconocido cirujano, que fue el primero en realizar una transfusión sanguínea¹⁰. Bajo la guía de Crile trabajó en el estudio del pH plasmático y el balance ácido-base durante la anestesia y la cirugía. En esos años recién se estaban empezando a usar los barbitúricos, la anestesia estaba en pañales. Maud se interesó mucho por el tema del pH y en ese momento el experto mundial en el tema estaba en Berlín, era Leonor Michaelis. Así fue como en 1912, movida por su gran interés científico, Maud, con tan solo 33 años, cruzó el Atlántico en barco desde Estados Unidos hacia Europa el mismo año en que se hundió el Titanic; eso fue coraje. Se cree que los gastos de traslado fueron costeados por ella misma, ya que Michaelis no contaba con fondos académicos^{2,6}.

Leonor Michaelis había nacido en Berlín el 16 de enero de 1875. Era un afamado bioquímico y médico alemán graduado en la Universidad de Friburgo en 1896 y doctorado en la Universidad de Berlín en 1897. Michaelis trabajaba *ad honorem* en el Hospital am Urban de Berlín¹¹. En 1913, Michaelis y Menten publicaron un trabajo que inicialmente pasó inadvertido pero que, sin dudas, fue el comienzo de grandes avances científicos, fundamentalmente en el desarrollo de medicamentos. Se trata de “La cinética de la invertina”, en el cual proponen un modelo matemático donde se demuestra que la velocidad de una reacción catalizada por una enzima es proporcional a la cantidad del complejo enzima-sustrato formado¹². Esta simple ecuación ayudó posteriormente a los científicos a descubrir métodos para bloquear la actividad enzimática, lo cual condujo más tarde al diseño de fármacos inhibidores de enzimas de diferentes vías metabólicas, como por ejemplo las estatinas, que inhiben la síntesis del colesterol. Sin embargo, cuando Michaelis y Menten publicaron su trabajo, poco se sabía acerca de las enzimas, incluyendo su verdadera naturaleza química. Tampoco fueron conscientes de que se convertirían en los padres de la enzimología moderna. Hoy en día no existe curso de Bioquímica que no incluya el estudio de las enzimas y su caracterización cinética a través de la ecuación de Michaelis y Menten.

Con la Primera Guerra Mundial en puerta, Maud regresó a Estados Unidos, pero esta vez se instaló en Chicago donde obtuvo su cuarto título, el doctorado en Bioquímica en 1916 en la Universidad de Chicago. El tema de su tesis estaba vinculado a los efectos de la adrenalina sobre la hemoglobina. Sin esperanzas de desarrollar su vocación en su Canadá natal, se estableció en Pittsburgh donde finalmente hizo una gran carrera como Jefa de Patología del Hospital de Niños y Profesora de la Escuela de Medicina de la Universidad de Pittsburgh, desde 1918 hasta que se retiró en 1950. Durante ese período publicó alrededor de 100 trabajos científicos. Empezó como profesora asistente de Patología, luego promovida a profesora asociada y finalmente fue nombrada profesora titular en 1948, con 69 años y casi a un año de su retiro^{2,9}.

Su trabajo, luego de la famosa ecuación de Michaelis-Menten, siguió siendo muy prolífico e importante. Describió los efectos hiperglucemiantes de las toxinas bacterianas y caracterizó las toxinas de *B. paratyphosus*, *S. scarlatina* y especies de *Salmonella*, las cuales fueron usadas satisfactoriamente en un programa de inmunización contra la fiebre de la escarlatina en Pittsburgh entre 1930 y 1940^{11,13}. Menten fue la primera en estudiar las hemoglobinas humanas por el método de electroforesis¹⁴, publicación realizada en 1944 y probablemente eclipsada por los hechos vinculados a la Segunda Guerra Mundial. Años más tarde, el renombrado científico Linus Pauling sería reconocido por la técnica a través de sus publicaciones en 1949¹⁵. Menten fue también quien descubrió, junto a Junge y Green, la reacción de acoplamiento de los colorantes azoicos que encontraron un terreno propicio en la histoquímica, aún utilizados hoy en día¹⁶.

Luego de retirarse en 1950, Maud volvió a Canadá y realizó algunas investigaciones en oncología en el Instituto de Investigaciones Médicas British Columbia. Pero, para esos tiempos, su artritis era cada vez más fuerte y dolorosa; se retiró definitivamente en 1954 y falleció el 17 de julio de 1960, a los 81 años, en Leamington, Ontario, Canadá^{2,9}.

Fue durante esos años de retiro cuando la enzimología cobró impulso y la cinética enzimática empezó a ser tenida en cuenta con seriedad. Ello permitió iniciar el camino de la comprensión de los procesos metabólicos al entender los mecanismos de regulación enzimática. También abrió el camino farmacológico para diseñar fármacos que actuarían como inhibidores enzimáticos. Las investigaciones de Michaelis y Menten cobraron una importancia fundamental 40 años después de su emblemática publicación¹⁷.

Imparable, decidida, inquieta, apasionada y versátil, un pequeño gran terremoto de la ciencia, que además tocaba el clarinete, pintaba cuadros que se exhibían como anónimos en la Universidad de Pittsburgh, amante del *trekking*, disfrutaba de la astronomía y hasta se anotó en una expedición al Ártico. Llegó a trabajar 18 horas por día y dar un tercio de las clases de patología en Pittsburgh. Hablaba 6 idiomas: inglés, francés, alemán, italiano, ruso y un dialecto nativo americano, el halkomelem, que aprendió en la escuela primaria porque unos compañeros lo hablaban. A pesar de haber hecho toda su carrera en Estados Unidos, nunca dejó de ser ciudadana canadiense. Incansable en sus esfuerzos por la salud de los niños, inteligente, empática, modesta y una gran entusiasta de la investigación. Siempre alentaba a sus colegas para dar lo mejor de sí mismos y, si

tal vez tenía un defecto, fue que nunca supo manejar bien su Ford T; cuentan quienes la conocieron que, cuando la veían venir a los tirones, todos se corrían de su camino⁹. En 1998 fue incluida en el Hall de la Fama de la Medicina de Canadá. Además de sus aportes científicos, Maud Leonora Menten nos deja como enseñanza que la pasión por la investigación científica es más fuerte que cualquier prejuicio y es capaz de vencer cualquier obstáculo.

CONCLUSIONES

La pasión y el compromiso personal con la investigación son condiciones fundamentales para subsistir en un largo camino de superación personal, un camino que puede ser de rosas, pero no está libre de las espinas. Este trabajo intenta alentar a los profesionales actuales a no bajar los brazos y a inspirar a quienes creen que sus aportes científicos no son lo suficientemente importantes.

La vida de Maud Menten fue una vida excepcional, porque fue de las primeras que se atrevieron a desafiar mandatos culturales que parecían indiscutibles. Otras grandes mujeres científicas coetáneas de Maud fueron, Maria Salomea Skłodowska-Curie, más conocida como Marie Curie (aquí también vemos el mandato social de ser más conocida por el apellido de su esposo) nació en Varsovia¹⁸; Elizabeth Blackwell, la primera médica egresada de una Universidad de Estados Unidos nacida en 1821 y egresada como médica en 1849¹⁹. Ann Augusta Stowe, nacida en Canadá en 1857 y egresada como la primera médica en Canadá en 1883²⁰. Lise Meitner, nacida en Austria en 1878, única mujer cuyo nombre designa un elemento químico de la tabla periódica, el “meitnerio”, también tuvo que batallar contra los prejuicios sociales²¹. Ada Lovelace, nacida en Londres en 1815, pudo incursionar en el mundo matemático por su posición social y por ser la hija de Lord Byron²². Emmy Noether, nacida en Baviera en 1882, también rompió con las normas sociales de la época y pudo desarrollar su espíritu científico²³; del mismo modo, Cecilia Grierson, nacida en Buenos Aires en 1859, la primera médica argentina fue una gran luchadora y tuvo que vencer una larga batalla legal para poder ejercer la profesión²⁴. Estos son algunos de los ejemplos de vidas excepcionales que marcaron la historia de las ciencias en el mundo. Para la época, el problema de las mujeres en las universidades era un común denominador y solo unas pocas, ya sea por su valentía, su posición social o sus contactos familiares, lograron despejar el camino para que otras pudieran seguir sus huellas.

REFERENCIAS

1. Canadian Medical Hall of Fame. Dr. Maud L. Menten [Internet]. London, ON: CMHF; [1998] [citado 2021 mar 18]. Disponible en: <https://www.cdnmedhall.org/inductees/dr-maud-l-menten>.
2. Cornish-Bowden A, Lagnado J. Maud Leonora Menten: a woman at the dawn of biochemistry. *Biochem (London)*. 2013;35(6):46-47.
3. Pineda Salido L. La crisis financiera de los Estados Unidos y la respuesta regulatoria internacional. *Revista Aequitas*. 2011;1:129-214.
4. King LS. A history of the Rockefeller Institute 1901-1953: origins and growth. *JAMA*. 1965;192(12):1108.
5. Deichmann U, Schuster S, Mazat JP, et al. Commemorating the 1913 Michaelis-Menten paper Die Kinetik der Invertinwirkung: three perspectives. *FEBS J*. 2014;281(2):435-463.
6. Winship D. Maud Menten was a biochemical and medical researcher who co-devised one of the fundamental models in enzyme kinetics, 2015. Disponible en: <http://www.rsc.org/diversity/175-faces/all-faces/professor-maud-l-menten/>
7. Curie P, Curie M, Bemont G. Sur une nouvelle substance fortement radio-active contenue dans la pechblende. *C R Acad Sci*. 1898;127:1215-1218.
8. Jobling JW, Flexner S, Menten ML. Tumors of animals. New York: The Rockefeller Institute for Medical Research; 1910.
9. Skloot R. Some called her Miss Menten [Internet]. *PittMed*. 2000 [citado 2021 mar 18];2(4):18-21. Disponible en: http://pittmed.health.pitt.edu/oct_2000/miss_menten.pdf.
10. Nathoo N, Lautzenheiser FK, Barnett GH. The first direct human blood transfusion: the forgotten legacy of George W. Crile. *Neurosurgery*. 2009;64(3):20-26.
11. Cornish-Bowden A. One hundred years of Michaelis-Menten kinetics. *Perspect Sci*. 2015;4:3-9.
12. Michaelis L, Menten ML. The kinetics of invertin action. *Biochem Z*. 1913;49:335-369.
13. Menten ML, Junge J, Green MH. Distribution of alkaline phosphatase in kidney following the use of histochemical azo dye test. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1944;57:82-86.
14. Andersch MA, Wilson DA, Menten ML. Sedimentation constants and electrophoretic mobilities of adult and fetal carbonylhemoglobin. *J Biol Chem*. 1944;153:471-477.
15. Itano HA, Pauling L. Difference in electrophoretic behavior of sickle cell hemoglobin and normal human hemoglobin. *Federation Proc*. 1949;8:209.
16. Menten ML, Manning HM. Relationship of enteritidis-paratyphoid B infections to hyperglycemia in rabbits. *J Infect Dis*. 1925;37(5):400-410.
17. Cárdenas ML. Michaelis and Menten and the long road to the discovery of cooperativity. *FEBS Lett*. 2013;587(17):2767-2771.
18. Binda MC. Marie Curie, una mujer pionera en su tiempo (primera parte). *Rev Argent Radiol*. 2009;73(3):265-270.
19. Kline N. Elizabeth Blackwell: a doctor's triumph: first woman MD. Berkeley, CA: Conari Press; 1997
20. Hacker C. The indomitable lady doctors. Toronto: Clarke, Irwin; 1974.
21. Morrón L. Lise Meitner, una física que nunca perdió su humanidad. *Rev Esp Física*. 2018;32(3):55-64.
22. Solaeche Galera MC. Lady Ada Byron y el primer programa para computadoras. *Divulgaciones Matemáticas*. 1994;2(1):75-81.
23. Alexandrov PS. In memory of Emmy Noether. *Proceedings of the Moscow Mathematical Society*. 1936;2.
24. Pérgola F. Cecilia Grierson, primera médica argentina. *Rev Argent Salud Pública*. 2015, 6(24):47-48.

Reglamento general de presentación de artículos

La Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires publica trabajos originales relevantes para la medicina y las áreas relacionadas. Se aceptan contribuciones de autores tanto pertenecientes a la Institución como externos a ella.

Instrucciones generales de presentación

Los trabajos deben ser presentados, en formato electrónico, a la dirección: revista@hospitalitaliano.org.ar dirigido al Dr José Alfie, Director de la Revista.

Todos los originales presentados quedan como propiedad permanente de la Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires, y no podrán ser reproducidos en forma total o parcial sin el consentimiento de esta. En el caso de que se publique el trabajo, el/los autor/es cede/n en forma exclusiva al Instituto Universitario Hospital Italiano los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación de su trabajo, por cualquier medio o soporte. Todas las contribuciones podrán ser modificadas para adaptarlas al formato editorial de la Revista.

No se aceptarán trabajos que hayan sido publicados (excepto como resúmenes de presentación en congresos debiéndose aclarar donde fue presentado) ni que estén en consideración para su publicación en otra revista.

Se aceptan trabajos para las siguientes secciones: a) carta al editor, b) artículos originales, c) comunicaciones breves, d) artículos de revisión, e) mini-revisiones, f) educación médica, g) casos clínicos, h) imágenes en medicina interna y cirugía, i) Hospital Italiano en Medline, j) preguntas al experto, k) videos en medicina, l) Notas sobre estadística e investigación, m) Actualización y avances en investigación, n) Humanidades.

Estructura general requerida para la presentación de trabajos

Estructura general: Los trabajos incluirán, en orden: primera página, cuerpo principal, agradecimientos, referencias, tablas y figuras.

Primera página: Sección a la que se presenta el artículo.

Título del trabajo: en castellano e inglés. **Lista de autores:** nombre completo (nombre, inicial segundo nombre, apellido) y afiliación de todos los autores con la correcta denominación (servicios e instituciones a las cuales pertenecieron durante la realización del trabajo). La Revista del HIBA se basa en los criterios para la autoría de la ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors). **Autor para correspondencia:** consignar el autor responsable del artículo, cargo académico y dirección electrónica, al cual se dirigirá el Comité Editorial en cualquiera de las etapas del proceso de publicación. **Título abreviado:** en caso de que el título posea más de cuatro (4) palabras, un título abreviado en castellano de no más de cuatro (4) palabras para las cabeceras de las páginas. **Conflictos de interés:** de no existir conflictos relevantes al trabajo presentado, deberá decir "El/la/los autor/a/es declaran no poseer conflictos de interés relacionados al contenido del presente trabajo".

Consentimiento de publicación, originalidad y conflicto de intereses: los autores darán el consentimiento para la publicación del trabajo, asegurarán su originalidad y revelarán cualquier conflicto de intereses mediante una carta tipo solicitada a la Revista (revista@hospitalitaliano.org.ar)

Segunda página: **Resúmenes:** todos los trabajos deberán incluir un resumen, en castellano e inglés. Ver características de cada sección. **Palabras clave:** deben representar el contenido de su manuscrito y ser específicas de su campo o subcampo de actividad científica. Puede utilizar palabras tomadas del texto o términos Mesh. Enviar al menos 4 y no más de 10 palabras clave en castellano e inglés.

Agradecimientos: Solo cuando se considere necesario y en relación a personas y/o instituciones. Se pueden incluir colaboradores que no cumplen los criterios de autoría, por ejemplo personas que brindaron ayuda técnica, colaboraciones en la

redacción del manuscrito o las direcciones de departamentos cuya participación sea de carácter general.

Referencias: Las referencias deberán seguir el estilo Vancouver. Deberán contener únicamente las citas del texto e irán numeradas correlativamente de acuerdo con su orden de aparición en aquel. Las referencias a comunicaciones personales y otros datos no publicados deben colocarse entre paréntesis () en el texto (no en las Referencias). Figurarán los apellidos y las iniciales de los nombres de todos los autores (si son hasta tres), sin puntos, separados unos de otros por comas. Si son más de tres, indicar los tres primeros y agregar "et al."; la lista de autores finalizará con punto (.). A continuación se escribirá el título completo del trabajo, separado por un punto (.) del nombre abreviado según el Index Medicus de la Revista en el que se encuentra publicado el trabajo y año de aparición en aquella, seguido por punto y coma (;). Volumen en números arábigos seguido por dos puntos (:); y números de la página inicial y final, separados por un guión (-). Tratándose de libros la secuencia será: Apellido e inicial(es) de los nombres de los autores (no utilizar puntos en las abreviaturas y separar uno del otro por coma), punto (.). Título del libro, punto (.). Número de la edición, si no es la primera, y ciudad en la que fue publicado (si se menciona más de una colocar la primera) dos puntos (:). Nombre de la editorial, coma (,). Año de publicación, dos puntos (:). Número del volumen (si hay más de uno) precedido de la abreviatura "vol.", punto y coma (;). Número de las páginas inicial y final separadas por un guión, si la cita se refiere en forma particular a una sección o capítulo del libro. Ver ejemplos en: Apéndice Normas de Vancouver.

Material gráfico: No se aceptarán imágenes de pacientes sin su autorización, ni imágenes escaneadas o tomadas de otras publicaciones sin el permiso o consentimiento correspondiente.

- Los gráficos, tablas, fotografías y figuras irán numerados correlativamente por orden de aparición en el texto.
- Todos deberán llevar un título y leyenda (las abreviaturas utilizadas deberán aclararse en la leyenda) indicadas en el archivo de texto.
- Se deberán enviar los editables de las tablas, gráficos y figuras.
- Las fotografías de observaciones microscópicas llevarán el número de ampliación efectuada. Para aquellas que hayan sido modificadas de alguna manera con respecto al original deberá incluirse la imagen original.
- Las imágenes deberán tener una resolución igual o mayor a 300 dpi

Características generales de trabajos considerados según sección

(características específicas, ver: <https://instituto.hospitalitaliano.org.ar/#!/home/revista/seccion/6997>)

Sección Carta al editor: La sección carta al editor incluye observaciones y comentarios sobre trabajos publicados con anterioridad por la Revista, o comunicaciones breves sobre temas científicos o de otras áreas de interés humanístico, ético, educativo, etc. En el caso de referirse a artículos publicados, el autor tendrá la oportunidad de responder en esta misma Sección.

Sección Artículo Original: La sección artículo original se encuentra comprendida por trabajos originales relativos a la medicina y áreas relacionadas. No deben haber sido publicados (excepto como resúmenes de presentación en congresos debiéndose aclarar donde fue presentado) ni estar considerados para su publicación en otra revista.

Sección Comunicaciones breves: La sección comunicaciones breves se encuentra comprendida por trabajos originales relativos a la medicina y áreas relacionadas. No deben haber

sido publicados (excepto como resúmenes de presentación en congresos debiéndose aclarar donde fue presentado) ni estar considerados para su publicación en otra revista.

Sección Artículos de revisión: La sección artículos de revisión comprende artículos de actualización o puesta al día en temas clínicos, fisiopatológicos, farmacológicos, metaanálisis, epidemiológicos o de otras categorías, que sean considerados relevantes para la práctica médica. Pueden asimismo abarcar integralmente un tema en particular o focalizarse en la revisión de aspectos específicos de un tema (aspectos históricos, epidemiológicos, etiología, diagnóstico, tratamiento, etc.). Se incluyen en esta sección las revisiones sistemáticas.

Sección Mini-revisión: La sección artículos de revisión comprende artículos de actualización o puesta al día en temas clínicos, fisiopatológicos, farmacológicos, metaanálisis, epidemiológicos o de otras categorías, que sean considerados relevantes para la práctica médica. Pueden asimismo abarcar integralmente un tema en particular o focalizarse en la revisión de aspectos específicos de un tema (aspectos históricos, epidemiológicos, etiología, diagnóstico, tratamiento, etc.). Se incluyen en esta sección las revisiones sistemáticas.

Sección Artículos de Educación médica: La sección de educación médica comprende una propuesta educativa puntual, realizada de forma individual o colectiva, que se problematiza y/o justifica desde los marcos teóricos de la pedagogía y/o educación médica (estrategias de enseñanza, contenidos, diseño, programación curricular, etc). También comprenden artículos de investigación cuanti o cualitativa en el marco educativo. Su análisis pretende ser un aporte e inspirar a otros profesores o especialistas en docencia universitaria en ciencias de la salud.

Sección Casos clínicos: Esta sección se encuentra comprendida por:

- Comunicaciones breves de casos médicos clínicos o de áreas relacionadas que describan de uno hasta tres pacientes o una familia. No deben haber sido publicados (excepto como resúmenes de presentación en congresos debiendo aclarar donde fue presentado) ni estar considerados para su publicación en otra revista.

- Resolución de desafíos o problemas clínicos: manuscritos que consideren un proceso de toma de decisiones paso a paso. La información del paciente será presentada por un experto en el área clínica o por distintos médicos clínicos sucesivamente (indicando las intervenciones en negrita) para simular el modo en que la información se presenta en la práctica diaria. El clínico responderá en la medida en que nueva información sea presentada, compartiendo o no su razonamiento con el lector. Es deseable la utilización de material ilustrativo, por ejemplo fotografías o imágenes.

Sección Imágenes en Medicina Interna y Cirugía: En esta sección se aceptan imágenes interesantes, inusuales o educativas en medicina interna y cirugía. Esta sección también incluye iconografía dermatológica. Pueden ser radiografías, fotografías quirúrgicas, microscopías, clínicas, electrocardiogramas, etc.

Pregunta al experto: En esta sección se publican las respuestas a una pregunta relevante por parte de un experto. El Comité Editorial de la Revista formula una pregunta a un experto. La respuesta debe estar dirigida a profesionales de la salud.

Sección Notas sobre estadística e investigación: Esta sección publica artículos sobre estadística dirigido a médicos asistenciales o que desarrollan actividades de investigación clínica.

Sección El Hospital Italiano en Medline: Los autores de artículos originales publicados en el último año en revistas indexadas en Medline comentan sus resultados en nuestra revista. El objetivo es difundir el trabajo en nuestro medio.

Videos en medicina: En esta sección se aceptan videos que muestran procedimientos diagnósticos o terapéuticos. Se publicarán en la versión online de la revista.

Sección Actualización y avances en investigación: Esta sección publica fundamentalmente artículos sobre temas biomédicos que se encuentren en etapa de experimentación básica o aplicada, con potencial clínico inminente, o que, encontrándose ya en etapa clínica, su práctica está poco difundida o resulte novedosa.

Sección Humanidades: Esta sección comprende:

- Artículos originales acerca de temas históricos y/o filosóficos

sobre las ciencias médicas o afines, cuya extensión máxima será de 5000 palabras incluida la bibliografía. Podrán incluirse imágenes (con los debidos permisos de publicación cuando corresponda o de identificación de las mismas). La estructura del artículo respetará el esquema de introducción, desarrollo y conclusiones.

- Artículos originales sobre temas de bioética que desarrollen los problemas que los profesionales de la salud enfrentan hoy referidos a cuestiones éticas complejas en relación al cuidado y tratamiento de las enfermedades; los pacientes, las nuevas tecnologías y sus implicancias morales, legales, religiosas, etc. Tendrán una extensión máxima de 5000 palabras incluida la bibliografía.

- Reseñas: comentarios o revisiones bibliográficas críticas sobre publicaciones o temas relacionados con la historia de la medicina o de las ciencias. Tendrá un máximo de 4000 palabras incluida la bibliografía, además de los datos de la publicación o trabajo reseñado.

- Entrevistas con personas cuyas historias de vida o trayectoria sean relevantes para el conocimiento de la historia de las ciencias o de la salud. Hasta 5000 palabras.

- Imágenes: ensayos elaborados en torno a imágenes, fotografías, grabados, dibujos etc. en blanco y negro o en color, acompañadas, si es necesario, de leyendas y texto de introducción. Máximo de 5000 palabras incluida la bibliografía.

Proceso de publicación

Recepción de originales en versión electrónica

La coordinación editorial acusará recibo del envío y solicitará, si es necesario, completar la presentación según lo requerido en el Instructivo general de presentación de artículos.

Presentación al Comité de Revista. Se presentará el original al comité para su primera revisión. En esta etapa se podrá solicitar algún cambio antes de enviar el artículo a revisión externa

Sistema de evaluación

Si el Comité de Revista recomienda la publicación del trabajo, se lo envía como mínimo a dos profesionales externos a la institución. El sistema de evaluación es de doble ciego: no se informan los datos de los autores ni de los evaluadores. La evaluación se debe realizar en catorce días, aunque puede retrasarse por eventualidades ajenas al Comité. Los evaluadores podrán recomendar la publicación sin cambios, con cambios, o rechazarla. **En cualquier caso se enviará a los autores el resultado de la evaluación. Si se requirieran cambios, los autores deberán realizarlos marcándolos con color rojo en el plazo estipulado por el Comité (entre siete y diez días, según la necesidad de cada caso) y adjuntar una nota en la que explicarán los cambios realizados y, si hubiera rechazo de alguna sugerencia, el porqué de este. Una vez recibido, el trabajo corregido se enviará nuevamente a los revisores para su aceptación. Si es aceptado se continuará con el proceso de publicación: corrección ortográfica y de estilo, galeras, etcétera. Si se requieren más correcciones se vuelve a realizar el proceso a partir de la siguiente marca **. A partir de esta etapa no se aceptan cambios en el texto.

Aceptación del trabajo. Una vez aceptado el trabajo, la Coordinación Editorial se comunicará con el autor responsable para informar la decisión del Comité de Revista.

Corrección y galeras. Luego de aceptado, el artículo pasa a la etapa de corrección profesional que incluye una corrección ortográfica, gramatical y de estilo. En esta etapa pueden surgir dudas las cuales se remitirán al autor responsable.

En la siguiente etapa el autor recibirá la prueba de galera para su revisión y aceptación final. En esta instancia no se pueden hacer cambios significativos que impliquen una cantidad de texto que modifique el sentido o la puesta en página del artículo. El autor responsable enviará por mail, en el plazo solicitado por la Coordinación, las correcciones o la aceptación de la prueba de galera. Se recomienda fuertemente poner énfasis en la corrección de posibles errores ortográficos o de diagramación.

Publicación online e impresa

El Comité de Revista podrá publicar en forma adelantada el artículo en su página web. El autor responsable será informado de su publicación en cualquiera de los formatos de la Revista. Recibirá cuatro ejemplares y una carta de agradecimiento del Director de Revista.



TRATAMIENTOS DE ALTA PRECISIÓN ADAPTADOS A CADA PACIENTE



- 3D** Radioterapia Tridimensional Conformada
- IMRT-VMAT** Radioterapia de Intensidad Modulada
- IGRT** Radioterapia Guiada por Imágenes
- SBRT** Radioterapia Estereotáxica Extracraneal
- SRS** Radiocirugía Estereotáxica Craneal
- TBI** Irradiación Corporal Total 3D Conformada
- BQT 3D HDR** Braquiterapia Tridimensional de Alta Tasa de Dosis
- TSEI/RTSEI** Baño de Electrones
- IORT** Radioterapia Intraoperatoria
(Primer Equipo INTRABEAM móvil en Argentina)

Central de Turnos: (11) 4958-1213 (líneas rotativas) . info@mevaterapia.com.ar . www.mevaterapia.com.ar

Sede Central: Tte. Gral. J. D. Perón 3931/ 3937 (C1198AAW) . C.A.B.A. Argentina
Sucursales: Barrio Norte . Recoleta . San Justo . Avellaneda . Lomas de Zamora . Quilmes

 **HOSPITAL ITALIANO**
de Buenos Aires

Servicio de Radioterapia

Instituto Universitario
Hospital Italiano
de Buenos Aires

hospitalitaliano.edu.ar

Enseñamos lo que sabemos hacer.

     /iuhiba

■ Carreras de Grado
■ Especializaciones

■ Maestrías
■ Doctorados

■ Cursos
■ Jornadas



Instituto Universitario
Hospital Italiano de Buenos Aires

 HOSPITAL ITALIANO
de Buenos Aires