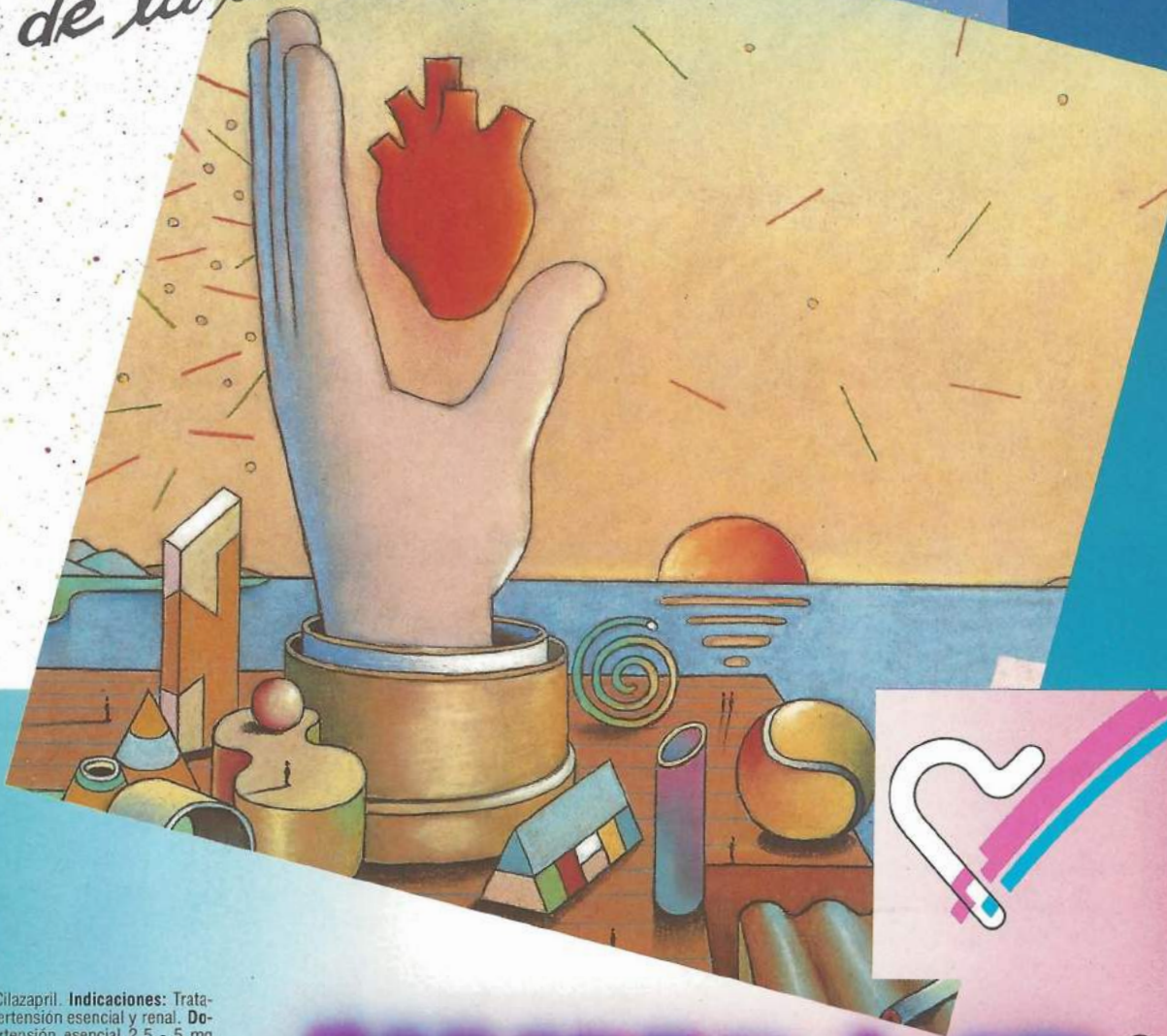


## S•U•M•A•R•I•O

- |  |           |
|--|-----------|
| <b>Nuevos aires para nuevos tiempos</b><br>Dr. Adolfo Rubinstein   | <b>3</b>  |
| <b>Ensayo controlado sobre la administración de rifampicina en el tratamiento del prurito de la cirrosis biliar primaria</b><br>Dres. Ana Podestá, Patricia López, Rubén Terg, Federico Villamil y Daniel Flores | <b>4</b>  |
| <b>El ensayo multicéntrico Amiodarona-Control del G.E.S.I.C.A.</b><br>Dr. Hernán C. Doval  | <b>8</b>  |
| <b>La barrera intestinal en el paciente crítico</b><br>Dr. Juan Andrés De Paula  | <b>14</b> |
| <b>Al ABC de los ensayos clínicos controlados</b><br>Dr. Hernán C. Doval   | <b>21</b> |
| <b>El uso de la probabilidad como expresión cuantitativa de la incertidumbre</b><br>Dr. Adolfo Rubinstein  | <b>27</b> |
| <b>El DDI informa: Cursos 1991</b>   | <b>35</b> |



*El nuevo antihipertensivo  
de la investigación Roche*



**Componentes:** Cilazapril. **Indicaciones:** Tratamiento de la hipertensión esencial y renal. **Dosificación:** Hipertensión esencial 2.5 - 5 mg una vez por día. La dosis recomendada para los dos primeros días es de 1/2 tableta de «Inhibace» de 2.5 mg (= 1.25 mg) una vez por día. La dosificación debe adecuarse a cada paciente en particular. Si no se controla la presión arterial en forma adecuada con 5 mg de «Inhibace» una vez por día, puede administrarse en forma concomitante una dosis reducida de un diurético no ahorrador de potasio. Hipertensión renovascular. El tratamiento debe iniciarse con una dosis de 0,5 mg, o inferior. La dosis de mantenimiento debe adecuarse a cada paciente en particular. **Dosificación especial:** Las recomendaciones están disponibles a solicitud. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a cilazapril u otros inhibidores ECA, en pacientes con ascitis y embarazadas. **Precauciones:** Hipotensión sintomática. En pacientes con cirrosis hepática o trastornos de las funciones renales. Cirugía, anestesia. Durante la lactancia y en uso pediátrico. **Efectos colaterales:** Al igual que otros inhibidores ECA (edema angioneurótico). **Envases:** de 2.5 mg por 30 comprimidos; de 5 mg por 30 comprimidos. Se encuentra disponible a solicitud información detallada de la composición, indicaciones, contraindicaciones, efectos colaterales, dosificación y precauciones.

# «INHIBACE»<sup>®</sup>

## cilazapril

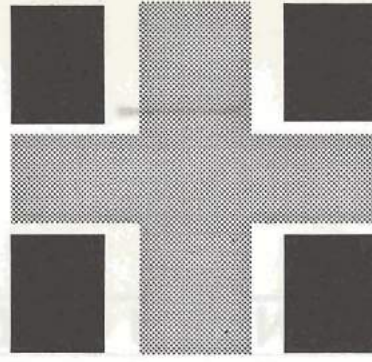
**El antihipertensivo  
confiable por completo**

Ultimo desarrollo en  
inhibidores de la ECA



Fray J. Sarmiento 2350, Olivos.  
Prov. de Buenos Aires





---

R E V I S T A D E  
A C T U A L I Z A C I O N  
C L I N I C A

---

**Director:**

Dr. Adolfo Rubinstein

**Director Consultor:**

Dr. Mario Perman

**Comité Ejecutivo:**

Dr. Fernando Althabe; Dr. Pablo Argibay; Lic. Norma Caffaro de Hernández;  
Dr. Carlos Fustiñana; Dr. Marcelo Mayorga

**Comité Editorial:**

Dres. Omar Althabé, Enrique Beveraggi, Osvaldo Blanco, Fernando Bonadeo,  
Mario Cámara, Luis Cattogio, José M. Ceriani Cernadas, Eduardo Dos Ramos  
Fariás, Hernán Doval, Carlos Giannantonio, Raúl Gutman, Juan C. Lamattina,  
Domingo Múscolo, Juan C. Puigdevall, Jorge Sivori, José Tessler, Emilio  
Varela, Osvaldo Velán

**Consultores:**

Dres. Arturo Arrighi, Amanda Ascione, Roberto Borrone, Luis Bustos  
Fernández, Oreste Ceraso, Bruno Famá, Carlos Fiore, Gunther Fromm,  
Ricardo Galimberti, Rubens Granillo, Hernán Herrero, Roberto Kaplan, Luis  
Margaride, José Navia, Raúl Oliveri, José Petrolito, Agustín Piras, Lia Ricón,  
Carlos Robles Gorriti, Jaime Roca, Manuel Sarrabayrouse, Alberto Slepoy,  
Jorge Schiappapietra, Margarita Telenta, Guillermo Vásquez Ferro

PUBLICACION DEL DEPARTAMENTO  
DE DOCENCIA E INVESTIGACION

Jefe: Dr. Enrique S. Caruso.

Sub-Jefe: Lic. Norma Caffaro de Hernández

**Comités del DDI:**

• **Residentes y Becarios:**

Dres.: José Luis Alonso, Fernando Althabe, Isabel Annetta, Cristina Catsicaris,  
José Marco del Pont, Enrique Soriano, Norberto Vulcano y Carlos Wahren

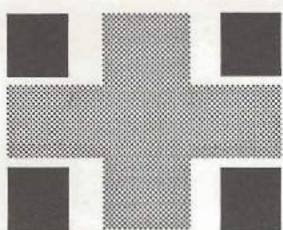
• **Investigación:**

Dres.: Luis Cattogio, Juan De Paula, Marisa Gimenez, Raúl Gutman,  
Domingo Múscolo, José Navarro Estrada y Titania Pasqualini

• **Informática:** Dres.: Pablo Argibay, Jorge Rossi y Luis Soifer

• **Revista:**

Dres.: Fernando Althabe, Pablo Argibay, Carlos Fustiñana y Marcelo Mayorga



# Sociedad Italiana de Beneficiencia en Buenos Aires

## CONSEJO DIRECTIVO E J E R C I C I O 1990-1991

**•Presidente:**

Sr. Antonio Macri

**•Vicepresidentes:**

Ing. Juan Mosca  
(Comisión de Beneficiencia)  
Dr. Fausto Brighenti  
(Comisión de Gestión)

**•Comisión Beneficencia:**

Dr. Enrique Beveraggi; Sr. Alfredo Biasutto; Ing. Pedro Bronzini; Sr. Domingo Cutuli; Dr. Alfredo Lisdero y Sr. Sebastián Maronese.

**•Comisión de Gestión:**

Ing. Roberto Chioccarelli; Ing. Bartolo Denaro; Ing. Franco A. Livini; Sra. Beatriz Bergamasco de Rocca; Dr. Franco Seghetti; Sr. Eduardo D. Tarditi.

**•Consejeros:**

Sr. Eduardo M. Appleyard; Sr. Roberto Baccanelli; Dr. Ugo Baldi; Sr. Mario Baratella; Dr. Gianfranco Bombicci Pontelli; Ing. Aldo Castelfranco; Dr. Sergio L. Einaudi; Ing. Ezio Ferretti; Dr. Pacual F. M. Filomeno; Lic. Bruno V. Geranio; Sr. Mauro A. Herlitzka; Dr. Francisco Loyúdice; Sr. Francisco Macri; Dr. Emilio Mondelli; Dr. Valentino Oliva; Ing. Victorio Orsi; Sr. Luis Pallaro; Dr. Pedro Pallotta; Sr. Antonio Petracca; Ing. Enrique Petrella; Dr. Dionisio Petriella; Dr. Bruno Petruzzo; Sr. Angel J. Pini; Dr. Cristiano S. A. Rattazzi; Dr. Agustín O. F. Rocca; Ing. Roberto Rocca; Ing. Andrés Roccatagliata; Ing. Amílcar J. Romeo; Ing. Paolo Rucci; Dr. César A. Tognoni; Sr. Luis Zanon.

**•Revisores de Cuentas:**

Sr. Franco E. Caffarone; Dr. Ricardo J. Demattei; Dr. Alberto R. Levy; Dr. Arturo Lisdero; Dr. Santos O. Sarnari.

## HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES

**Director:**

Dr. Jorge Sivori

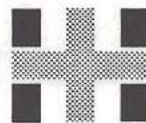
**Directores Honorarios:**

Dr. Francisco Loyúdice  
Dr. Enrique Beveraggi

**Vice Director:**

Dr. Hector Marchitelli





# NUEVOS AIRES PARA NUEVOS TIEMPOS

## • N U E V O S   A I R E S   P A R A   N U E V O S   T I E M P O S •

Este año la Revista cumple su primer década. Como ya lo puntualizó el Dr. Mario Perman en el último número, haber llegado hasta aquí es por sí sólo un logro casi épico, tratándose de una revista institucional, inmersa en un país que vive la mayor crisis global de la que se tenga memoria. Sin embargo, la voluntad, la creatividad y la coherencia de la anterior dirección hicieron ésto posible.

El Hospital respira aires de cambio, como así también su Departamento de Docencia e Investigación. En los últimos dos años se han creado dentro de su estructura nuevas instancias participativas predominantemente integradas por gente joven del hospital.

En este marco se inscribe la creación del Comité de Residentes y Becarios, la creación del Comité de Informática y la creación del nuevo Comité Editorial de la Revista. Una institución que ofrece tales oportunidades y responsabilidades a una nueva generación, es una institución con una insoslayable voluntad de no enquistarse y cristalizarse, sino de crecer; a pesar de los malos tiempos y las dificultades, que son muchas. Como protagonistas de este cambio, nuestro compromiso debe estar con el hospital, en cada una de las tareas que desempeñemos.

La Revista quiere volver a ser el ámbito donde los médicos del hospital publiquen sus experiencias y el polo de referencia por donde pasen sus actividades académicas y docentes innovativas.

Hemos logrado el primer objetivo: la continuidad y permanencia por casi diez años. Deseamos alcanzar nuestro segundo objetivo: la periodicidad y la excelencia editorial. A partir de este último podremos vislumbrar nuestro tercer objetivo: formar parte de registros bibliográficos internacionales.

Cuáles son los cambios que observarán desde este número?

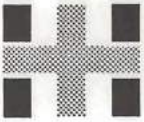
- 1) Un nuevo formato con el índice en la tapa.
- 2) La categorización de su contenido en secciones:
  - a) **Artículos originales:** deberán contener un resumen en español y en inglés. Serán aceptados artículos ya publicados en otras revistas siempre y cuando se efectúen mínimas modificaciones y se cuente con el consentimiento de todos los autores.
  - b) **Avances en Medicina:** su contenido estará vinculado a temas novedosos de interés general. Se tratará de revisiones escritas por médicos del hospital sobre aspectos relacionados con su tarea investigativa, tanto en temas de ciencias básicas, como humanas o clínicas. Se contará también con artículos escritos por profesionales de diversas disciplinas, fuera de la institución.
  - c) **Educación médica:** estará destinada a reflejar las innovaciones producidas en este campo, fundamentalmente orientadas al aprendizaje y resolución de problemas clínicos. Intentará ser un foro donde se manifiesten los nuevos proyectos y controversias en la enseñanza de la medicina.
  - d) **Artículos especiales:** serán publicados artículos que por su originalidad o su contenido, se consideren de interés general.
  - e) **Metodología, estadística e informática:** se tratará de proveer al médico de los elementos necesarios para el análisis crítico de la literatura así como de pautas específicas para alcanzar mayor eficiencia en las actividades de investigación clínica.
  - f) **Editoriales:** estarán vinculados a artículos publicados en los respectivos números.
  - g) **Cartas al editor:** se recibirán todas las opiniones e inquietudes en relación al contenido de los números.

Este número reúne muchos de los objetivos arriba delineados, pero no es suficiente si no contamos con la participación y el compromiso de los médicos de la institución. La Revista llegará a todo el país y a algunos países latinoamericanos. Creo que puede ser una gran oportunidad para todos nosotros.

Muchas gracias.

Adolfo Rubinstein





# ENSAYO CONTROLADO SOBRE LA ADMINISTRACION DE RIFAMPICINA EN EL TRATAMIENTO DEL PRURITO DE LA CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

Dres. Ana Podesta, Patricia López\*, Ruben Terg, Federico Villamil\* y Daniel Flores.  
Hospital Nacional de Gastroenterología "Carlos Bonorino Udaondo" y \* Sección Hepatología  
Servicio de Clínica Médica - Hospital Italiano - Buenos Aires, Argentina.

## •RESUMEN

En los pacientes con colestasis crónica el prurito puede ser un síntoma discapacitante. Basados en una comunicación previa sobre su eficacia, quisimos evaluar el efecto de la rifampicina sobre el prurito asociado a la cirrosis biliar primaria. Catorce pacientes fueron incluidos en un estudio doble ciego, randomizado y cruzado. La duración del estudio fue de tres semanas. Durante la primera y la tercera semana los pacientes recibieron rifampicina o placebo alternativamente. En la segunda semana no se administró tratamiento alguno. La intensidad del prurito fue evaluada subjetivamente sobre una escala de 0 a 100. Con rifampicina el prurito desapareció en once pacientes y disminuyó de intensidad en tres. Con placebo solo dos pacientes tuvieron una respuesta parcial ( $p < 0.001$ ). Seis pacientes con respuesta previa pobre o nula a la colestiramina mejoraron con rifampicina. No fueron observados cambios bioquímicos ni efectos colaterales atribuibles a la droga.

## •INTRODUCCION

El prurito asociado a la colestasis puede ser un síntoma discapacitante que interfiere con las actividades diarias y con el sueño. Pese a que su origen permanece controvertido<sup>1</sup>, numerosos agentes terapéuticos han sido utilizados con resultados muy variables. Entre ellos se incluye a la colestiramina, esteroides androgénicos, fenobarbital y bloqueantes histamínicos H<sub>1</sub><sup>1-4</sup> o procedimientos tales como la plasmáferesis y la

fototerapia<sup>5-6</sup>.

Un reciente estudio de Ghent y Carruthers<sup>7</sup> indicó que la rifampicina, un antibiótico ampliamente utilizado, mejoró el prurito en nueve pacientes con cirrosis biliar primaria. Los autores proponen que la droga podría actuar por inducción de alguna vía metabólica o por competición en algún sitio de captación a nivel hepático. Nosotros diseñamos un estudio clínico randomizado para confirmar la eficacia de la administración de rifampicina a corto plazo sobre el prurito de la cirrosis biliar primaria.

## •PACIENTES Y METODOS

Catorce pacientes con cirrosis biliar primaria seguidos en el Hospital Nacional de Gastroenterología "Dr. Bonorino Udaondo" y en el Hospital Italiano de Buenos Aires fueron incluidos en este estudio. El diagnóstico de la enfermedad fue realizado en base a criterios clínicos, bioquímicos e histológicos<sup>8</sup>.

Los pacientes suspendieron la colestiramina quince días antes de ingresar al estudio. Se realizó una evaluación clínica y bioquímica semanalmente hasta completar el estudio. Luego de obtener su consentimiento, los pacientes fueron randomizados para recibir 600 mg de rifampicina o placebo de idéntica apariencia, en dos tomas diarias. Los recipientes conteniendo droga o

placebo para una semana de administración fueron preparados por un observador independiente y la randomización se realizó utilizando el método de la moneda. Cumplidos los primeros siete días, el tratamiento fue interrumpido y luego de una semana libre de medicación (período de depuración), los pacientes fueron cruzados para recibir el otro tratamiento durante otros siete días.

La severidad del prurito fue evaluada diariamente por los pacientes utilizando una escala de 0 a 100 y transcripta en una ficha individual. Se estableció que el valor máximo (100) correspondía al prurito que interfería con el sueño, con las actividades cotidianas o que provocaba lesiones por rascado. La respuesta completa al tratamiento fue definida como la desaparición del prurito y la respuesta parcial como la reducción del 50% en la escala de intensidad del mismo. La escala de intensidad del prurito reportada corresponde a la media de los dos últimos días de cada período. También fueron registrados el momento de iniciación de la respuesta y el de reaparición del prurito. El cumplimiento del estudio por parte de los pacientes fue asegurado mediante el conteo semanal de los comprimidos. Se utilizó el test de Chi cuadrado para observar diferencias en el porcentaje de respuesta terapéutica en cada grupo. Los test de función hepática fueron comparados antes y después del tratamiento con el Wilcoxon Rank Test. Cuando los grupos fueron ana-





lizados de acuerdo a la secuencia de administración se utilizaron el test de Friedman y el Wilcoxon Signed Rank Test para grupos apareados.

Este estudio fue realizado siguiendo lo establecido en la declaración de Helsinki sobre la protección de los derechos humanos durante la realización de un estudio de investigación clínica.

## • RESULTADOS

Las características clínicas y bioquímicas de los catorce pacientes con cirrosis biliar primaria se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Características clínicas y humorales al ingreso al estudio.

Edad	43 (32-72)
Sexo (M/F)	1/13
Ictericia	9 (64%)
Prurito (M)	25 (12-120)
Cirrosis	5 (36%)
Colestiramina	9 (64%)
Bilirrubina (mg/o)	2.2 (0.4-15.9)
F. Alc. (300)	1635 (300-5541)
TGO (46)	120 (40-255)
TGP (46)	90 (30-365)

Los datos fueron expresados en mediana (rango).

Trece pacientes eran mujeres con una edad media de 43 años. Nueve pacientes estaban ictericos al ingresar al estudio, mientras que ninguno presentaba ascitis, hemorragia gastrointestinal ni encefalopatía portosistémica.

Histológicamente<sup>8</sup>, dos pacientes fueron clasificados como estadio I, tres como estadio II, cuatro como estadio III y cinco como estadio IV. La media de duración del prurito fue de 25 meses (rango 12-120). Nueve pacientes habían recibido previamente colestiramina con respuesta pobre o nula en seis de ellos; los restantes pacientes no recibieron este tratamiento debido a su alto costo. Todos los pacientes cumplieron con el diseño del estudio. La puntuación de la intensidad del prurito basal fue similar

en los dos grupos  $72 \pm 19$  para el que recibió primero rifampicina y  $76 \pm 15$  para el que primero recibió placebo (media  $\pm$  DS). Luego de la administración de rifampicina el prurito desapareció en once pacientes y la respuesta fue parcial en tres. Con el placebo sólo dos pacientes tuvieron respuesta parcial, resultando la diferencia altamente significativa cuando se la compara con la respuesta a la rifampicina ( $p < 0.001$ ) (Tabla 2).

**Tabla 2.** Efecto de la rifampicina sobre el prurito

Grupo	Respuesta		
	Total	Parcial	Negativa
Rifampicina	11 (79%)	3 (21%)	0
Placebo	0	2 (14%)	12 (86%)
Diferencia		$p < 0.001$	

**Tabla 3.** Respuesta del prurito en relación al nivel de bilirrubina.

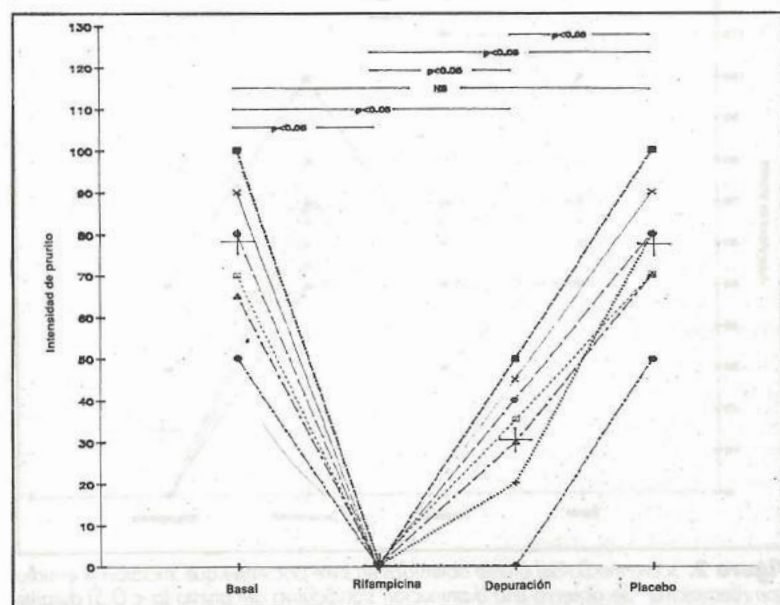
	Respuesta		
	Parcial	Total	Diferencia
Bilirrubina > 3 mg	2	5	
Bilirrubina < 3 mg	1	6	N.S.

La respuesta no fue influenciada por el orden de administración de la droga (Figuras 1 y 2). El tiempo medio de aparición de los efectos beneficiosos luego de iniciado el tratamiento fue de dos días, mientras que una progresiva reaparición del prurito ocurrió durante los siete días posteriores a la suspensión de la droga. En cinco pacientes que habían recibido previamente 24 g/d de colestiramina sin éxito el prurito desapareció durante el tratamiento con rifampicina.

No hubo relación entre los niveles de bilirrubina plasmática en el momento del ingreso al estudio y la respuesta a la rifampicina (Tabla 3). No se observaron cambios en la bioquímica hepática (Tabla 4), ni efectos colaterales durante el tratamiento.

## • DISCUSION

La patogénesis del prurito en las enfermedades colestásicas crónicas es aún desconocida, habiendo gran controversia sobre el rol de los ácidos biliares retenidos a nivel de las terminales nerviosas de la piel<sup>6</sup>. Recientemente, Ghent postuló que altas concentraciones de sales biliares a



**Figura 1.** Score medio del prurito obtenido en siete pacientes que iniciaron el estudio con placebo. No existió diferencia en la intensidad del prurito durante el periodo con placebo y el wash out comparado con el basal. El prurito disminuyó significativamente con rifampicina ( $p < 0.05$ ) en relación al periodo del wash out, placebo y basal.



**Tabla 4.** Hepatograma antes y después de la administración de rifampicina

Prueba	Antes	Después	Diferencia
Bilirrubina (mg%)	2.2 (0.4-15.9)	3.2 (0.4-11.9)	N.S.
F. Alcalina (300)	1635 (300-5541)	1508 (300-3911)	N.S.
TGO (46)	120 (40-255)	111 (30-371)	N.S.
TGP (46)	90 (30-365)	93 (40-377)	N.S.

Los datos fueron expresados en mediana (rango) y corresponden al séptimo día de tratamiento.

nivel hepático causarían por efecto detergente una disrupción de la membrana hepatocitaria y liberación de sustancias pruritogénicas<sup>9</sup>. Si esta hipótesis resultase verdadera, una sustancia que compitiere por el sitio de captación hepatocitario de los ácidos biliares, tal como la rifampicina, podría mejorar el prurito.

En el estudio de Ghent y Carruthers<sup>7</sup>, la administración de colestiramina no fue suspendida durante el mismo pese a su ineficacia o pobre tolerancia. En nuestro estudio decidimos suspender la colestiramina previamente a la

administración de rifampicina con el fin de evitar cualquier posible interferencia con nuestros resultados. El puntaje basal de intensidad del prurito fue similar en los dos grupos. En el grupo que recibió rifampicina durante la primera semana la respuesta fue completa en todos los pacientes (Figura 1), mientras que fue completa en cuatro y parcial en tres en aquellos que recibieron la rifampicina en la tercera semana (Figura 2). Pese a que estos resultados pueden representar un efecto del diseño cruzado de los pacientes con respuesta

parcial a la rifampicina respondieron también parcialmente al placebo. La evaluación a doble ciego evidenció que el tratamiento durante una semana con rifampicina resultó en la completa desaparición del prurito en once de los catorce pacientes incluidos.

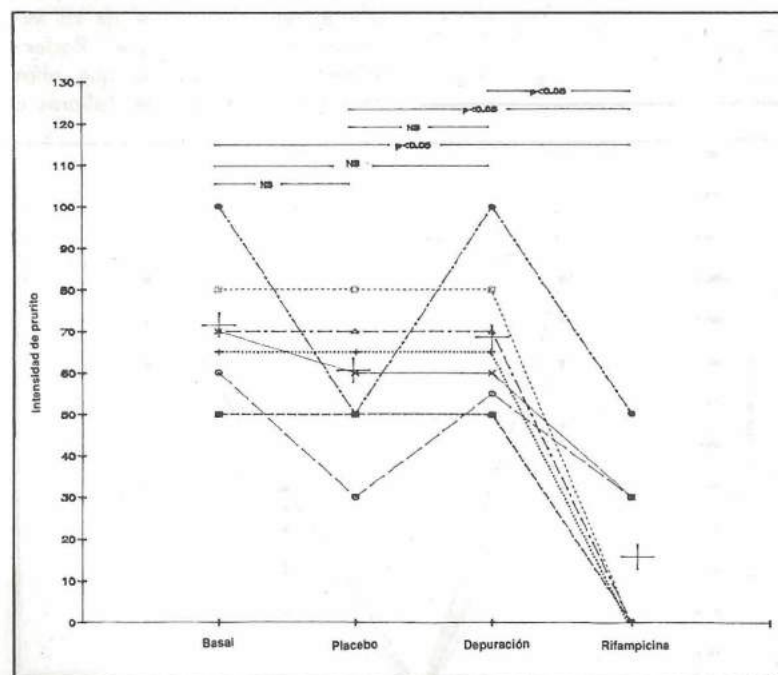
En nuestro estudio no se detectaron efectos colaterales ni cambios bioquímicos durante la administración de rifampicina.

Según lo comunicado por Girling y Hitzel<sup>10</sup>, el 1% de los pacientes que recibieron rifampicina presentaron hepatitis desde el punto de vista bioquímico. Sin embargo, este hallazgo no fue confirmado histológicamente. Aproximadamente, 5% de los individuos que reciben la droga pueden presentar un ligero aumento de transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina.

Dichas alteraciones en general se normalizan sin interrumpir el tratamiento. Un incremento aislado de la bilirrubina indirecta durante la primera semana de tratamiento puede reflejar la competencia de la rifampicina con la bilirrubina por los sitios de captación a nivel de la membrana hepatocitaria<sup>11</sup>. Por otra parte, la droga podría producir un aumento de la saturación del colesterol biliar y una reducción de los niveles séricos de 25-OH colecalciferol. Por lo tanto, se recomienda un monitoreo clínico y humoral en aquellos pacientes portadores de hepatopatías que deban recibir la droga<sup>12</sup>.

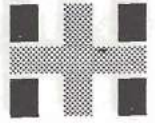
La rifampicina puede causar excepcionalmente reacciones serias de hipersensibilidad, tales como anemia hemolítica, insuficiencia renal y púrpura trombocitopénica<sup>13-16</sup>. Dichas reacciones suelen ocurrir durante los tratamientos en forma prolongada o intermitente y en general revierten con la suspensión de la droga. Dado que la duración de nuestro estudio fue de una semana, la prevalencia de estos efectos no pudo ser determinada.

La rifampicina administrada a corto plazo es un tratamiento efectivo del prurito de la cirrosis biliar primaria. Su eficacia y seguridad durante períodos más prolongados de tiempo



**Figura 2.** Score medio del prurito obtenidos en siete pacientes que iniciaron el estudio con rifampicina. Se observó una disminución significativa del prurito ( $p < 0.5$ ) durante la administración con rifampicina comparado al basal, wash out y placebo. En este grupo existió una mejoría significativa del prurito durante el periodo de wash out comparado con el placebo y el basal, atribuido a un efecto residual de la rifampicina.





deberá ser establecida. Nosotros hemos continuado administrando la droga en este grupo de pacientes con el objetivo de responder estas preguntas.

## •ABSTRACT

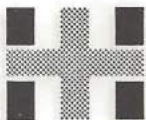
Pruritus can be a debilitating symptom in patients with chronic cholestasis. Based on a previous report of its efficacy, we evaluated the impact of rifampicin on the pruritus associated with primary biliary cirrhosis. Fourteen patients were included in a double blind, randomized, crossover study. After a 15 day washout period, subjects were followed for 3 weeks. During the first and third week, patients received 600 mg of rifampicin or placebo; no treatment was administered during the second week. Pruritus was subjectively scored on a scale from 0 to 100. With improved in 3; with placebo, only 2 had a partial response ( $p < 0.001$ ). Six patients with a prior poor or null response to cholestyramine improved with rifampicin. No changes in biochemical test or side effects could be attributed to the drug. Short-term administration of rifampicin relieves pruritus in primary biliary cirrhosis.

## •BIBLIOGRAFIA

- Carey J, Williams G: Relief of pruritus of jaundice with a bile acid sequestering resin. *Journal Am Med Assoc* 1961; 176: 432-5.
- Thomas H, Sherlock S: Testosterone therapy for the pruritus of obstructive jaundice. *Br Med J* 1952; 2: 1289-91.
- Bloomer J, Boyer J: Phenobarbital effects in cholestatic liver disease. *Ann Intern Med* 1975; 82: 310-7.
- Duncan J, Kennedy H, Triger D: Treatment of pruritus due to chronic obstructive liver disease. *Br Med J* 1984; 289:22.
- Lauterburg B, Pineda A, Burgstaler E: Treatment of pruritus of cholestasis by plasma perfusion through charcoal-coated glassbeads. *Lancet* 1980; 1: 53-5.
- Garden J, Ostrow JD, Roenigk HH Jr: Pruritus in hepatic cholestasis. Pathogenesis and therapy. *Arch Dermatol* 1985; 121: 1415-20.
- Ghent C, Carruthers C: Treatment of pruritus in primary biliary cirrhosis with rifampicin. *Gastroenterology* 1988; 94: 488-93.
- Hadziyannis S, Scheuer PJ, Feizi, et al: Immunological and histological studies in primary biliary cirrhosis. *J*

*Clin Path* 1970; 23: 95-9.

- Ghent C: Pruritus of cholestasis is related to effects of bile salts on the liver not the skin. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 117-8.
- Girling G, Hitzte K: Bulletin of the World Health Organization. 1979; 57: 45-9.
- Galeazzi R, Lorenzini I: Rifampicin induced elevation of serum bile acid in man. *Dig Dis Sci* 1980; 25: 102-12.
- McConell J, Powell Jackson P, Davis M: Use of liver function tests as predictor of rifampicin metabolism in cirrhosis. *Quart J Med* 1981; 197: 77-82.
- Girling D: Hepatitis and other adverse reactions to antituberculous chemotherapy. *Bull Int Union Tub* 1980; 51: 1: 8-12.
- Rothwell D, Richmond D: Hepatorenal failure with self-initiated intermittent therapy with rifampicin. *Br Med J* 1974; 2: 481-2.
- Flynn C, Rainford D, Hope E: Acute renal failure and rifampicin: danger of unsuspected intermittent dosage. *Br Med J* 1974; 2: 482.
- Winter R, Banks R: Rifampicin induced light chain proteinuria and renal failure. *Thorax* 1984; 39: 952-3.



## ANATOMIA DE UN ENSAYO CLINICO

# EL ENSAYO MULTICENTRICO AMIODARONA-CONTROL DEL G.E.S.I.C.A. (Grupo de Estudio de Sobrevida en la Insuficiencia Cardíaca de la Argentina)

Dr. Hernán C. Doval\*

\* Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires.

Es reconocido desde hace muchos años, que los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica presentan frecuentemente arritmias ventriculares complejas; y en los últimos años se menciona reiteradamente que aproximadamente la mitad de estos pacientes mueren en forma súbita<sup>1,2</sup>. Si bien no existe un consenso sobre la definición de muerte súbita, se acepta en general que incluye a aquellos casos en que la muerte se instala en menos de sesenta minutos del comienzo de los síntomas, o en los que la muerte es precedida por una brusca pérdida de conciencia y desaparición del pulso sin colapso circulatorio previo, en un paciente relativamente estabilizado<sup>1</sup>.

En la mayoría de los casos la muerte súbita es de causa cardíaca y cuando la misma es atribuible a fibrilación ventricular<sup>3</sup>, algunos autores la denominan "muerte arrítmica"<sup>4,5</sup>.

En la gran mayoría de los casos en que se puede documentar electrocardiográficamente la muerte súbita, se constató que el evento final era la fibrilación ventricular y que esta arritmia, en ocasiones, era precedida por extrasistolia ventricular compleja y/o taquicardia ventricular.

Estas observaciones de epidemiología clínica permitirían plantear la hipótesis lógica, que la eliminación de las arritmias que preceden y/o el aumen-

to del umbral fibrilatorio mediante un tratamiento farmacológico antiarrítmico pudieran mejorar significativamente la sobrevida de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y arritmias complejas.

Sin embargo, este planteo lógico tendiente a prevenir la instalación de la muerte súbita en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, no probado empíricamente en ningún ensayo clínico controlado, es objeto de dudas y críticas, basadas especialmente en que el efecto inotrópico negativo de la mayoría de las drogas antiarrítmicas y sus efectos depresores sobre la conducción, podrían ser potencialmente desfavorables para los pacientes<sup>6</sup>.

Es obvio que el efecto depresor sobre la contractilidad miocárdica puede agravar o desencadenar una insuficiencia cardíaca; mientras que el efecto depresor de la conducción puede determinar frecuentemente un agravamiento de la arritmia (efecto proarrítmico).

Tiempo después de estar en realización este protocolo de ensayo clínico, se publicaron los resultados preliminares del C.A.S.T. (The Cardiac Arrhythmia Trial), donde las drogas antiarrítmicas encainida y flecainida producían una mortalidad total más alta (7.7% versus 3.0%), con un riesgo relativo de 2.5 y un intervalo de con-

fianza del 95% entre 1.6 a 4.5; en los 1727 pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) que tenían seis o más extrasístoles ventriculares por hora y que habían obtenido una supresión de la arritmia con esas drogas durante el período inicial de titulación. Debe recordarse, que en el análisis estadístico de la sección "métodos" se consideró aceptable un nivel de significación < de 0.025 para un lado, ya que solo se consideró que debería evaluarse si la terapia con drogas era beneficiosa o no tenía efecto; y como textualmente dicen los investigadores "el estudio no fue diseñado para probar que una droga antiarrítmica pueda causar daño"<sup>7</sup>.

Los potenciales efectos adversos de las drogas antiarrítmicas son especialmente frecuentes en las drogas de clase I, y han sido observados con mucha menos frecuencia en los casos medicados con dosis bajas a medianas de amiodarona.

La pregunta siguiente que surge es: ¿un ensayo clínico con drogas antiarrítmicas en la insuficiencia cardíaca crónica, debe realizarse solamente en aquellos pacientes con arritmias complejas en el monitoreo electrocardiográfico ambulatorio (Holter)?

Se conocen "marcadores de riesgo" de alta mortalidad en la insuficiencia cardíaca crónica como los síntomas, la capacidad





de ejercicio, la función ventricular izquierda, la actividad neurohumoral y también la presencia de arritmia ventricular<sup>8</sup>.

¿Es la arritmia ventricular compleja en el monitoreo electrocardiográfico ambulatorio (Holter) un factor independiente de muerte súbita?

Si bien los trabajos publicados demostraron que la presencia y complejidad de la arritmia ventricular detectada en un estudio Holter es un importante predictor de la "mortalidad total"<sup>9-10-11</sup>, hay discrepancias importantes sobre su utilidad para detectar pacientes que desarrollarían "muerte súbita"<sup>12-13-14</sup>; y algunos la consideran como un marcador de daño ventricular avanzado y mortalidad por falla de bomba<sup>15-16</sup>.

Si el tratamiento antiarrítmico disminuyera la muerte súbita, el Holter sería un método dudoso para seleccionar a los pacientes que se podrían beneficiar, ya que muchos de ellos tienen muerte súbita sin arritmias ventriculares complejas detectadas<sup>16</sup> (el análisis de la curva de sobrevida en los primeros doscientos pacientes incluidos en el ensayo, no mostraron diferencia en la sobrevida con relación a la presencia o ausencia de taquicardia ventricular no sostenida en el Holter).

Quizás el problema de la ausencia de valor como marcador de muerte súbita de la taquicardia ventricular no sostenida, se deba a la gran variabilidad, día a día, que tiene el método Holter.

Dichos estudios demuestran que repitiendo dos a cuatro Holter con placebo en el mismo paciente, la variabilidad de la presencia de taquicardia ventricular no sostenida en el registro electrocardiográfico ambulatorio es aproximadamente del 90%<sup>17-18</sup>; significa que en cuatro registros de 24 horas, nueve de cada diez pacientes que tienen más de un episodio de taquicardia ventricular no sostenida, muestran uno o más registros de 24 horas donde no se observó la arritmia. El otro problema que tampoco está resuelto, es el que plantea la hipótesis de que la "supresión de las arritmias

complejas asintomáticas" disminuye la muerte súbita. Esta relación no ha sido nunca demostrada; y en realidad ha sido refutada en el estudio CAST, donde los pacientes que ingresaron tenían criterios estrictos de supresión de arritmias por las drogas utilizadas, y sin embargo aumentó significativamente la mortalidad con respecto al grupo control<sup>7</sup>.

Llegado a este punto del desarrollo del ensayo clínico, el planteo siguiente que surgía era qué droga antiarrítmica utilizar en el estudio clínico multicéntrico. Las drogas de uso habitual como la quinidina, procainamida, disopiramida, mexiletina, tocainida, flecainida, se descartaron; porque estudios previamente realizados sugerían que no suprimían las arritmias de manera efectiva o tenían efectos adversos que impedían su uso prolongado en un gran porcentaje de pacientes.

A su vez es conocido que en una serie de estudios clínicos realizados en un limitado número de pacientes con miocarditis crónica chagásica<sup>19</sup>, en la taquicardia ventricular sostenida recurrente<sup>20</sup> y en pacientes con insuficiencia cardíaca<sup>21-22</sup>, surgieron indicios que la amiodarona disminuye la incidencia y la complejidad de la arritmia ventricular y que es capaz de mejorar la calidad de vida.

Existen, sin embargo, dudas de que efectivamente prolongen la vida de estos pacientes. Si bien existen algunos estudios clínicos sobre el efecto de la amiodarona en la sobrevida de pacientes con insuficiencia cardíaca y arritmia ventricular asintomática<sup>21-22</sup>; se deben considerar como resultados no concluyentes por el carácter de estar realizados retrospectivamente, por lo cual los autores no han utilizado grupos controles randomizados y además el pequeño grupo de pacientes no había sido seleccionados con un grado uniforme en la severidad clínica de la insuficiencia cardíaca; resultando, por lo tanto, grupos no comparables.

Ante la ausencia de una conclusión definitiva sobre la utilidad de la

amiodarona para disminuir la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca severa sin arritmias sintomáticas, se decidió planificar el estudio multicéntrico GESICA.

## OBJETIVOS DEL PROTOCOLO AMIODARONA-CONTROL DEL G.E.S.I.C.A.

Se diseñó un protocolo cuyo "punto final" es conocer el efecto de la amiodarona a bajas dosis (300 mg/día), sobre la mortalidad total en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Se utilizó estas dosis porque se consideró que podría ser efectiva para suprimir las arritmias ventriculares complejas, como demuestran algunos estudios con pocos pacientes, y quizás disminuir la mortalidad; sin provocar los efectos colaterales que producen dosis mayores. Accesorariamente se investigará si la mayor sobrevivencia es atribuible a la disminución de la muerte súbita o no súbita.

Objetivos secundarios del estudio serán evaluar la capacidad pronóstica del Holter en la predicción de la mortalidad total y súbita y determinar si existen subgrupos en los cuales la amiodarona es particularmente eficaz en prolongar la sobrevida.

Como el "punto final" principal es la mortalidad (criterio completamente objetivo), no se consideró necesario que el estudio fuera ciego (ni doble ni simple), por lo tanto el presente estudio es abierto, facilitando el desarrollo de un protocolo prospectivo, multicéntrico, randomizado, con grupo control y amiodarona de igual número de pacientes.

Debe considerarse que si se incluyen a todos los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica cuya mortalidad promedio anual es de alrededor del 10%, sería necesario randomizar varios miles de pacientes.

Por tal motivo en el presente protocolo sólo se incluyen pacientes con insuficiencia cardíaca crónica severa (capacidad funcional III ó IV) que consti-





tuyen el grupo con mayor mortalidad. De esta manera la mortalidad anual del grupo control es aproximadamente del 30%<sup>6-25</sup> (cifra superada holgadamente en los primeros doscientos pacientes incluidos).

Para obtener un nivel de significación  $< 0.05$  (dos lados) y para una diferencia de 33% en el grupo tratado (20% de mortalidad anual), con una probabilidad  $\beta = 0.15$  (un lado) y un poder de estudio  $(1 - \beta)$  de 0.85, se necesitan incorporar 420 pacientes en cada uno de los grupos. En el cálculo de la población se consideró la posibilidad de entrecruzamiento de un 10%. La duración del seguimiento se planificó a un año, que podría extenderse si así lo aconsejaran las tendencias iniciales hasta un máximo de dos años. Esta decisión deberá ser tomada por el Comité de Dirección.

## MATERIAL Y METODOS

Se seleccionarán 840 pacientes con insuficiencia cardíaca permanente y una capacidad funcional grado III ó IV.

Como quedó establecido, estos 840 pacientes serán incluidos en dos grupos con 420 pacientes cada uno. La inclusión en el grupo tratado con amiodarona o no tratado se efectuará por randomización estratificada con el objeto de obtener una distribución igual en ambos grupos de aquellos pacientes que presenten taquicardia ventricular de tres a nueve latidos con una frecuencia mayor de 100 latidos /minuto. Además el estudio será prospectivo abierto y multicéntrico con una duración de un año y la facultad de extenderlo a dos años si los resultados iniciales así lo sugieren.

## CRITERIOS DE INCLUSION

La severidad de la insuficiencia cardíaca será determinada por la sintomatología del paciente y por la presencia de diferentes índices de disfunción miocárdica.

Estado sintomático: Sólo se incluirán pacientes en insuficiencia cardíaca crónica correctamente tratados con dieta hiposódica, diuréticos, digital y/o vasodilatadores del tipo de los inhibidores de la enzima convertidora. A pesar del tratamiento los pacientes deben encontrarse con capacidad funcional III ó IV, utilizando una combinación de los criterios determinados por la Sociedad Canadiense<sup>23</sup> y la Escala de Actividad Específica<sup>24</sup>. El paciente sólo podrá incluirse en el protocolo si contesta negativamente uno o más de las siguientes preguntas:

1. ¿Puede caminar una ó dos cuadras a nivel y/o subir un piso de escaleras en condiciones normales y a paso normal?
2. ¿Puede caminar más de seis cuadras en diez minutos?
3. ¿Puede ducharse sin interrupciones?
4. ¿Puede hacer o deshacer la cama?
5. ¿Puede limpiar pisos y ventanas?
6. ¿Puede colgar ropas?
7. ¿Puede jugar a los bolos o a las bochas?
8. ¿Puede vestirse sin interrupciones o puede comer, estar parado, sentado o acostado sin síntomas? (incapacidad para desarrollar cualquier actividad física sin molestias).

Además debe presentar como mínimo la coexistencia de dos de los siguientes índices de **disfunción miocárdica**:

- a) Relación cardiotorácica mayor de 0.55.
- b) Fracción de eyección por radioisótopos menor o igual a 35%.
- c) Diámetro de fin de diástole ecocardiográfico mayor o igual de 3.2 cm/m<sup>2</sup> superficie corporal.

## CRITERIOS DE EXCLUSION

Quedarán excluidos aquellos pacientes que presenten algunas de las siguientes situaciones clínicas:

1. Medicación con amiodarona en los últimos tres meses.
2. Diagnóstico o sospecha clínica de

disfunción tiroidea.

3. Insuficiencia respiratoria severa.
4. Enfermedad grave asociada que altere el pronóstico del paciente (cáncer, insuficiencia renal crónica en plan de hemodiálisis, insuficiencia hepática, etc).
5. Estenosis mitral pura o predominante, estenosis aórtica y/o miocardiopatía hipertrófica o restrictiva de cualquier tipo.
6. Antecedentes de taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular.
7. Angina de pecho durante los últimos tres meses.
8. Infarto de miocardio con evolución menor de tres meses.
9. Paciente coronario en quien se planifica una revascularización miocárdica.
10. Síncope dentro de los últimos tres meses.
11. Trastorno de la conducción aurículo ventricular en pacientes sin marcapaso definitivo que presenten un PR mayor de 0.24 segundos, bloqueo AV de segundo y tercer grado.
12. Historia de insuficiencia cardíaca menor de tres meses.
13. Holter con taquicardia ventricular asintomática, igual o mayor de diez latidos con un R-R menor de 600 mseg. (mayor de 100 lat/min).

## METODO

Se confeccionará una historia clínica de inclusión, en la que constará el comienzo de los síntomas de insuficiencia cardíaca, tiempo de estabilidad de la capacidad funcional grado III ó IV, datos del examen físico y etiologías probables de la insuficiencia cardíaca, medicación y dosis total en 24 horas. Estudios de laboratorio, sodio, potasio, urea y creatinina plasmática. Electrocardiograma de doce derivaciones, telerradiografía de tórax frontal, con la relación cardiotorácica, fracción de eyección en el ventriculograma radioisotópico de reposo y diámetro de fin de diástole ecocardiográfico. Informe del Holter





de 24 horas.

Una vez incluido el paciente y efectuados los estudios correspondientes se consultará al centro de randomización sobre si se lo debe incluir en el grupo amiodarona o en el grupo no tratado. Al mismo tiempo se enviará copia de la historia de inclusión, electrocardiograma y cinta o cassette del registro Holter.

A los tres, seis y doce meses se enviará un breve informe de control y seguimiento al centro coordinador.

El paciente termina el seguimiento en una de las siguientes circunstancias:

1. Paro cardíaco resucitado o no; taquicardia ventricular sostenida; fallecimiento; cirugía cardíaca o trasplante cardíaco.

En el caso de paro cardíaco o fallecimiento el investigador principal debe llenar una ficha "ad hoc", con un informe detallado de las circunstancias que rodearon a la muerte. Además, de ser posible, constará el diagnóstico clínico funcional y anatómico patológico si lo hubiere.

En caso de internación en una institución durante el evento se acompañará copia del resumen de alta hospitalaria, electrocardiogramas, informe de autopsia, etc.

Con todos estos datos el "Comité de Eventos", en forma ciega con respecto al grupo asignado, y por consenso mayoritario clasificará la muerte como "muerte súbita arrítmica", muerte no súbita cardíaca, muerte no cardíaca. La organización y el seguimiento del estudio se realizará por un "Comité de Dirección" y a su vez existirán un "Comité de Electrocardiografía" que analizará los electrocardiogramas y estudios Holter de los pacientes, un "Comité de Eventos" que clasificará en forma ciega el tipo de muerte y un "Comité de Control Científico y Ético". El punto final del ensayo que es comparar la mortalidad total entre el grupo amiodarona y el grupo control se analiza comparando ambas curvas de supervivencia con el método actuarial de Kaplan-Meier y su significación con el log rank-test.

Se programó previamente la realiza-

ción de análisis estadísticos parciales luego del primero y segundo tercio de incorporación de pacientes (a los 280, 560 y 840 pacientes).

En conclusión, este ensayo multicéntrico, prospectivo y randomizado de amiodarona-control en la insuficiencia cardíaca, nos permitirá contestar con un 85% de probabilidad (poder del estudio) si la amiodarona a bajas dosis en pacientes con insuficiencia cardíaca severa disminuye la mortalidad del 30 al 20% en un año (disminución del riesgo relativo del 33%, y el riesgo atribuible de diez muertes cada 100 pacientes/año); tolerando para esta conclusión un error menor del 5% ( $p < 0.05$ ).

## BIBLIOGRAFIA

1. Packer Milton: Sudden unexpected death in patients with congestive heart failure: a second frontier. *Circulation* 72 Nº 4, 681-85, 1985.
2. Anderson KP, Freedman RA, Mason JW: Sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy. *An of Int Med*, 107, Nº 1, 104-106, 1987.
3. Francis GS: Development of arrhythmias in the patient with congestive heart failure: pathophysiology, prevalence and prognosis. *Am J of Cardiol* Vol 57, 3B-7B, 1986.
4. Hinkle LE Jr, Thaler HT: Clinical classification of cardiac death. *Circulation* 65: 547, 1982.
5. Greene HL, Richardson DW, Barker AH et al: Classification of deaths after myocardial infarction as arrhythmic or nonarrhythmic (The cardiac arrhythmia pilot study). *Am J Cardiol* Vol 63, Nº 1, 1-6, 1989.
6. Bigger JT Jr: Why patients with congestive heart failure die: arrhythmias and sudden cardiac death. *Circulation* Vol 75 (Suppl IV), IV 28-IV 35, 1987.
7. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators: Preliminary Report: Effect of Encainide and Flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after

myocardial infarction. *The New Engl J of Med*. 321 Nº 6, 406-412, 1989.

8. Cleland JG, Dargie HJ, Ford I: Mortality in heart failure: clinical variables of prognostic value. *Brit Heart J* Vol 58: 572-82, 1987.

9. Wilson JR, Schwartz JS, Sutton MS et al: Prognosis in severe heart failure: Relation to hemodynamic measurements and ventricular ectopic activity. *J Am Coll Cardiol* Vol 2 Nº 3, 403-10, 1983.

10. Huang SK, Messer JV, Denes P: Significance of ventricular tachycardia in idiopathic dilated cardiomyopathy: observations in 35 patients. *Am J of Cardiol* 51, 507-12, 1983.

11. Maskin CS, Siskind SJ, Le Jemetel TH: High prevalence of non-sustained ventricular tachycardia in severe congestive heart failure. *Am Heart J* 107 Nº 5, 896-901, 1984.

12. Holmes J, Kubo SH, Cody RJ, Kligfield P: Arrhythmias in ischemic and non ischemic dilated cardiomyopathy: Prediction of mortality by ambulatory electrocardiography. *Am J of Cardiol* 55, 146-51, 1985.

13. Chakko CS, Gherghiade M: Ventricular arrhythmias in severe heart failure: incidence, significance, and effectiveness of antiarrhythmic therapy. *Am Heart J* 109 Nº 3, 497-504, 1985.

14. Meinertz T, Hofmann T, Kasper W, et al: Significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J of Cardiol* 53, 902-7, 1984.

15. Unverferth DV, Magorien RD, Moeschberger ML et al: Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy. *Am J of Cardiol* 54, 147-52, 1984.

16. Olshausen KV, Stienen U, Schwarz MF et al: Long-term prognostic significance of ventricular arrhythmias in idiopathic cardiomyopathy. *Am J of Cardiol* 61: 146-151, 1988.

17. Pratt CM, Slymen DJ, Wierman AM, et al: Analysis of the Spontaneous Variability of Ventricular Arrhythmias: Consecutive Ambulatory Electrocardiographic Recordings of





Ventricular Tachycardia. The Amer J of Cardiol 56, 67-72, 1985.

18. Reader EA, Hohnloser SH, Graboys TB, et al: Spontaneous Variability and Circadian Distribution of Ectopic Activity in Patients with Malignant Ventricular Arrhythmia. J Amer Coll Cardiol 12Nº 3, 656-661, 1988.

19. Chiale PA, Halpern MS, Nau GJ, Tambassi AM, Przybylski J, Lazzari JO, Elizari MV, Rosebaum MB: Efficacy of amiodarone during long-term treatment of malignant ventricular arrhythmias in patient with chronic chagasic myocarditis. Am Heart J 107,

656-65, 1984.

20. Kaski JC, Girotti LA, Messuti H, Rutizky B, Rosebaum MB: Long term management of sustained recurrent symptomatic ventricular tachycardia with amiodarone. Circulation 64, 273-79, 1981.

21. Cleland JGF, Dargie HJ, Findlay JN, Wilson JT: Clinical, hemodynamic, and antiarrhythmic effects of long term treatment with amiodarone of patients in heart failure. Br Heart J, 57: 436-45, 1987.

22. Neri R, Mestroni L, Salvi A et al: Ventricular arrhythmias in dilated

cardiomyopathy: Efficacy of amiodarone. Am Heart J 113 Nº 3, 707-15, 1987.

23. Campeau Lucien. Circulation 54: 522, 1976.

24. Goldman L, Hashimoto B, Cook F, Loscalzo A: Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: Advantages of a new specific activity scale. Circulation 64 Nº 6, 1227-34, 1981.

25. Mc Fate Smith W: Epidemiology of congestive heart failure. Am J Cardiol 55, 3A-8A, 1985.

## G.E.S.I.C.A.

### Centros principantes

- 01 Hosp. Italiano.
- 02 Inst. Cardiología Hosp. Español.
- 03 Hosp. Ramos Mejía.
- 04 Hosp. Argerich.
- 05 Hosp. de Clínicas San Martín.
- 06 Sanatorio Güemes.
- 07 Hosp. Aleman.
- 08 Hosp. Santojani.
- 09 Hosp. Vicente López.
- 10 Inst. Pombo.
- 11 Hosp. Pirovano.
- 12 Sanatorio Municipal.
- 13 Hosp. Fernandez.
- 14 Inst. Cardiovascular Bs.As.
- 15 Hosp. Rivadavia.
- 16 Sanatorio Mitre.
- 17 Hosp. Militar.
- 18 Hosp. Posadas.
- 19 Hosp. Aráoz Alfaro.
- 20 Hosp. Naval.

- 21 Sanatorio del Valle.
- 22 Hosp. Aeronáutico.
- 23 Hosp. Bancario.
- 24 Hosp. Churruca.
- 25 Hosp. Español.
- 26 Hosp. Central de Formosa.
- 27 Hosp. Bazterrica.
- 28 Hosp. Israleita.
- 29 Hosp. Durand.
- 30 Hosp. Cullen (Santa Fe)
- 31 Hosp. Anchorena.
- 32 Inst. de Cardiología (Tucumán).
- 33 Clínica María Auxiliadora (Olavarría).
- 34 Hosp. Municipal (Chivilcoy).
- 35 Sanatorio Delta (Rosario).
- 36 Hosp. Municipal (Azul).
- 37 Hosp. San Martín (Corrientes).
- 38 Hosp. Militar Central (Perú).
- 39 Hosp. Central de la Policía Nacional (Perú).
- 40 Hosp. Guillermo Almenara (Perú).
- 41 Hosp. Regional de Zapala.
- 42 Clínica Modelo de Quilmes.
- 43 Sanatorio Garay.
- 44
- 45 Inst. Médico de Diagnóstico y Tratamiento.
- 46 Sanatorio Mayo.
- 47 Hosp. de las Flores.
- 48 Hosp. Irurzun (Quequén)
- 49 Hosp. de Clinicas (Montevideo-Uruguay).
- 50 Dr. Ignacio Szapira (Trelew).
- 51 Dr. Luis María García (Entre Ríos).
- 52 Sanatorio Belgrano (Mar del Plata).
- 53 Dr. Macías Andrés (Quilmes).
- 54 Policlínico Ados (Neuquén).
- 55 Hosp. Pedro T. Orellana.
- 56 Hosp. San Juan de Dios.
- 57 Hosp. Italiano (La Plata).
- 58 Hosp. Rossi (La Plata).
- 59 Centro Médico (Corrientes).





# G. E. S. I. C. A.

## •Comité de Dirección

Dr. Hernán C. Doval  
(Hosp. Italiano de Bs. As.)  
Dr. Hugo Grancelli  
(Hosp. Español)  
Dr. Daniel Nul  
(Hosp. Argerich)  
Dr. Sergio Perrone  
(Sanatorio Güemes)  
Dr. José López Gant  
(Hosp. Alemán)  
Dr. David A. Franco  
(Hosp. Ramos Mejía)

## •Secretarios

Dr. Rodolfo Curiel  
Dr. Guillermo Bortman

## •Comité de Electrocardiografía y Holter

Dr. Gianni Corrado  
(Hosp. Italiano)  
Dr. Gerardo Nau  
(Hosp. Ramos Mejía)  
Dr. Sergio Dubner  
(Sanatorio Güemes)

Dr. Jorge Gonzales Zuelgaray  
(Hosp. Argerich)  
Dr. Jorge Suárez  
(Hosp. Español)

## •Comité de Eventos

Dr. Arturo Cagide

## •Comité de Control Científico y Etico

Dr. Maurico Rosembaum  
Dr. Carlos Bertolasi  
Dr. Raúl Oliveri

## \*GASTROENTEROLOGIA DE LA BARRERA

El objetivo de este artículo es el de presentar un resumen de los conocimientos actuales sobre la fisiología y fisiopatología de la barrera gastrointestinal. En primer lugar se describen los componentes anatómicos y fisiológicos de la barrera, que constituyen el sistema de defensa del organismo frente a los agentes patógenos que ingresan por vía oral. Se discute el papel de la mucosa gástrica y duodenal en la protección del organismo, así como el papel de la mucosa intestinal en la absorción de nutrientes y en la eliminación de residuos. Se describen los mecanismos de defensa de la mucosa intestinal, que incluyen la producción de moco, la actividad de las células caliciformes y la respuesta inmune local. Se discuten también los factores que pueden alterar la barrera gastrointestinal, como la infección, el estrés y el uso de medicamentos. Finalmente, se describen algunas de las enfermedades que pueden afectar a la barrera gastrointestinal, como la enfermedad celíaca y la enfermedad inflamatoria intestinal.

El objetivo de este artículo es el de presentar un resumen de los conocimientos actuales sobre la fisiología y fisiopatología de la barrera gastrointestinal. En primer lugar se describen los componentes anatómicos y fisiológicos de la barrera, que constituyen el sistema de defensa del organismo frente a los agentes patógenos que ingresan por vía oral. Se discute el papel de la mucosa gástrica y duodenal en la protección del organismo, así como el papel de la mucosa intestinal en la absorción de nutrientes y en la eliminación de residuos. Se describen los mecanismos de defensa de la mucosa intestinal, que incluyen la producción de moco, la actividad de las células caliciformes y la respuesta inmune local. Se discuten también los factores que pueden alterar la barrera gastrointestinal, como la infección, el estrés y el uso de medicamentos. Finalmente, se describen algunas de las enfermedades que pueden afectar a la barrera gastrointestinal, como la enfermedad celíaca y la enfermedad inflamatoria intestinal.





# LA BARRERA INTESTINAL EN EL PACIENTE CRITICO\*

Dr. Juan Andrés De Paula

\* Servicio Gastroenterología Hospital Italiano Buenos Aires.  
Instituto de Gastroenterología "Dr. Jorge Perez Compagn".

El rol del aparato digestivo en el paciente crítico fue en general considerado como secundario. Más aún, con el amplio desarrollo de la alimentación parenteral, la función digesto-absortiva, muchas veces severamente comprometida, puede ser reemplazada, posibilitando la administración intravenosa de nutrientes. Sin embargo, es para todos claro que el daño estructural de tubo digestivo es sumamente frecuente en el paciente crítico<sup>1-2,3</sup>. El sangrado macroscópico se presenta en alrededor del 20% de los pacientes (con variaciones de acuerdo a la gravedad del grupo considerado) y las lesiones mucosas se pueden comprobar endoscópicamente en prácticamente el 100% de los casos<sup>1</sup>. La existencia de necrosis de la mucosa gastrointestinal en las autopsias de pacientes críticos fue revisada por Bouneau en 1982<sup>3</sup>. La incidencia de lesiones en el intestino delgado fue de aproximadamente 90% luego de falla cardíaca, sepsis y hemorragia, y de 75% luego de hipotensión posoperatoria. No todas las lesiones observadas en ese estudio autopsico fueron terminales, ya que muchos de los casos analizados mostraron signos de regeneración mucosa.

Pero, probablemente, el punto más importante es que la "falla" del aparato digestivo no sólo se asocia con el deterioro de la función digesto-absortiva o el eventual sangrado, sino que también implica la alteración de la función de barrera de la mucosa gastrointestinal<sup>4-5,6,7</sup>. El tubo digestivo contiene normalmente en su luz una miríada de noxas potenciales. Tales

noxas forman una larga lista que va desde el protón del ácido clorhídrico hasta microorganismos, pasando por macromoléculas tales como enzimas segregadas por el huésped o toxinas de origen bacteriano o los microorganismos contenidos en la luz.

## • FISIOPATOLOGIA DE LA BARRERA GASTROINTESTINAL

Un concepto amplio de la barrera intestinal, y creemos que clínicamente muy útil, incluye no sólo la capacidad de la mucosa para limitar la entrada de noxas, sino que también involucra aquellos mecanismos destinados a disminuir la carga luminal de posibles agresores. Los mecanismos involucrados en la defensa son los siguientes:

1) **El ácido clorhídrico gástrico:** (que si bien constituye de por sí un agresor de la mucosa gastrointestinal) elimina la mayor parte de las bacterias deglutidas reduciendo la carga bacteriana que recibe el aparato digestivo superior. La disminución del ácido clorhídrico, ya sea por gastritis atrófica<sup>8</sup>, bloqueantes  $H_2$  o resección gástrica<sup>10</sup> se asocia con sobre crecimiento de bacterias indígenas en el intestino delgado y aumenta la posibilidad de desarrollo de patógenos inoculados a través de la vía oral.

2) **La motilidad intestinal:** es considerada uno de los mecanismos más importantes para reducir la proliferación bacteriana en el intestino delgado<sup>11</sup>. El íleo paralítico, la obstruc-

ción, la pseudo-obstrucción y las alteraciones motoras secundarias al uso de drogas que reducen la actividad peristáltica se asocian con sobrecrecimiento bacteriano intestinal<sup>12,13</sup>.

3) **La flora bacteriana residente:** ejerce a través de diferentes mecanismos (competición por sustratos nutritivos, inhibición por secreción de productos metabólicos como ácidos grasos de corta cadena o sustancias con acción antibacteriana como las colicinas, competencia por receptores mucosales, etc) un efecto inhibitorio sobre la radicación y desarrollo de gérmenes patógenos. La administración de antibiótico induce cambios en la microflora reduciendo los niveles de las especies más sensibles, permitiendo el sobrecrecimiento de otras especies residentes y la colonización por nuevas bacterias eventualmente patógenas. El ejemplo más claro lo constituye la colitis pseudomembranosa secundaria al uso de antibióticos, en la cual el sobre desarrollo del *Clostridium difficile* resulta de la falla de la flora residente para inhibir su crecimiento<sup>14</sup>.

4) **La defensa mucosa:** la mucosa intestinal es normalmente resistente a la acción proteolítica de las enzimas y a la invasión bacteriana, y es prácticamente impermeable a macromoléculas tales como endotoxinas, exotoxinas, antígenos, etc. La defensa mucosa depende esencialmente de factores mecánicos e inmunológicos.

a) **Los factores mecánicos:** pueden a su vez dividirse en la empalizada epitelial y el mucus. El número y la





maduración de las células epiteliales están sujetas a un delicado balance entre muerte y renovación<sup>15</sup>. Un aumento de la pérdida de células induce un inmediato aumento de la reposición de células y determina una mayor inmadurez epitelial. La imposibilidad de reponer adecuadamente el número de células que mueren determina la aparición de atrofia o ulceración mucosal. Por lo tanto, la capacidad del huésped de conservar la continuidad de la barrera depende, en gran parte, de la posibilidad de mantener un ritmo adecuado de reposición celular.

El mucus intestinal, constituido por glicoproteínas altamente hidrofílicas segregadas fundamentalmente por las células caliciformes, recubre el epitelio previniendo la adherencia y absorción de antígenos, toxinas y microorganismos<sup>16</sup>. Por otra parte, el mucus interacciona con las inmunoglobulinas segregadas a la luz atrapando en su trama los complejos inmunes que se generan en la luz. Más aún, algunas glicoproteínas del mucus se unen específicamente a determinadas toxinas bacterianas (como en el caso de la toxina colérica), actuando a manera de "blanco falso" y evitando su interacción con receptores epiteliales.

Esta compleja y dinámica estructura epitelial es metabólicamente muy activa y depende, entre otros factores, de un adecuado aporte circulatorio. La hipoperfusión, la isquemia y la reperfusión se asocian a ulceración, disminución de la secreción de mucus y aumento de la permeabilidad<sup>2-3-17-18</sup>. Como resultado del creciente interés por obtener parámetros vitales del tubo digestivo en el paciente crítico, Fiddian-Green<sup>18</sup> ha desarrollado un sistema que permite medir indirectamente el pH del intersticio de la mucosa digestiva. El pH de la mucosa parece guardar relación estrecha con la perfusión vascular local, el estado metabólico de la mucosa y su capacidad para mantener la función de barrera.

b) **Los factores inmunológicos:** dependen de la actividad del sistema linfoideo asociado al intestino. La IgA

sintetizada en los plasmocitos del subepitelio es secretada por las células epiteliales una vez unida a la pieza secretoria, la cual le otorga resistencia a las proteasas lumenales<sup>19</sup>. La IgA interfiere con la absorción de antígenos lumenales, aumenta su degradación luminal y reduce la adherencia bacteriana al epitelio, necesaria para la colonización y translocación de microorganismos.

## • ENDOTOXEMIA DE ORIGEN INTESTINAL

Las endotoxinas (ET) son aglomerados de lipopolisacáridos constituyentes de la pared bacteriana liberados durante la lisis de las bacterias Gram negativas. Las ET ponen en marcha una serie de mecanismos tales como activación de la coagulación y del complemento, estimulación de macrófagos, neutrófilos, plaquetas, mastocitos, linfocitos y alteración de células endoteliales, liberando metabolitos del ácido araquidónico, interleuquinas, factor de necrosis tumoral, factor de activación plaquetario, quininas, proteasas, radicales libres de oxígeno, etc.<sup>20-21-22</sup>.

Hipotensión, fiebre, alteraciones metabólicas, coagulación intravascular, aumento de la permeabilidad capilar, daño endotelial y tisular, falla de diferentes órganos y sistemas (cardiovascular, respiratorio, renal, etc), shock y eventualmente muerte son algunas de las principales consecuencias de la activación de los mecanismos de daño puestos en marcha por las ETs<sup>21-22</sup>. La inyección I.V. de ET reproduce la mayor parte de los eventos clínicos de la sepsis. Últimamente se ha demostrado que el factor de necrosis tumoral (TNF), liberado por macrófagos estimulados con ET, es un potente inductor de hipotensión, shock y daño tisular, pulmonar renal e intestinal. El pretratamiento con anticuerpos anti-TNF reduce significativamente muchas de las alteraciones inducidas por las ETs, lo que demuestra el rol protagónico del TNF en la respuesta

inducida por las ETs<sup>23</sup>.

Las ETs están normalmente presentes en la luz del aparato digestivo en muy alta concentración, la cual depende, entre otros factores, del grado de contaminación por gérmenes gram negativos y de la bacteriolisis intraluminal<sup>17-24-25-27</sup>.

En condiciones normales la absorción intestinal de ET es mínima<sup>28-29</sup>. Pero en situaciones patológicas las ETs lumenales se absorben en cantidades significativas, produciendo niveles elevados en la sangre portal y sistémica<sup>27-29</sup>. El sistema reticuloendotelial del hígado constituye una segunda barrera, pero cuando la carga portal supera la capacidad del sistema las ETs alcanzan la circulación sistémica<sup>20-31-32</sup>. Sin embargo, la vía portal no es la única entrada al sistema, ya que los linfáticos intestinales constituyen también una vía importante de transporte<sup>33-34</sup>. Durante la isquemia ileocecal experimental los niveles de endotoxina en la linfa alcanzan valores 500 veces superiores a los de la sangre portal y la curva de ETs en la sangre sistémica correlaciona mejor con los niveles en la linfa intestinal que con los de la vena porta<sup>34</sup>. Por otra parte, la obstrucción de la vena porta genera endotoxemia sistémica, lo cual pone de manifiesto la importancia de las vías no portales en la inducción de endotoxemia sistémica<sup>35</sup>.

Más de un cuarto de siglo atrás, Cuevas y Fine realizaron numerosos trabajos demostrando endotoxemia de origen intestinal secundariamente a la inducción de diferentes modelos de shock (inyección de sustancias vasoactivas, oclusión temporaria de la arteria mesentérica superior, hemorragia, torniquete) o luego de quemaduras extensas, peritonitis séptica o química<sup>36-37</sup>. En estos modelos el pretratamiento de la luz intestinal con kanamicina reducía los niveles de endotoxemia concomitantemente con el grado de las lesiones pulmonares y/o la mortalidad. Endotoxemia de origen intestinal fue luego demostrada en muchos otros modelos animales de injuria local y sistémica como hipoxia, stress por





calor, quimioterapia, radioterapia, oclusión intestinal, etc.<sup>38-39-40-41-42</sup>

## • IMPLICANCIAS CLÍNICAS

Hipotensión, hipoxia, peritonitis séptica o química, quemaduras, radioterapia, quimioterapia, isquemia intestinal, ileo son situaciones que están frecuentemente presentes en los pacientes críticos. El compromiso de la función de barrera permite la absorción de las ETs lumbales capaces de generar daño en el propio sistema digestivo y en el resto de la economía, agravando el curso clínico de la enfermedad de base. La alteración de la función de la barrera intestinal pasa a ser un hecho protagónico en la fisiopatología de la falla pluri-parenquimatosa y en el curso clínico de la enfermedad crítica<sup>4-5-6-7-43-44-45</sup>. A su vez, la inyección de ETs aumenta la permeabilidad intestinal a macromoléculas y promueve la traslocación bacteriana intestinal<sup>46</sup>, lo que crea las condiciones para el establecimiento de un círculo vicioso de endotoxemia, daño intestinal, mayor absorción de ETs y bacterias, mayor endotoxemia y sepsis, mayor daño intestinal, etc.

Si bien la realización de una simple colonoscopia produce endotoxemia<sup>47</sup>, la manipulación producida por la cirugía no parece generar, en la mayor parte de los casos, una endotoxemia significativa<sup>31</sup>. Sin embargo, existen algunas situaciones donde se supone puede tener una importante trascendencia. El posoperatorio de pacientes con obstrucción de la vía biliar se asocia frecuentemente con insuficiencia renal, CID y hemorragia gastrointestinal. La falla renal posoperatoria se asocia con endotoxemia, y sugestivamente se demostró que el pretratamiento oral con sales biliares o lactulosa reduce significativamente la incidencia de endotoxemia y falla renal posoperatoria<sup>48-49-50-51-52</sup>.

Por otra parte, la falla del sistema reticuloendotelial favorece la aparición de endotoxemia posoperatoria

tanto en los pacientes con cirrosis hepática como luego de las hepatectomías extensas<sup>31-32-53-54-55</sup>.

También se ha demostrado endotoxemia en los pacientes sometidos a cirugía extradigestiva. En los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con bypass cardiopulmonar prolongado se observaron picos elevados de endotoxemia<sup>56</sup>, los cuales quizás expliquen, al menos parcialmente, las alteraciones de las funciones parenquimatosas observadas en el posoperatorio de estos pacientes<sup>57</sup>. Las medidas tendientes a reducir la absorción de ETs lumbales pueden dividirse en: reducción del contenido intraluminal de ETs y mantenimiento del trofismo de la barrera mucosal.

### a) Reducción del contenido intraluminal de endotoxinas:

La decontaminación de la luz intestinal con ATBs, es teóricamente, una posibilidad terapéutica a considerar. Si bien Fine y Cuevas y luego otros investigadores mostraron reducción de la endotoxemia luego del pretratamiento con ATBs en diferentes modelos, la acción de los antibióticos sobre los niveles de ET fecal arroja resultados contradictorios<sup>58-59-60-61</sup>. Por otra parte, los ATBs pueden inducir alteraciones de la ecología y lisis bacteriana. Seguramente no es posible hacer generalizaciones y cada ATB y cada situación debería ser considerada en particular.

Ditter y col estudiaron la acción de diferentes agentes adsorbentes en su capacidad de reducir la absorción de ETs secundaria a la inyección de serotonina en el ratón<sup>24</sup>. La administración intragástrica de bentonita, Kaopectate® y partículas de carbón redujeron significativamente, y en ese orden, la endotoxemia. Los resultados correlacionaron con la capacidad de dichos agentes de unirse con las ETs in vitro. La colestamina también ha demostrado ser útil en este aspecto. La lactulosa también resultó útil como tratamiento preoperatorio de la endotoxemia posoperatoria de la cirugía de los pacientes con colestasis. Existe evidencia que la lactulosa también reduce la endotoxemia asociada a cirrosis, hepatitis viral y

hepatoma<sup>52-62-63</sup>.

Otra posibilidad interesante la constituye el "lavado intestinal". Wellman y col mostraron que la irrigación con diez litros de solución salina instilada en el yeyuno en pacientes endotoxémicos con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn abolió la endotoxemia, reduciendo la hipertermia y la actividad de la enfermedad inflamatoria, concomitantemente con mejoría del estado clínico y de la albuminemia<sup>64-65</sup>.

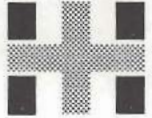
### b) Mantenimiento del trofismo de la barrera mucosal:

En el laboratorio del Dr. Rombeau hemos observado en un estudio no publicado aún que la atrofia mucosal colónica secundaria a la utilización de dietas elementales se asocia a un aumento de la absorción colónica in vitro de polietilenglicol 900, un marcador de permeabilidad pasiva mucosal.

Por otra parte, Alexander y col han observado que en cobayos quemados sujetos a diferentes dietas la elevación de cortisol, glucagón y catecolaminas correlacionó negativamente con el espesor de la mucosa intestinal<sup>66</sup>. La respuesta hipermetabólica fue menor en los animales alimentados intragástricamente que en los que recibieron alimentación parenteral. Dicho hipermetabolismo fue abolido en aquellos animales en los cuales la alimentación enteral se comenzó precozmente. La especulación de los autores fue que la alimentación enteral precoz previno la atrofia mucosal, reduciendo la absorción de endotoxinas lumbales, posibles responsables de la puesta en marcha del hipermetabolismo.

Recientemente con el Dr. Fox, hemos observado que la enteritis secundaria a la inyección de metotrexate en ratas sujetas a dieta elemental se asocia a endotoxemia<sup>67</sup>. La suplementación de la dieta elemental con glutamina, un nutriente preferencial de la mucosa intestinal, redujo significativamente la endotoxemia secundaria a dicha enteritis, paralelamente con un mejor mantenimiento de los parámetros tróficos de la mucosa y menor mortalidad.





## • TRANSLOCACION BACTERIANA

Se acepta que en condiciones normales las bacterias pertenecientes a la flora intestinal no son capaces de atravesar la barrera intestinal, no pudiendo ser detectadas en los órganos internos, fuera de la luz intestinal.

Es obvio que bacterias enteropatógenas como la *Salmonella* tienen capacidad de atravesar la barrera intestinal y eventualmente invadir el resto del organismo. Pero, bajo ciertas condiciones, las bacterias indígenas (presentes en la flora normal) también pueden atravesar la mucosa y su presencia puede ser demostrada en los ganglios linfáticos, el peritoneo, el hígado, el bazo, la sangre, etc. A este hecho se lo denomina translocación bacteriana, término que describe adecuadamente el fenómeno sin comprometerse con el o los mecanismos involucrados en dicho pasaje<sup>68-69</sup>.

La translocación de bacterias indígenas ha sido demostrada en diferentes situaciones que podemos clasificar en: 1) alteraciones de la permeabilidad del epitelio intestinal, 2) alteraciones de la ecología bacteriana intestinal y 3) alteraciones inmunológicas.

1) Dentro de las **alteraciones de la permeabilidad** podemos citar algunos ejemplos en los cuales el daño o la inflamación es inducido: a) localmente, desde la luz intestinal con sustancias irritantes como el ácido ricinoléico o desde el peritoneo mediante irritación química, séptica, mecánica o actínica<sup>68-69-70-71</sup>; b) a distancia, durante endotoxemia, shock hemorrágico o quemadura extensa<sup>46-72-73-74-75</sup>.

2) **Alteraciones de la ecología bacteriana:** Alteraciones del equilibrio ecológico de la flora acompañados de sobredesarrollo de una especie bacteriana en particular (sobre todo en el caso de las enterobacterias) se acompañan de translocación bacteriana. La flora bacteriana normal, y predominantemente el compo-

nente anaerobio de la misma, es el mecanismo más importante en el control de este delicado equilibrio. La mono-contaminación de animales libres de gérmenes con una especie bacteriana no patógena induce sobrecrecimiento y translocación del germen inoculado, probablemente debido a la falta de control ecológico. El desequilibrio de la flora inducido por la administración de ATBs ha demostrado también promover la translocación. Por ejemplo, la penicilina reduce el conteo de anaerobios cecales en mil veces, permitiendo un sobredesarrollo de las enterobacterias de diez mil veces. Este grave desbalance se asocia a translocación bacteriana<sup>76</sup>. Efectos similares se han demostrado con otros ATBs como la lincomicina o la clindamicina. Parecería ser que cuando la concentración intraluminal de una determinada especie bacteriana alcanza cierto nivel crítico, supera barreras mucosas, anatómicas y/o inmunológicas invadiendo la pared y trasladándose luego a órganos más distantes<sup>69</sup>.

3) **Alteraciones inmunológicas:** El sistema inmune puede inhibir la translocación bacteriana a varios niveles, ya sea modulando el grado de colonización luminal, inhibiendo la adherencia bacteriana a la mucosa, o destruyendo la bacteria que ha logrado atravesar el epitelio. Las alteraciones inmunológicas se asocian con translocación bacteriana. Si bien es difícil encontrar modelos donde la alteración sea sólo inmunológica, la mayor parte de las drogas inmunosupresoras se asocian con translocación bacteriana pero, paralelamente, alteran la estructura del epitelio intestinal.

En animales experimentales, la deficiencia T producida por la timectomía o en líneas animales con falla T (ratones nu/nu) también se facilita la translocación bacteriana<sup>75</sup>.

A pesar de que no existe duda acerca del rol protagónico de la IgA en la exclusión de antígenos lumbales, disminución de la adherencia y control de la colonización bacteriana, no existe evidencia directa de su rol en el

control de la translocación.

Un concepto importante es que la falla concomitante de más de uno de estos tres mecanismos de defensa descriptos, potencia la gravedad de las consecuencias. Por ejemplo, experimentalmente la coexistencia de administración de ATBs con alteración inmunológica induce mayores alteraciones ecológicas que la simple suma de ambas manipulaciones.

La alimentación parenteral total se asocia con atrofia de la mucosa intestinal, reducida secreción de IgA, y cambios en la calidad de la flora. Recientemente Alverdy y col comunicaron que dos terceras partes de las ratas alimentadas por vía parenteral durante catorce días mostraban translocación bacteriana a ganglios linfáticos intestinales, contra un tercio de las alimentadas oralmente con la misma dieta utilizada por vía parenteral, y ninguno de treinta controles alimentados con dieta convencional<sup>77</sup>. Las dietas líquidas químicamente definidas también promovieron un aumento significativo de la translocación bacteriana<sup>76-79</sup>.

La enterocolitis experimental inducida por metrotexate en la rata también nos ha permitido demostrar la importancia de la modulación dietoterápica del daño de la barrera intestinal y sus consecuencias. La suplementación con glutamina de la dieta elemental redujo conjuntamente con el daño mucosal la endotoxemia y el número de hemocultivos positivos<sup>67</sup>.

## • IMPORTANCIAS CLINICAS

En el momento actual se considera altamente probable que la translocación bacteriana a partir del aparato digestivo explique, al menos en parte, la alta incidencia de sepsis a microorganismos entéricos observada en los pacientes críticos. La endotoxemia y la translocación bacteriana representan un mecanismo central en la perpetuación de la falla multiparenquimatosa y el shock<sup>4</sup>.





## •CONCLUSIONES

El uso indiscriminado de antibióticos y bloqueantes H<sub>2</sub>, la disfuncionalización prolongada del tubo digestivo, la utilización de drogas que producen isquemia intestinal, ileo o daño mucosal deben tratar de evitarse en pacientes críticos.

Un diagnóstico precoz y certero de la falla de la barrera intestinal, un mejor conocimiento de la farmacología de la barrera y de los mecanismos implicados en la regulación de la ecología bacteriana, el uso de sustancias antimicrobianas que minimicen el grado de desequilibrio de la flora intestinal y la utilización de nutrientes preferenciales para el epitelio intestinal destinados a preservar la función de la barrera son algunas de las líneas de investigación que en el futuro permitirán un mejor manejo del paciente críticamente enfermo.

## •BIBLIOGRAFIA

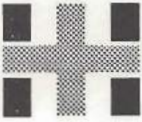
- Gottlieb JE, Menashe PI y Cruz E: Gastrointestinal complications in critically ill patients: The intensivists' overview. *Am Coll Gastroenterol* 81: 227-38, 1986.
- Haglund U, Abe T, Ahrén C y col: The intestinal mucosal lesions in shock. *Eur Surg Res* 8: 448-60; 1976.
- Bounous G: Acute necrosis of the intestinal mucosa. *Gastroenterology* 82: 1457-67; 1982.
- Willmore DW, Smith RJ, O'Dwyer S y col: The gut: a central organ after surgical stress. *Surg* 104: 917-23; 1988.
- Chadwick VS y Anderson RP: Inflammatory products of commensal bacteria and gastrointestinal disorders. *Dig Dis* 253-68; 1990.
- Fiddian-Green RG: Splanchnic ischaemia and multiple organ failure in the critically ill. *Ann Royal Coll Surg England* 70: 128-34; 1987.
- Deith EA: The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure. *Arch Surg* 125: 403-404, 1990.
- Drasar BS, Shiner M y McLeod GM: Studies on the intestinal microflora. I. The bacterial flora of the gastrointestinal tract in health and disease in healthy and achlorhydric persons. *Gastroenterology* 56: 71-9; 1969.
- Ruddell WSJ, Axon ATR, Findlay JM y col: Effect of cimetidine on the gastric bacterial flora. *Lancet* 1: 672-4; 1980.
- Greenlee HB, Gelbart SM, DeOrio AJ y col: The influence of gastric surgery on the intestinal microflora. *Am J Clin Nutr* 30: 1826-33; 1977.
- Gorbach SL: Population control in the small bowel. *Gut* 8: 530-2; 1967.
- Summers RW y Kent TH: Effects of altered propulsion on rat small intestinal flora. *Gastroenterology* 59: 740-4; 1970.
- Sykes PA, Boulter KH y Schofield PF: The microflora of the obstructed bowel. *Br J Surg* 63: 721-5; 1976.
- Simon GL y Gorbach SL: Intestinal microflora in health and disease. In: *Physiology of the gastrointestinal tract* ed by LR Johnson, Raven Press, New York, 1981.
- Gebbers M, Laissue JA: Functional morphology of the mucosal barrier. *Mikroökologie und Therapie*. 14: 137-68; 1984.
- Allen A: Structure and function of gastrointestinal mucus: Johnson LR ed. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, 1. New York. Raven Press. 617-39; 1981.
- Gans H y Matsumoto K: The escape of endotoxin from the intestine. 139: 395-402; 1974.
- Fiddian-Green RG y Gantz NM: Transit episodes of sigmoid ischemia and their relation to infection from intestinal organisms after abdominal aortic surgery. *Critical Care Med* 15: 835-9; 1987.
- Walker AW y Isselbacher KJ: Uptake and transport of macromolecules by the intestine. *Gastroenterology* 67: 531-50; 1974.
- Braquet P, Touqui L, Shen TY y col: Perspectives in platelet-activating factor research. *Pharmacological Reviews* 39: 97-142; 1987.
- Morrison DC y Ulevitch RJ: The effects of bacterial endotoxins on host mediation systems. *Am J Pathol* 93: 527-617; 1978.
- Morrison DC. Endotoxins and disease mechanisms. *Ann Rev Med* 38: 417-32; 1978.
- Beutler B, Milsark IW, Cerami AC: Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin. *Science* 229: 869-71; 1985.
- Ditter B, Urbascheck R, Urbascheck B: Ability of various absorbents to prevent orally induced endotoxemia in mice. *Gastroenterology* 84: 1547-52; 1983.
- Goris H, Daenen S y Van Der Waaij: Effect of intestinal flora modulation by oral polymyxin treatment on hemopoietic stem cell kinetics in mice. *Acta Haemat* 76: 44-9, 1986.
- Wiznitzer T, Schweinburg FB, Atkins N y col: On the relation of the size of the gastrointestinal pool of endotoxin to the development of irreversibility in hemorrhagic shock. *J Exp Med* 112: 1167-71; 1960.
- Van Deventer SJH, Ten Cate JW y Tytgat GNJ: Intestinal endotoxemia. Clinical significance. *Gastroenterol* 94: 825-31; 1988.
- Brearily S, Harris RI, Stone CW y col: Endotoxin levels in portal and systemic blood. *Dig Surg* 2: 70-2, 1985.
- Jacob AI, Godberg PK, Bloom N y col: Endotoxin and bacteria in portal blood. *Gastroenterology* 72: 1268-70; 1977.
- Nodal JP: Intestinal endotoxins as mediators of hepatic injury - An idea whose time has come again. *Hepatology* 10: 887-91; 1989.
- Nakagawa K, Matsubara S, Duchi K y col: Endotoxemia after abdominal surgery. *Tohoku J Exp Med* 150: 273-80; 1986.
- Nakagawa K, Ouchi K, Matsubara S y col: The significance of activation of reticuloendothelial function on hepatectomy. *Tohoku J Exp Med* 153: 123-32; 1987.
- Nozickova M, Bartos V y Sedlak J: Effect of transient intestinal ischaemia





- on the thoracic duct lymph absorption of endotoxin. *Lymphology* 10: 161-5; 1977.
34. Olofsson P, Nylander G, Olsson P: Endotoxin: Routes of transport in experimental peritonitis. *Am J Surg* 151: 332-4; 1986.
35. Olcay Y, Kitajama A, Miller RH y col: Reticuloendothelial dysfunction and endotoxemia following portal vein occlusion. *Surgery* 75: 64-70; 1974.
36. Cuevas P, de la Maza LM, Gilbert Jy col: The lung lesion in four different types of shock in rabbits. *Arch Surg* 104: 319-22; 1972.
37. Tamakuma S, Rojas Corona R, Cuevas P y col: Demonstration of a lethal endotoxemia of intestinal origin in refractory non-septic shock. *Ann Surg* 173: 219-24; 1971.
38. Gaffin SL, Brock-Utne JG, Zanotti OMC y col: Hypoxia-induced endotoxemia in primates: Role of reticuloendothelial function and antilipopopolysaccharides plasma. *Aviat Space Environ Med* 57: 1044-9; 1986.
39. Gathiram P, Gaffin SL, Wells MT y col: Superior mesenteric artery occlusion shock in cats: modification of the endotoxemia by antilipopopolysaccharide antibodies (Anti-LPS). *Circulatory Shock* 19: 231-7; 1986.
40. Gathiram P, Wells MT y Brock-Utne y col: Antilipopopolysaccharide improves survival in primates subjected to heat stroke. *Circulatory Shock* 23: 157-64; 1987.
41. Walker RI, Ledney GD, Galley CB: Aseptic endotoxemia in radiation injury and graft-vs-host disease. *Radiat Res* 62: 242-9; 1975.
42. Walker RL: The contribution of intestinal endotoxin in mortality in hosts with compromised resistance: a review. *Exp Hemat* 6: 172-84; 1978.
43. Rush BF, Sori AJ, Murphy TF y col: Endotoxemia and bacteremia during hemorrhagic shock. The links between trauma and sepsis? *Ann Surg* 207: 549-54; 1988.
44. Roscher R, Oettinger W, Beger HG y col: Bacterial microflora, endogenous endotoxin, and prostaglandins in small bowel obstruction. *Am J Surg* 155: 349-55; 1988.
45. Colin R, Grancher T, Lemeland JF y col: Recherche d'une endotoxémie dans les entéro-colites inflammatoires cryptogènes. *Gastroenterol Clin Biol* 3: 15-9; 1979.
46. Deith EA, Berg RD: Endotoxin but not malnutrition promotes bacterial translocation of the gut flora in burned mice. *J Trauma* 27: 161-6; 1987.
47. Kiss A, Ferenci P, Granninger W y col: Endotoxemia following colonoscopy. *Endoscopy* 15: 24-6; 1983.
48. Cahill CJ: Prevention of postoperative renal failure in patients with obstructive jaundice - the role of bile salts. *Br J Surg* 70: 590-5; 1983.
49. Cahill CJ, Pain JA y Bailey ME: Bile salts, endotoxin and renal function in obstructive jaundice. *SGO* 165: 519-22; 1987.
50. Evans HJR, Torrealba V, Hud C y col: The effect of preoperative bile salt administration on postoperative renal function in patients with obstructive jaundice. *Br J Surg* 69: 706-8; 1982.
51. Pain JA, Cahill CJ y Bailey ME: Perioperative complications in obstructive jaundice: Therapeutic considerations. *Br J Surg* 72: 942-5; 1985.
52. Pain JA y Bailey ME: Experimental and clinical study of lactulose in obstructive jaundice. *Br J Surg* 73: 775-8; 1986.
53. Bigatello LM, Broitman SA, Fattori Lycol: Endotoxemia, encephalopathy and mortality in cirrhotic patients. *Am J Gastroenterol* 82: 11-5; 1987.
54. Bode C, Kugler V y Bode JC: Endotoxemia in patients with alcoholic and non-alcoholic cirrhosis and in subjects with no evidence of chronic liver disease following acute alcohol excess. *J Hepatology* 4: 8-14; 1987.
55. Triger DR, Boyer TD y Levin J: Portal and systemic bacteraemia and endotoxaemia in liver disease. *Gut* 19: 935-9; 1978.
56. Rocke DA, Gaffin SL, Wells MT y col: Endotoxemia associated with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovas Surg* 93: 832-7; 1978.
57. Westaby S: Organ dysfunction after cardiopulmonary bypass. A systemic inflammatory reaction initiated by the extracorporeal circuit. *Intensive Care Med* 13: 89-95; 1987.
58. Goris H, De Boer F y Van Der Waaij: Oral administration of antibiotics and intestinal flora associated endotoxin in mice. *Scand J Infect Dis* 18: 55-63; 1986.
59. Ingoldby CJH: The value of polymixin B in endotoxemia due to experimental obstructive jaundice and mesenteric ischaemia. *Br J Surg* 67: 565-7; 1980.
60. Haglund E, Haglund U, Lundgren O y col: Graded intestinal vascular obstruction. II. Effects of antibiotic pretreatment in rat. *Circulatory Shock* 8: 41-7; 1981.
61. Lin MK y Zweifache BW: Effects of pretreatment with antibiotics on survival following mesenteric artery occlusion in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 108: 27-31; 1961.
62. Magliulo E, Dietz A, Torre D y col: Endotoxin spill over in viral hepatitis. *Infection* 7: 155-6; 1979.
63. Iwasaki M, Maruyama I, Ikeziri N y col: Endotoxin in severe liver disease. *Jap J Gastroenterol* 77: 386-94; 1980.
64. Wellman W, Fink PC, Schmidt FW: Whole gut irrigation as antiendotoxaemic therapy in inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 31: 91-3; 1984.
65. Wellman W, Fink PC, Benner F y col: Endotoxemia in active Crohn's disease. Treatment with whole gut irrigation and 5-aminosalicylic acid. *Gut* 27: 814-20; 1986.
66. Mochizuki H, Trocki O, Dominioni L y col: Mechanism of prevention of postburn hypermetabolism and catabolism by early enteral feeding. *Ann Surg* 200: 297-310; 1984.
67. Fox AD, Kripke SA, De Paula JA y col: Effect of a glutamine-supplemented enteral diet on methotrexate-induced enterocolitis. *JPEN* 12: 325-331; 1988.
68. Wells CL, Maddaus A y Simmons RL: Proposed mechanisms for the translocation of intestinal bacteria. *Rev Infect Dis* 10: 958-79; 1988.
69. Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF y col: The process of microbial translocation. *Ann Surg* 212: 496-





512; 1990.

70. Morehose JL, Specian RD, Stewart JJ y col: Translocation of indigenous bacteria from the gastrointestinal tract of mice after oral ricinoleic acid treatment. *Gastroenterology* 91: 673-82; 1986.

71. Deith EA: Simple intestinal obstruction causes bacterial translocation in man. *Arch Surg* 124: 699-701; 1989.

72. Backer JW, Deith EA, Berg RD y col: Hemorrhagic shock induces bacterial translocation from the gut. *J Trauma* 28: 896-906; 1988.

73. Deith EA, Bridges W, Baker J y col: Hemorrhagic shock-induced bacterial translocation is reduced by

xanthine oxidase inhibition or inactivation. *Surgery* 104: 191-8; 1988.

74. Maejima K, Deith EA y Berg RD: Bacterial translocation from the gastrointestinal tract of rats receiving thermal injury. *Infect Immun* 43: 6-10; 1984.

75. Deith EA, Winterton J, Berg R: Thermal injury promotes bacterial translocation from the gastrointestinal tract in mice with impaired T-cell-mediated immunity. *Arch Surg* 121: 97-101; 1986.

76. Berg RD: Promotion of the translocation of enteric bacteria from the gastrointestinal tract in mice by oral treatment with penicillin,

clindamycin, or metronidazole. *Infect Imm* 33: 854-61; 1981.

77. Alverdy JC, Aoye E, Moss GS: Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut. *Surgery* 104: 185-90; 1988.

78. Alverdy JC, Aoye E, Moss GS: Effect of commercially available chemically defined liquid diets on the intestinal microflora and bacterial translocation from the gut. *JPEN* 14: 1-6; 1990.

79. Jones WG II, Minei JP, Barber AE y col: Elemental diets promotes spontaneous bacterial translocation from the gut. *Surg Forum* 40: 20-1; 1989.





N  
U  
E  
V  
O

En micosis  
vaginales

# mupaten<sup>®</sup> óvulo

isoconazol



**1 solo óvulo**

Tratamiento completo  
de gran eficacia

**2 formas**

**galénicas en una**

Porque es el óvulo que se  
convierte en crema

**3 días de efecto  
de depósito**

Completa erradicación  
del hongo

La eficacia  
que más agradece  
la paciente



# UROTEM



## Antiinfeccioso urinario de vanguardia

- MAXIMO ESPECTRO ANTIBACTERIANO

- EXCELENTE EFICACIA EN EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES URINARIAS

- ESCASA RESISTENCIA BACTERIANA

- COMODA POSOLOGIA
- BUENA TOLERANCIA GENERAL

### FORMULA:

Cada comprimido de UROTEM contiene:

Norfloxacina .....	400 mg
Excipientes, c.s.p. ....	550 mg

### POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:

Se sugiere una posología de 400 mg, dos veces al día durante 7 días.

### PRESENTACION:

Envases por 14 comprimidos.

Laboratorios **TemisLostaló**







## PRIMERA PARTE

# EL ABC DE LOS ENSAYOS CLINICOS CONTROLADOS

Dr. Hernán Doval\*

\* Servicio de Cardiología Hospital Italiano Bs. As. Director Programa de Medicina Familiar. Hospital Italiano de Buenos Aires.

*Para observar tienes que aprender a comparar. Para comparar necesitas haber observado. La observación genera un conocimiento y el conocimiento es necesario para observar. Observa mal, el que no sabe hacer nada con lo que haya observado.*

*Para el manzano tiene un ojo más agudo el cultivador de frutas que el paseante, pero no ve exactamente al hombre quién no sepa que el hombre es el destino del hombre.*

Bertolt Brecht. "1934"

Como las fronteras y parcelizaciones del "conocimiento" (en latin scientia) son imaginarias, es un escritor, claro que un escritor como Bertolt Brecht que piensa, y hace pensar, el que a mi entender escribió las palabras más transparentes, sencillas y a la vez bellas sobre el propio proceso de conocimiento.

Es un lugar común en medicina decir, que para afirmar que una "intervención controlada" es efectiva o mejor que otra, es necesario **comparar** esa intervención con una "no intervención" (control no tratado), una "intervención simulada" (control con placebo, u "otra intervención (tratamiento alternativo).

Aquí la palabra clave central es **comparar**, que aparece encabezando el aforismo de Bertolt Brecht, claro que esta comparación sucede entre el grupo que realizó la intervención y el grupo control al final del proceso de un ensayo controlado.

¿Por qué no analizamos cómo inicia el proceso el investigador?

Todos decimos que el investigador adquiere uno por uno los "datos" de cada individuo, establecidos en el protocolo, y los que reúne pacientemente constituyendo uno o más grupos de personas.

Acá debemos detenernos brevemente en la introducción de la palabra "datos", deriva del latín datum, significa lo que se da, el antecedente, la cosa o hecho anterior que sirve para juzgar los hechos posteriores; por lo tanto, cuando decimos "adquirir los datos", los investigadores nos adscribimos a la línea filosófica materialista que reconoce la realidad objetiva fuera de nosotros (el conocimiento de la "cosa en sí" de los filósofos). Pero ¿qué queremos decir cuando mencionamos "adquirir los datos"?

Muchos dirán qué es examinar las características, observar; o sea algo así como escudriñar con diligencia y cuidado, atentamente. Pero hacer esto solamente no es suficiente, como dice la primera línea de B. Brecht: "para observar tienes que aprender a comparar". O sea que para observar se debe fijar la atención en dos o más objetos para descubrir sus relaciones o estimar sus diferencias o semejanzas; otra forma de decirlo es manifestar que comparar es un proceso por el cual se asigna una cualidad a un atributo esencial de una persona, siempre con respecto a otra, y que puede expresarse en palabras y/o números.

Cuando expresamos que un paciente tiene fiebre, estamos haciendo una

comparación cualitativa con palabras; pero si decimos que tiene una temperatura de 39 grados centígrados estamos haciendo una comparación cualitativa numérica.

En gran parte de los estudios paraclínicos de la medicina, como los análisis de laboratorio, se pueden realizar "comparaciones numéricas" es decir mediciones; ya que medir es comparar cuántas veces una cantidad contiene a su respectiva unidad (decir que existe una glucemia de 120 mg%, es decir que 100 ml de sangre, contienen una magnitud de glucosa que es comparativamente una cantidad de 120 veces la unidad de 1 mg), para hacer esto también resulta cierto que "para comparar necesitas haber observado". Las comparaciones numéricas o mediciones son interesantes porque permiten el manejo y la utilización algebraica de dichos números, que en el caso de las mediciones en escalas de proporciones se comportan completamente del mismo modo que las matemáticas (se suman, se restan, se dividen etc, etc).

Sin embargo, la gran mayoría de los datos y los juicios de la práctica clínica, son comparaciones cualitativas que son intrínsecas a la vida humana. Si se los ignora, como se hace en gran parte actualmente, se excluiría de la atención científica el dolor del paciente, el malestar, tensión, insomnio, ansiedad, pesares y alegrías y otras cualidades y calidades de vida; por lo cual se borrarían las características específicamente humanas que distin-





guyen las personas de los animales, los organismos microbianos y las moléculas químicas. Además se perdería importante información clínica pronóstica y terapéutica, como los distintos tipos o grados de severidad de los síntomas, tiempo de evolución de la enfermedad, velocidad de progresión o enfermedades asociadas.

Sin embargo, los buenos clínicos utilizan y utilizan, de manera usual, una gran recolección de los atributos clínicos y humanos, que distinguen a cada paciente, y que les permiten tomar una decisión médica correcta en cada uno individualmente.

Para nuestra tranquilidad esas comparaciones cualitativas se pueden realizar, ya sea con palabras, por lo cual la escala que utiliza se denomina "nominal". Por ejemplo, el sexo que es masculino o femenino, el estado civil, el grupo sanguíneo. Muchas de estas escalas nominales son dicotómicas (binominales), como el estado vital de una persona que puede estar viva o muerta únicamente; asignando un número a cada término nominal y contando, podemos decir de un grupo que ocurrió un 10% de mortalidad (10 de 100 pacientes murieron), o que tienen un 90% de sobrevivencia (90 de cada 100 pacientes están vivos) que son dos formas de decir lo mismo con los dos términos dicotómicos excluyentes de esa escala nominal.

Gran parte de las escalas que se utilizan en la clínica son de orden (escalas ordinales), en la cual el número solamente tiene un significado de posición, en qué orden se encuentra si tomamos como punto de partida o de unidad la cualidad de uno de ellos y le asignamos a los restantes una cifra que corresponda a su orden relativo (en esta escala no tienen validez los procedimientos matemáticos). Los grados I, II, III y IV de la capacidad funcional en la insuficiencia cardíaca o coronaria, constituye un típico ejemplo de transformación numérica a una escala ordinal, o el puntaje de vitalidad del recién nacido instituido en el índice de Apgar, o cuando clasificamos la mortalidad regional

de la pared miocárdica en el ecocardiograma de -1 a 3 (llamando: -1 a la diskinesia, 0 a la akinesia, 1 a la hipokinesia, 2 a la normokinesia, 3 a la hiperkinesia).

Ahora estamos en condiciones de decir que de las propiedades que se miden en escala nominales y/o ordinales se ocupa la Estadística No Paramétrica; a su vez la Estadística Paramétrica se encarga de estudiar las propiedades numéricas que son medidas en escalas de intervalo o proporción.

De esta forma "la observación genera un conocimiento y el conocimiento es necesario para observar". Estamos de acuerdo que si podemos medir o transformar numéricamente atributos ya podemos generar conocimientos elementales de las cosas o hechos, pero ¿por qué Brecht dice en la misma frase "...y el conocimiento es necesario para observar". Es cierto, para observar y comparar con escalas numéricas debemos conocer sus unidades, para medir una longitud debemos conocer qué es un metro, un decímetro, un centímetro, etc. (unidades arbitrarias establecidas por consenso en el pasado); para poder utilizar las escalas nominales u ordinales de la clínica debemos definir, aceptar y consensuar cada posición que establezcamos en la escala y lo necesitamos como conocimiento para permitirnos observar. O sea, los hechos de los datos no existen sin el conocimiento de una teoría de la observación.

Cuando con más cuidado se definan los atributos de las variables operativas de un trabajo, el dato se puede hacer "consistente", es decir "repetible por el mismo observador y reproducible

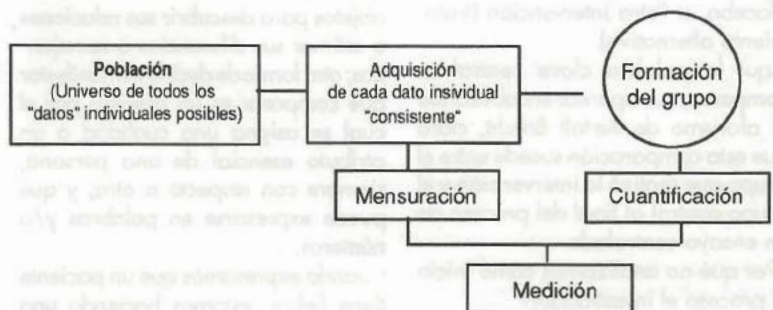
por otro"; estas características son los ingredientes básicos que convierten a los considerados "datos blandos" de la clínica en similares a los "datos duros paraclínicos".

Si se logra la "consistencia" y la "seguridad" del dato es relativamente fácil de conseguir, solo se necesita un standard aceptado contra el cual "controlar" el resultado de la medición. Tales standard, pueden muchas veces ser desarrollados fácilmente, como un "consenso de concedores" de los procedimientos de medición; como todas las mediciones "duras" actuales que tienen un standard reconocido por consenso (hora, metro, litro, gramo, etc).

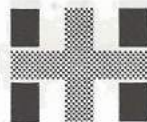
A la adquisición de cada dato individual "consistente", Alvan R. Feinstein lo llama "mensuración" (que es un sinónimo de medición de una unidad); si luego reunimos los datos individuales en "grupos" (uno, dos o más), estamos efectuando una "cuantificación de datos" (o sea una expresión numérica de una magnitud), para ello nos valemos de la "estadística descriptiva" (porcentaje, mediana, rango, media, desvío standard, etc).

Si la "cuantificación del grupo" que formamos, es de una "muestra representativa" que se ha extraído de la población en estudio, o sea que ha existido un muestreo aleatorio que permitió que todos los individuos de la población tuvieran la misma posibilidad de formar parte de la muestra; las afirmaciones que surjan son extrapolables por la estadística "inferencial" (inductiva), a la población de la cual proviene la muestra.

#### Muestra (representativa de la población)







Así, si conociéramos la media y el desvío standard de la altura de los recién nacidos de una muestra representativa, podríamos estimar "aproximadamente" cuál es el rango de altura que comprende el 95% de los recién nacidos retrospectivamente en el período de medición. O sea con la lógica de la inferencia hacemos "retroicciones", pero tenemos una inhabilitación lógica para utilizar esos mismos datos y hacer la "predicción" de la altura en los recién nacidos a posteriori del estudio estadístico. La predicción inductiva solo es posible en un mundo cerrado, repetitivo e inmutable; pero en el ejemplo considerado todos sabemos que no es así y la altura de los recién nacidos aumentó con el tiempo en muchos países, quizás debido a mejoras en la nutrición de las embarazadas.

Por lo cual es necesario reconocer que la inducción predictiva no es un proceso lógico y se impone por la expectativa que crea la repetición de sucesos, si se modifica como la circunstancias donde se desarrollan; siendo posible la predicción aproximada durante un cierto tiempo.

Si bien, como ya dijimos, el resumen de las características de una muestra (estadística descriptiva), genera por inferencia conocimientos de la población donde se extrae; los ensayos controlados intentan crear otro tipo de conocimientos, es saber si un evento o intervención sobre un subgrupo en "comparación científica" con otro subgrupo de la misma población (muestras representativas y similares) muestran una diferencia que puede surgir por azar y probablemente siguen perteneciendo a la misma población (evento o intervención inefectiva), o es posible que la diferencia sea verdadera, y ya no pertenezcan a la misma población, formando parte de dos universos distintos, por lo cual el evento o la intervención tuvo efecto. El investigador desea atribuir la diferencia medida al evento natural o a la intervención planificada. Para que esto sea cierto, es imprescindible que el grupo que actúa de control pertenezca a la misma población (intervención controlada), para evitar la aparición de factores que confundan los resultados, ya que si se encontraran otras variables que fueran numéricamente distintas entre el grupo con intervención y el control,

debido a un proceso metodológico inadecuado, las diferencias previas en la constitución de los grupos podrían justificar, por este solo hecho, la diferencia encontrada posteriormente en los resultados.

Los factores de orden metodológico que pueden confundir los resultados, podrían deberse a:

a) Grupo control o con tratamiento alternativo que "no es concurrente" con el grupo en que se realiza la intervención; o sea es un "control histórico". El mejor resultado en el grupo con intervención podría deberse a la identificación de la enfermedad con nuevos métodos que permiten un diagnóstico con la enfermedad menos avanzada y un mejor pronóstico, o a la existencia de nuevos tratamientos coadyuvantes o de apoyo que no se encontraban antes; esto crea un "sesgo de aprovechamiento".

b) La existencia de "distintos criterios de admisión", puede hacer que el grupo con la intervención tenga un mejor pronóstico preterapéutico; esto produciría un "grosero sesgo de susceptibilidad".

c) Si el "método o el criterio para evaluar los resultados son distintos" (ausencia de objetividad, igualdad de estudios y criterios en el seguimiento y evaluación sin "doble ciego") ese "sesgo de detección" podría ser la causa de la diferencia.

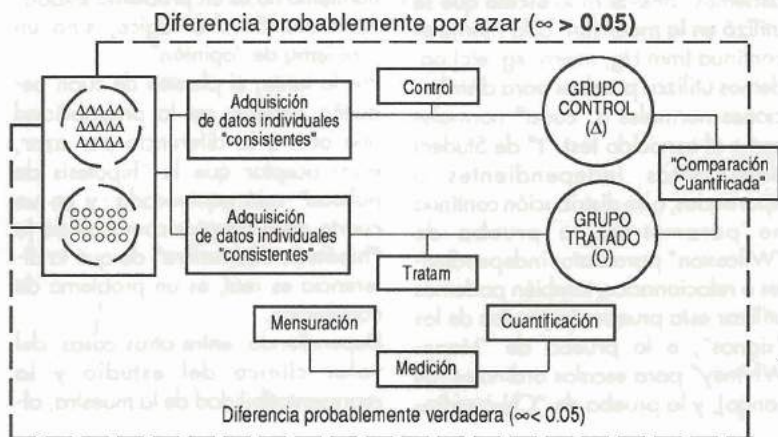
d) A pesar de los criterios anteriores, si no se realiza una asignación del tratamiento de manera que sea "impredecible" para el paciente y el médico, en un proceso aleatorio que se llama "randomización", puede aparecer un "sesgo de susceptibilidad" difícil de detectar en variables que no se midieron; como asignar la inter-

vencción a pacientes más jóvenes o con menos severidad de la enfermedad, etc, que ya configura un grupo con mejor pronóstico desde el momento previo a la intervención.

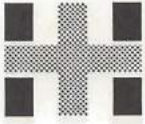
Por lo tanto además de una "comparación cuantificada" de los grupos, es necesario poder aislar para valorar el efecto de la intervención; para ello la comparación debe ser "controlada", en el sentido que se puedan balancear en los grupos esas cuatro características, y evitar los "sesgos" que harían el ensayo poco atractivo para una demostración científica del efecto de la intervención.

Si bien los tres primeros criterios (grupos concurrentes, con criterio de admisión similar, método y/o criterios de evaluación de resultados similares) se puede configurar con un método científico que no implica necesariamente la randomización; la cuarta característica de "asignación impredecible del tratamiento" para evitar los "sesgos de susceptibilidad" que son más difíciles y a veces imposibles de detectar, solo se puede lograr con un "proceso de randomización".

Sin embargo, si utilizamos la "randomización" en la asignación de los distintos grupos, como subproducto de este proceso se obtiene la igualdad de las tres primeras características. Ya que entonces necesariamente los grupos deben ser comparados concurrentemente, todos los pacientes son diagnosticados con métodos iguales y admitidos con criterios de severidad similares, la observación de la respuesta se arregla para períodos iguales de seguimiento, con los mismos criterios objetivos y si es necesario con un procedimiento "doble ciego".







Una vez adquiridos todos los datos individuales "consistentes" de la misma población para el grupo control y el que se efectuó la intervención, si al realizar la **comparación cuantificada** hallamos una diferencia en la variable estudiada, debemos reconocer por un procedimiento de la "estadística probabilística" cuál es la posibilidad que se presente la diferencia que encontramos solamente debido al azar si ambos grupos fueran parte de la misma población ("a", o el conocido índice "p" de significación), y la intervención no hubiera tenido ningún efecto en la variable en estudio.

O sea la estadística, y en esta situación la estadística probabilística, puede ser definida como un cuerpo de métodos para aprender de la experiencia con muestra de la población; trasladando esa experiencia por inferencia, con cierta aproximación, al resto de situaciones iguales no estudiadas.

Como decíamos, para evaluar las diferencias entre dos o más grupos de mediciones, utilizamos el valor "p", que significa la "probabilidad" de obtener un resultado tan extremo como el observado si la diferencia se debe únicamente a las naturales variaciones en la medición o en la respuesta del sujeto; o sea la probabilidad que la desigualdad resulte solamente por azar cuando en realidad forma parte de la misma población.

El cálculo y la definición del valor de "p" dependen implícitamente de cuatro conceptos, que serían: medición, dirección, hipótesis de nulidad e hipótesis alternativa.

En el primer paso del cálculo de "p" debemos considerar la **escala que se utilizó en la medición**. Si la misma es continua (mm Hg, metro, kg, etc) podemos utilizar pruebas para distribuciones normales o "cuasi" normales como el conocido test "t" de Student para datos independientes o apareados, o en distribución continua no paramétrica la prueba de "Wilcoxon" para datos independientes o relacionados, también podemos utilizar esta prueba, la prueba de los "signos", o la prueba de "Mann-Whitney" para escalas ordinales (de rango), y la prueba de "Chi-cuadra-

do ( $X^2$ )" para escalas nominales; éstas son algunas de las pruebas que se utilizan habitualmente.

En segundo lugar debemos "conocer la dirección", esto significa plantearnos la hipótesis y calcular la probabilidad solamente para conocer si la intervención lo hace mejor o lo hace peor que el grupo control, y a esto se lo llama "p de un lado"; o plantear la hipótesis que "no conocemos en qué sentido" se desviará (¿mejor o peor?) del valor control de referencia, y entonces calculamos una "p de dos lados".

Lo que hace la "p", es calcular cuál es la probabilidad que la diferencia hallada se deba solamente al azar, y por lo tanto sea cierta la "**hipótesis de nulidad**" de las diferencias; ésta es la tercera condición.

Cuando nosotros obtenemos una pequeña "p" (por ejemplo p: 0.01), sólo podemos afirmar que esa diferencia por azar ocurrirá más raramente (1 de cada 100 estudios realizados en iguales condiciones); a su vez cuando el valor de "p" es grande (por ejemplo p: 0.40) esa diferencia se presentará frecuentemente por azar (40 de cada 100 estudios).

Pero en realidad si observamos un resultado que es poco probable que ocurra por azar, podemos adoptar dos razonamientos contrapuestos, podríamos seguir pensando que la "hipótesis de nulidad" es correcta y se ha presentado el resultado improbable, o por el contrario que la "hipótesis de nulidad" es falsa y la diferencia existe realmente.

Como se ve, adoptar uno u otro razonamiento no es un problema estadístico-matemático o lógico, sino un problema de "opinión".

Por lo tanto, el planteo de cuan pequeña debería ser la probabilidad que ocurra la diferencia por azar, para aceptar que la "hipótesis de nulidad" está equivocada, y en un cuarto paso aceptar como válida la "**hipótesis alternativa**" de que la diferencia es real, es un problema de convención.

Dependiendo, entre otras cosas, del valor clínico del estudio y la representatividad de la muestra, al-

gunos colocan el límite de probabilidad para rechazar la nulidad en una  $p < 0.05$ , y otros o en otras situaciones utilizan una  $p < 0.01$ .

En realidad lo que indica la "p", es la probabilidad ( $\infty$ ) que ocurra un "**error tipo I**", si se concluye que hay una diferencia cuando en realidad ésta no existe. Esto significa que pende sobre nuestras cabezas, como espada de Damocles, la posibilidad de cometer un "Error tipo I" cuando decimos que una intervención es efectiva, claro que la posibilidad de equivocarnos es menor cuando el valor  $\infty$  ("p") es más pequeño.

Esta situación es insoluble; cuando establecemos un "límite de significación" para rechazar la hipótesis de nulidad, lo que estamos haciendo es delimitar cuál es el grado de error que aceptaremos como adecuado para los fines prácticos.

Ahora bien, si en "estadística probabilística" podemos graduar cuál es nuestra posibilidad de equivocarnos (error tipo I) cuando decimos que hay una diferencia; la situación dialéctica inversa, decir que no existe diferencia porque la probabilidad  $\infty$  es  $> 0.05$  ¿puede ser una afirmación errónea?

Veamos un problema: si a 10 pacientes le medimos la presión arterial antes y después de un tratamiento, y encontramos una reducción de la media de las diferencias ( $\Delta$ ) de 3,3 mm Hg y el desvío standard de las diferencias ( $DS_{\Delta}$ ) es de 5,9 mm Hg, el  $\infty$  calculado con el test "t" de Student para datos apareados es de  $\infty \approx 0.1$ ; podría decirse que la intervención no es efectiva. Sin embargo, obtenidos iguales resultados ( $\Delta \pm DS_{\Delta}$  de 3,3 mm Hg  $\pm$  5,9 mm Hg), en 30 pacientes en lugar de los 10, la probabilidad "p" sería  $< 0.005$ , y no hubiéramos expresado ninguna duda en la franca efectividad de la intervención (ver los cálculos realizados en la figura).

Este ejemplo demuestra claramente que cuando decimos que no existe diferencia podemos cometer un error, que se lo denomina "**error tipo II**"; aquél que cometemos cuando se concluye que no hay diferencia y en realidad ésta existe.





Se puede calcular la posibilidad de este error por un índice denominado  $\beta$  (beta); los estadígrafos consideran aceptable un "error tipo II", con una probabilidad  $\beta$  entre 0.1 a 0.2.

Ahora reconocemos de manera incontestable, que penden sobre nuestras cabezas los dos tipos de errores cuando tomamos una decisión sobre si una intervención se diferencia del control. Y entramos en un dilema de hierro, si manteniendo iguales las condiciones de ensayo (-número de las muestras, incidencia del evento en la población control y diferencia con la intervención-), queremos disminuir el error tipo I y exigimos una significación estadística más pequeña en el mismo momento aumentamos la posibilidad de cometer un **error tipo II**; en forma simétrica si intentamos disminuir el error  $\beta$  o sea aumentar el "poder" del ensayo (que es el complemento aritmético de  $\beta$  ( $\text{poder} = 1 - \beta$ )) para demostrar una diferencia, aumenta matemáticamente la posibilidad de cometer un error tipo I (encontrar una diferencia cuando en realidad no existe).

Podemos concluir, que la existencia de una diferencia clínicamente importante entre los grupos investigados no puede ser rechazada por un ensayo clínico de bajo "poder", aunque la diferencia no sea estadísticamente significativa.

En el ejemplo desarrollado anteriormente, el poder para demostrar esa diferencia clínica en los 10 pacientes iniciales era sólo de 30%, pero al aumentar a 30 el número de pacientes, el poder sube a un nivel aceptable del 80% y entonces sí se demuestra que esa misma diferencia es significativa.

En la literatura médica de los últimos años, además de la habitual publicación del índice  $\alpha$  de probabilidad de error tipo I, se está considerando con mayor atención la interpretación apropiada de los estudios clínicos negativos. Varias revisiones que se han publicado, demostraron que gran parte de los estudios clínicos incluyen un número reducido de pacientes, para ser capaces de detectar resultados clínicamente importantes; por lo

cual las revistas médicas más relevantes comenzaron a exigir el cálculo del índice de error tipo II  $\beta$ , o su complemento, el poder de ensayo clínico, para enviar a publicar.

El error tipo II, debido a un bajo "poder" del ensayo, conlleva varios problemas, algunos pueden ser graves, como considerar inefectiva una medicación durante muchos años, hasta que un último ensayo clínico con gran número de pacientes, en general multicéntrico, demuestran un efecto clínico de importancia. Esta situación se presentó varias veces; en la evaluación de la estreptoquinasa endovenosa en el infarto agudo del miocardio, los megaensayos multinacionales de los últimos años demostraron que los primeros estudios tenían un número de pacientes ridículamente bajo (con bajo poder), para poder demostrar una disminución del 20 al 40% de la mortalidad aguda.

Otro de los problemas graves de los estudios con bajo poder, es de ética médica o de conciencia al someter a los pacientes a los inconvenientes de un "ensayo clínico controlado", que de antemano tiene muy escasas posibilidades de demostrar una diferencia clínica importante.

Si se consideran los factores con que se calcula el poder de un ensayo clínico, es evidente que la única variable que depende de la voluntad del investigador es el tamaño de la muestra o de las muestras. El "n" (número de personas en la muestra) tan descuidado y accesorio en el pasado, se ha convertido en una variable cuidadosamente estipulada en el diseño de las actuales investigaciones.

Es conocido o debería ser conocido, que "significación estadística" no necesariamente quiere decir lo mismo que "significación clínica".

Acabamos de tomar nota que una disminución de la presión arterial que terminó siendo significativa ( $p < 0.05$ ) y que podría tener cierto valor clínico, no tenía significación estadística en los 10 pacientes inicialmente estudiados, claro que ahora podemos reconocer que el poder para demostrar esa diferencia era bajo (del 30%); otra manera de darse cuenta que

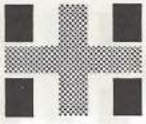
retenía un potencial valor clínico sería utilizando un método de estimación estadístico como el "Intervalo de Confianza".

Las pruebas de significación tienen la limitación que sólo nos dicen si una intervención es mejor o peor que otra o un grupo control, sin embargo, el principal propósito de un ensayo clínico sería estimar la magnitud de la mejoría de un tratamiento respecto a otro; necesitamos responder la pregunta ¿cuánto mejor?. Sin embargo, debido a que la diferencia en un ensayo tiene una variación o error aleatorio con respecto a la diferencia real de toda la población, no se puede contestar a la pregunta ¿cuánto mejor? con una estimación única puntual, sino con un intervalo que reúna los resultados de 90,95 o 99% de todos los resultados "aleatorios" posibles. Cuando el intervalo comprende el resultado de 95 de 100 estudios con igual diseño, tipo y número de pacientes, hablaremos de un "intervalo de confianza del 95%".

El cálculo de intervalo de confianza para los 10 pacientes iniciales del estudio que estamos considerando era  $IC_{95\%} -7,5$  a  $+0,5$  mm Hg o sea la diferencia hallada de 3,3 mm Hg era la mejor estimación de una diferencia real de la población que en el 95% de las veces iría entre un leve aumento de 0,9 mm Hg o una interesante disminución de 7,5 mm Hg. como para que una prueba sea significativa con una  $p < 0,05$ , los dos límites de intervalo de confianza deberían estar en la misma dirección, en esta situación no habría una diferencia estadísticamente significativa; sin embargo, sigue manteniéndose un beneficioso potencial posible de hasta una disminución de 7,5 mm Hg. Si hubiéramos obtenido esa diferencia (-3,3 mm Hg) con 30 pacientes sería altamente significativa ( $p < 0,005$ ) y por lo tanto el intervalo de confianza del 95% se encontraría entre una reducción de -1,1 mm Hg a -5,5 mm Hg (los dos límites del  $IC_{95\%}$  siguen la misma dirección, son negativos y no tocan cero).

Por lo tanto, ensayos clínicos controlados estadísticamente no significati-





vos, pero que tienen amplios IC<sub>95%</sub> resultan inconclusos; ya que un nuevo estudio con mayor número de pacientes y menor error tipo II (mayor poder), podrían demostrar la existencia de un resultado clínicamente relevante.

Una situación en espejo, sería el hallazgo de una pequeña diferencia estadísticamente significativa porque se utilizó un gran número de pacientes (quizás miles), como por ejemplo una disminución de la presión arterial de 0,8 mm Hg con un IC<sub>95%</sub> de -0,6 a -1,0 mm Hg, pero que posiblemente no tenga ningún valor o significado clínico, en el cual no sería necesario

ensayos futuros porque en 95% de las veces el máximo efecto sería de -1,0 mm Hg (IC<sub>95%</sub>) y en 99% del -1,2 mm Hg (IC<sub>99%</sub>).

Por lo cual indefectiblemente, el desarrollo estadístico-matemático es siempre dependiente del pensamiento u opinión clínica que se plantea: ¿cuál será el "n" de pacientes en el ensayo que quiero realizar, para encontrar una diferencia con la intervención que me parezca de significado clínico, aceptando cierto error tipo I y II determinados y estimando de la mejor manera posible la probable incidencia del evento a comparar en la

población control?. O sea planificar un ensayo para demostrar el efecto de una intervención nunca es suficiente por sí solo; si al mismo tiempo no se establece cuál es la diferencia que esperamos encontrar, cuál es el error que vamos a aceptar si afirmamos que una diferencia existe (error tipo I) o no existe (error tipo II), y en cuánto estimamos la incidencia del resultado en la población control; fijadas estas condiciones podemos calcular el "n" de cada muestra. En la segunda parte ahondaremos sobre el cálculo para estimar el tamaño muestral y las pruebas más usadas en estadística paramétrica y no paramétrica.





*La Cefalosporina Oral  
líder en U.S.A.  
Ahora en la Argentina*

**CEFRAL®**  
(Cefactor)

**500mg**

**APSULAS**

**LA SOLUCION A DOS  
DE LOS PROBLEMAS  
MAS FRECUENTES  
EN LA PATOLOGIA  
INFECCIOSA**

**INDICACIONES**  
Otitis media y sinusitis.  
**Infecciones de la piel:** Incluyendolas infecciones causadas por *S. aureus* y *S. pyogenes* (beta-hemolítico grupo A).  
**Infecciones respiratorias Bajas:** Incluyendo neumonías causadas por *S. pneumoniae* y *S. pyogenes* (beta-hemolítico grupo A).  
**Infecciones Respiratorias Altas:** Incluyendo faringitis y amigdalitis causadas por *S. pneumoniae* (beta-hemolítico grupo A).  
**Infecciones del Tracto Urinario:** Incluyendo pielonefritis y cistitis causada por *E. coli*, *S. pneumoniae*, *Klebsiella spp* y *S. aureus* coagulasa negativo.  
**INDICACION Y ADMINISTRACION**  
Niños: 20 a 40 mg/kg/día en dosis fraccionadas cada 8 a 12 horas, con una máxima de 1 gramo al día. En las infecciones debidas al estreptococo beta-hemolítico el tratamiento debe ser continuado durante 10 días, por lo menos.  
Adultos: 1 capsula de 500 mg cada 12 horas.  
**CONTRAINDICACIONES**  
Hipersensibilidad a las cefalosporinas.

**Incremento de las infecciones  
por H.influenzae**

**Incremento de resistencia a la  
amoxicilina, eritromicina y  
cotrimoxazol.**

**USO EN EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

En virtud de no haberse establecido la inocuidad de la administración de este producto durante el embarazo y la lactancia, el médico tratante deberá evaluar los posibles riesgos y beneficios de su aplicación.

**REACCIONES ADVERSAS**

Diarrea, náuseas, vómitos, urticaria, prurito y erupciones. Raramente se han informado hiperactividad reversible, insomnio, confusión, hipertonia, mareos o somnolencia, así como eosinofilia.

**PRECAUCIONES**

Debe administrarse con cautela en pacientes con marcada insuficiencia renal.

**PRESENTACION**

**Jarabe:** (250 mg/5ml), frasco con 60 ml y 100 ml listos para usar. Capsulas: Envase conteniendo 10 capsulas de 500 mg.

**NOTA:** Existe mayor información disponible a solicitud del médico en nuestra Dirección Médica (Tel. 312-7021).

*Repetit*

N. Alem 896 (1001) - Buenos Aires - Tel: 312-7021



APOYE LA INVESTIGACION  
UTILICE MEDICAMENTOS  
ORIGINALES





N  
U  
E  
V  
O

En micosis  
vaginales

# mupaten<sup>®</sup> óvulo

isoconazol



**1 solo óvulo**

Tratamiento completo  
de gran eficacia

**2 formas**

**galénicas en una**

Porque es el óvulo que se  
convierte en crema

**3 días de efecto  
de depósito**

Completa erradicación  
del hongo

La eficacia  
que más agradece  
la paciente





## ANÁLISIS DE DECISION (Primera parte)

# EL USO DE LA PROBABILIDAD COMO EXPRESION CUANTITATIVA DE LA INCERTIDUMBRE. Una ciencia básica de la práctica médica.

Dr. Adolfo Rubinstein\*

\* Unidad de Medicina Familiar. Hospital Italiano de Buenos Aires.

### • INTRODUCCION

Qué es el análisis de decisión? Es frecuente observar entre los médicos un cierto temor a que las técnicas empleadas en estos modelos fueren grandes cambios en los patrones habituales de la práctica médica. Es común escuchar expresiones tales como que los pacientes no son números y que la medicina no es una ciencia exacta. Sin dudas, el análisis de decisión **no puede** transformar la práctica médica en una "ciencia dura" ya que entraña decisiones sobre personas y no sobre fenómenos. Sin embargo, cuando un médico debe elegir entre cursos alternativos de acción que implican riesgos y consecuencias, puede encontrar a través de esta técnica una base más racional para la toma de decisión. La aplicación de este modelo es muy efectiva cuando se dirige hacia situaciones clínicas de difícil resolución y no a problemas habituales, a pesar de que la internalización por parte del médico de este modelo de pensamiento, lo puede ayudar a lidiar en cada circunstancia clínica mucho más satisfactoriamente. El análisis de decisión le permite al médico analizar el problema desde la perspectiva del paciente, ya que lo fuerza a distinguir la acción médica de la posible actitud de este último hacia esa misma acción (utilidad). Por último, aprender y apli-

car este modelo puede resultar muy gratificante y sobre todo, muy entretenido.

En esta primera parte exploraremos las fuentes subjetivas y objetivas desde donde se originan las estimaciones que los médicos realizamos sobre la frecuencia de los eventos. La segunda y la tercera parte (en los dos próximos números) se referirán al cálculo de probabilidades cuando se dispone de nueva información (teorema de Bayes) y a la construcción de árboles formales de decisión.

Cuando evaluamos un paciente, cuando realizamos un extenso diagnóstico diferencial, cuando decidimos elegir una determinada alternativa terapéutica, lo hacemos a través de evidencias externas que surgen del interrogatorio, del examen físico o de los tests diagnósticos usuales. El médico intenta inferir, por medio de estos indicadores, en tanto estos expresen "verdades", el "verdadero" estado del paciente. Acostumbrarse a manejar en el territorio cenagoso de la incertidumbre puede resultar difícil a menos que esa incertidumbre sea representada a través de una probabilidad, por medio de la cual el médico encuentra un razonable punto de partida para obtener información adicional, que lo lleve a acercarse algo más a la "verdad".

En resumen, **la probabilidad no es otra cosa que asignarle un valor**

**numérico a esa incertidumbre.**

Este artículo intenta desglosar los mecanismos por los cuales los médicos obtenemos la información que nos permite asignar probabilidades y como estas últimas nos pueden ayudar a resolver esa incertidumbre inherente a la mayoría de las situaciones en la práctica médica.

### 1. INCERTIDUMBRE Y PROBABILIDAD EN MEDICINA

Imaginemos un hallazgo clínico "A" que ocurre en una determinada enfermedad de la siguiente manera:

"A" está siempre presente en pacientes con la enfermedad; por lo tanto, si está ausente, la enfermedad está ausente.

"A" nunca está presente en pacientes que no tienen la enfermedad; por lo tanto, si está presente, la enfermedad está presente.

No se necesita aguzar mucho el ingenio diagnóstico, basta con observar si el hallazgo está presente. Si lo está, el problema está resuelto. Lamentablemente, este tipo de situaciones se dan excepcionalmente, en la Medicina. Por el contrario, el verdadero estado del paciente sólo se encuentra dentro del mismo. Nosotros podemos inferirlo sólo a través de imperfectas evidencias externas.





Veamos dos ejemplos:

1) *Una mujer de 70 años, cursando el cuarto día de posoperatorio de un reemplazo de cadera refiere una historia de dos días de dolor en pierna izquierda. El médico realiza un completo examen físico que no arroja ningún dato positivo relevante. Sin embargo, decide realizar una venografía que descubre una trombosis proximal. Ante este hallazgo, comienza inmediatamente una terapia anticoagulante.*

Sólo una tercera parte de los pacientes con trombosis venosa profunda presentan las típicas evidencias clínicas de la enfermedad. El médico, conociendo estos datos, decidió seguir adelante con los estudios.

2) *Un hombre de 60 años, fumador, consulta por dolor precordial punzante que se agrava con la respiración y la compresión costal. A pesar de que el médico se inclina por la posibilidad de un problema de pared torácica, decide solicitar una prueba ergométrica. Para su sorpresa, ésta es positiva para isquemia miocárdica. Una coronariografía subsecuente revela una obstrucción del 70% de la coronaria derecha. Se decide entonces realizar una angioplastia transluminal de dicha arteria. Luego de la misma, el paciente sigue padeciendo el mismo dolor que lo llevó a la consulta.*

El dolor precordial fue provocado por un problema de pared torácica. Un hombre fumador de 60 años sin angina de pecho puede tener enfermedad coronaria. Esta no explica los síntomas padecidos.

## 2. PROBABILIDAD: UN CODIGO PARA EXPRESAR INCERTIDUMBRE

Cuando los médicos decimos que una enfermedad que tratamos ha tenido una presentación "clásica", o que "posiblemente" esté presente (más que decir que "probablemente" no esté presente) o decimos que una condición es "rara" o "frecuente", no hacemos otra cosa que asignar nuestras pro-

pias y personales probabilidades. Pero qué queremos decir cuando mencionamos que algo es raro o frecuente? Los médicos eligen distintas palabras para expresarse acerca de la posibilidad de un mismo evento, o eligen las mismas palabras para expresar posibilidades de distintas situaciones. En definitiva, a pesar de que los juicios probabilísticos sean constantes para un mismo médico (cosa muy infrecuente), son imprecisos cuando se trata de ajustar esa creencia a la nueva información que se recibe.

El uso de probabilidades en lugar de palabras sólo permite expresar cuantitativamente la incertidumbre para que cualquier dato clínico adicional ajuste la hipótesis diagnóstica sobre bases más racionales. Podemos entonces definir la probabilidad como un número entre 0 y 1 que encierra una opinión sobre la posibilidad de un evento.

## 3. PROBABILIDAD: UNA MANERA DE INTERPRETAR INFORMACION INCIERTA

La manera en que los médicos resuelven un problema de diagnóstico diferencial es a través de la recolección de datos que a su vez son guiados por las hipótesis diagnósticas que se van generando. Esto es completamente distinto a lo que se nos enseña en la escuela médica; esto es, ser exhaustivo en la obtención de la información y luego desarrollar los diagnósticos diferenciales. Los médicos, en la práctica de todos los días frente a los pacientes, van generando múltiples hipótesis a medida que obtienen nuevas evidencias y este proceso dialéctico de realimentación continua es el que conduce a la resolución de los problemas formulados. En realidad, la mayoría de los diagnósticos (en el caso de médicos entrenados), se realizan dentro de los primeros tres minutos de la entrevista clínica.

Ahora bien, cuando se genera una hipótesis, ¿cómo se contrasta la "estabilidad" de la misma frente a la nueva

información que llega?. Depende de la probabilidad asignada antes de obtener dicha información.

Imaginemos un paciente al que se le solicita un test diagnóstico; antes de preguntarse sobre cómo interpretar el resultado cuando éste está en la mano, uno debe preguntarse, **antes de solicitarlo**, para qué lo pide y de qué manera su resultado cambiará el diagnóstico o la conducta a seguir. El impacto que la nueva información produce en la modificación del juicio clínico, depende de la probabilidad asignada antes de reunirse con la misma. En otras palabras, de lo que se ha dado en llamar **probabilidad previa** o **probabilidad pre-test**.

Dijimos que el probar constantemente hipótesis era una parte integral del interrogatorio y el examen físico del paciente. Terminado este proceso, sólo sobrevive un número muy limitado de diagnósticos (habitualmente no más de tres para médicos entrenados), para los cuales uno puede encontrarse frente a las siguientes alternativas:

1) No hacer nada (no pedir estudios ni tratar directamente).

2) Obtener más información (pedir estudios o iniciar un tratamiento empírico).

3) Tratar directamente sin obtener información adicional.

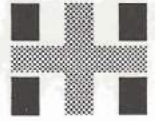
La elección dependerá de la probabilidad que el médico le adjudica a su hipótesis. Si ésta es muy baja, lo más sensato es no hacer nada y si ésta es muy alta, debería accionar directamente. **Es dentro del rango de probabilidades previas intermedias donde los tests diagnósticos tienen el más alto impacto.**

Veamos los siguientes ejemplos:

1) *Un hombre de 55 años, hipertenso, consulta por una historia de cuatro semanas de dolor precordial opresivo vinculado al esfuerzo que cede luego de dos o tres minutos de reposo. El médico considera firmemente el diagnóstico de angina de pecho y decide "cerciorarse" solicitando un E.C.G. de esfuerzo.*

2) *Un hombre de 30 años sin factores de riesgo coronarios, consulta por síntomas de ardor retroesternal no relacionados con esfuerzos. A pesar*





de que no parece una isquemia miocárdica, el médico decide "pisar sobre seguro" y pide un E.C.G. de esfuerzo.

3) Un hombre de 45 años, fumador, consulta por tres semanas de dolor precordial, a veces opresivo y a veces punzante, inconsistentemente relacionado con el esfuerzo. El médico cree que puede tratarse de una angina de pecho de presentación atípica y se pregunta si un E.C.G. de esfuerzo podría ayudar a corroborar este diagnóstico.

De acuerdo al estudio de Diamond y Forrester, las probabilidades previas serían; para el caso 1, de 90%, para el caso 2, de 5% y para el caso 3, de 50%. Cómo influye en cada uno el E.C.G. de esfuerzo (test diagnóstico)? En el primer caso, si el test es positivo la probabilidad posterior de que se trate de una cardiopatía isquémica (probabilidad que resulta luego de efectuar el test) aumenta al 98%, lo que no cambia mucho las cosas. Pero si es negativo sólo la disminuye el 80%. A pesar de este resultado, la presencia de angina de pecho es cuatro veces más probable que cualquier otro diagnóstico alternativo.

En el segundo caso, si el test es negativo la probabilidad disminuye el 2% y tampoco cambia mucho las cosas. Pero si es positivo sólo la aumenta el 26%. A pesar de este resultado, la presencia de otra causa que explique los síntomas del paciente es tres veces más probable que la angina de pecho. En el tercer caso, si el test es positivo la probabilidad aumenta el 87% y si es negativo disminuye el 31%. En ambas situaciones el E.C.G. de esfuerzo permite dirimir claramente cursos alternativos de acción. Iniciar tratamiento o esperar y observar. En el primer y segundo caso, el test fue inútil (al menos desde el punto de vista diagnóstico) ya que no brindó información suficiente para decidir una conducta distinta a la que el médico probablemente adscribiera antes de solicitar el test: tratar en el primer caso; no tratar en el segundo.

Como vemos, independientemente del test que usemos, la probabilidad

posterior depende de la probabilidad previa. Cuanto mayor la primera, mayor la segunda y viceversa.

Ahora bien, la definición de probabilidad toma en cuenta toda la información disponible para el médico al momento de efectuar su juicio clínico. Esta puede categorizarse de la siguiente manera:

- A) Experiencia personal.
- B) Experiencia publicada.

### A) Experiencia personal

Sin duda, los médicos utilizan su experiencia previa con casos similares cuando estiman probabilidades. Los clínicos experimentados han visto tantos pacientes que poseen una innata capacidad intuitiva para diferenciar eventos comunes de aquellos que no lo son. **La experiencia personal del médico es el factor más influyente en la determinación de probabilidades.** Como cualquier otro análisis subjetivo y teniendo en cuenta que este proceso depende de inferencias a partir de datos "guardados" en la memoria, no está exento de errores de apreciación y sesgos que pueden, en algunos casos, distorsionar su interpretación. Cuáles son entonces las posibles fuentes de error y cómo controlarlas?

## FUENTES DE ERROR EN LA ESTIMACION DE PROBABILIDADES A PARTIR DE LA EXPERIENCIA PERSONAL.

Se conoce como **heurística** al proceso cognitivo que sirve para la estimación de probabilidades a partir de la experiencia previa. Un proceso mental que nos permite aprender, recordar o entender el conocimiento. Obviamente, la heurística es usada en forma inconsciente en la vida diaria y no sólo para entender a los pacientes. Estudios en el campo de la psicología cognitiva han identificado heurísticas usadas para estimar probabilidades. Dado que son justamente los sesgos heurísticos las fuentes más comunes de error en el cálculo de la probabili-

dad previa, es importante señalar aquellos más comunes.

### Representatividad heurística

Es el proceso por el cual la probabilidad de un evento se estima de acuerdo a cuánto se parecen las características de tal evento a las de la población relacionada. En otras palabras, cuánto el paciente A se parece a los pacientes con la enfermedad B. Los sesgos pueden surgir de la siguiente manera:

#### a) Ignorancia de la probabilidad previa de la enfermedad.

*Un médico en su primer año de residencia, ante un paciente de 30 años proveniente de Misiones con fiebre, pancitopenia y hepatoesplenomegalia, diagnostica una enfermedad de Kala-Azar.*

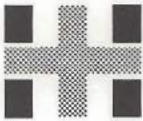
La prevalencia de una enfermedad en la población afecta la probabilidad de la misma aún cuando las características de un paciente son tomadas en cuenta, no obstante el paciente se asemeja a un calco del libro de texto. Sin duda que las características clínicas de este caso se parecían bastante a esta enfermedad, con la salvedad de que estábamos en Argentina y no en África! (no se si habrá habido algún caso descrito en nuestro país, por las dudas lo aclaro). Si bien éste es un ejemplo muy extremo, ilustra sobre uno de los errores más frecuentes en el uso de la heurística, el médico tiende a sobreestimar la prevalencia de condiciones clínicas raras.

#### b) Uso de hallazgos clínicos poco precisos como predictores.

*Concurre a la guardia un hombre de 60 años, fumador e hipertenso, con dolor precordial punzante vinculado al esfuerzo. El médico que lo atiende concluye que dado que no se trata de un dolor opresivo, probablemente se relacione con un problema de pared torácica. Le indica analgésicos y lo envía a su casa. A la hora regresa en ambulancia afectado de un infarto de miocardio.*

Las evidencias usadas para decidir si los hallazgos de un paciente "representan" a la enfermedad no son ne-





**cesariamente igualmente predictivas de la misma.** En este caso, la ausencia de dolor opresivo como predictor único de ausencia de enfermedad coronaria (en presencia de otros hallazgos), no fue suficiente para descartar la enfermedad aún cuando los textos le otorguen clara relevancia. Es común encontrar en los textos la prevalencia de síntomas dada una enfermedad, no es común encontrar la prevalencia de enfermedades dado un síntoma.

**c) Uso de predictores redundantes en el diagnóstico.**

Un niño de 10 años con historia de anginas a repetición se presenta a la consulta con un nuevo episodio, acompañado de fiebre y artralgias. El médico, sospechando fiebre reumática, le solicita un cultivo de fauces y un título de antistreptolisina O (ASTO). El cultivo arroja la presencia de *Streptococcus*  $\beta$  hemolítico y el título de ASTO es elevado, por lo que se confirma el diagnóstico y se inicia el tratamiento y la profilaxis. Se les recomienda a los padres que no permitan al niño hacer deportes y que lo "vigilen porque padece una enfermedad reumática".

Muchos síntomas se presentan en "cúmulos" y obedecen al mismo fenómeno. Sólo en su conjunto pueden utilizarse como predictores independientes de enfermedad. En este caso, el médico los empleó separadamente aumentando espúreamente la probabilidad diagnóstica. Más racional hubiera sido considerar la presencia de otros predictores independientes como artritis, carditis o eritema marginado.

**d) Uso inadecuado de la regresión a la media como evidencia diagnóstica.** Un paciente asintomático concurre al consultorio para un "chequeo médico". Luego de examinado el paciente, el médico solicita una serie de análisis. El paciente regresa con una glucemia de 140 mg/dl y con diagnóstico presuntivo de diabetes mellitus, inicia una dieta. Una glucemia posterior de 100 mg/dl hace concluir al médico que la diabetes ha sido bien controlada con la dieta.

La mayoría de las mediciones biológicas siguen una distribución normal

para cada paciente, por lo que son mucho más comunes los valores cercanos a la media que los alejados de la misma. Por lo tanto, un valor extremo es más probable que sea seguido por uno más central dado este tipo de distribución. Estas variaciones debidas al azar ocurren en todos los fenómenos biológicos (no sólo en los análisis de laboratorio). Una actitud no intervencionista cuando la situación no apremia y el cuadro clínico o el test diagnóstico sorprenden, es altamente costo-efectiva. En este caso, dado que el paciente no presentaba síntomas de diabetes, el médico hubiera debido repetir el análisis antes de iniciar la dieta (o mejor, no hubiera debido solicitarlo) y probablemente el nuevo resultado hubiera sido semejante.

**e) Comparación con experiencias pequeñas y poco representativas.** Un hombre de 50 años, hipertenso controlado, concurre a la guardia por dolor dorsal alto de dos días de duración. El interrogatorio y el examen físico no aportan datos de interés, la presión arterial es de 165/95. El E.C.G. y la Rx de tórax son normales. El médico estima la probabilidad de disección de aorta en un 50% y decide efectuar una tomografía computada de tórax, seguida de una angiografía si el último estudio es negativo.

Cuando la representatividad heurística es usada para juzgar probabilidades, el paciente es comparado con la experiencia personal del médico sin tomar en cuenta el tamaño de la misma. La experiencia clínica con un evento es sólo una muestra del universo de dichos eventos. Desde la teoría estadística, nosotros aprendemos que una muestra pequeña es más probable que se aleje de la media real que una muestra grande. Por lo tanto, un evento improbable puede ser juzgado como probable porque "representa" la experiencia personal del médico. En su entrenamiento de guardia, de cuatro casos de dorsalgia en pacientes hipertensos que el médico había visto, dos habían correspondido a disecciones de aorta. Obviamente, cuanto mayor la experiencia clínica,

tanto más la probabilidad asignada a un evento se acerca a la probabilidad del universo de eventos. Si bien esto minimiza el error aleatorio, no evita el error sistemático (sesgo); vale decir: la representatividad heurística de un evento dado difiere, por ejemplo, para un médico generalista que para un médico especialista, independientemente de la experiencia clínica que cada uno posea.

### Disponibilidad heurística

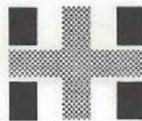
Es el proceso cognitivo por el cual la probabilidad de un evento es juzgada por la facilidad con que éste es recordado. Los eventos más fáciles de evocar son asumidos como más probables que los más dificultosos. Si la capacidad de evocación sólo estuviera influida por la frecuencia con que los eventos se producen, no habría que temer ningún tipo de sesgo. Sin embargo, ésta es la excepción y no la regla.

El médico ha diagnosticado recientemente una porfiria intermitente aguda en una paciente joven que se presentó a la guardia con un cuadro de dolor abdominal recurrente. A la semana, ingresa una mujer de 25 años con dolor en fosa iliaca izquierda y entre varias pruebas diagnósticas decide privilegiar inicialmente un dosaje de porfobilinógenos en orina. La memoria es también afectada por la viveza del caso, la rareza, la reacción que produjo en el médico, el tipo de paciente, la cercanía en el tiempo del evento (de allí el aforismo que "los casos raros vienen de a pares") y muchas otras cosas. El médico asumió como más probable el dolor abdominal por porfiria porque recordó más fácilmente ésta, que otras causas médicas y quirúrgicas mucho más frecuentes.

### Anclado y ajuste heurístico

Es el proceso mental por el cual la probabilidad es estimada a partir de las características especiales de los pacientes. Los médicos, en su evaluación diagnóstica, parten de una estimación inicial (ancla), que luego





"ajustan" de acuerdo a los atributos del paciente para llegar a una estimación final.

#### a) Anclado incorrecto.

Una mujer de 35 años consulta por dolor torácico opresivo, irradiado a dorso y brazo izquierdo de varias horas de duración. A pesar de que el E.C.G. es normal, el médico de guardia decide internarla en observación con sospecha de infarto miocárdico hasta ver la curva enzimática. Consultado el caso con el coordinador, la paciente es enviada a su casa con analgésicos.

Un hombre de 65 años con ardor retroesternal relacionado con el esfuerzo de dos meses de evolución, consulta por dolor epigástrico desde hace una hora. El médico de guardia decide administrarle antiácidos y programarlo para una endoscopia digestiva con diagnóstico de úlcera péptica. Consultado el caso con el coordinador y luego de un E.C.G., el paciente es internado en la Unidad Coronaria con diagnóstico de infarto miocárdico.

Los médicos, como el resto de los humanos, tienden a sobreestimar la probabilidad de eventos que son definidos cuando varias características ocurren a la vez (conjuntivos) y a subestimar aquellos que son definidos cuando sólo una de las características se encuentra presente (disyuntivos). Este error, entre otras cosas, es debido a la sobrevaloración de la confianza en predictores redundantes (primer caso) y a la subvaloración de la confianza en predictores independientes (segundo caso).

#### b) Ajuste incorrecto.

Un hombre de 60 años consulta por cuantiosa pérdida de peso y hepatomegalia de 25 cm. Una ecografía muestra múltiples imágenes compatibles con metástasis. Para "confirmar" este diagnóstico, el médico decide solicitar una tomografía computada (TAC).

Las estimaciones probabilísticas iniciales son insuficientemente ajustadas por el médico cuando dispone de nueva información. Esta tendencia conservadora lleva a solicitar una

mayor cantidad de pruebas cuando tal vez sólo una es suficiente para el diagnóstico. En este caso, la probabilidad inicial de metástasis hepáticas fue estimada en aproximadamente 70%. Dada la sensibilidad y especificidad de la ecografía para este diagnóstico, la probabilidad aumentó al 90% con el resultado positivo. Luego de la TAC, ésta llegó al 97%. Como vemos, se solicitó un costoso test para lograr sólo un 7% de aumento en la probabilidad marginal. El médico no ajustó adecuadamente la probabilidad posterior luego de la ecografía o no consideró "suficiente" un 90% como evidencia diagnóstica (o partió de un ancla muy baja por desconfianza en su propio juicio clínico). La manera más racional de evitar el uso incorrecto del anclado y ajuste heurístico es la utilización del teorema de Bayes, que permite calcular cuánto hay que ajustar la probabilidad inicial cuando se dispone de nueva información. Todo lo referente a cálculo de probabilidades por teorema de Bayes será tema de un artículo en el próximo número.

#### B) Experiencia publicada

La publicación de experiencias en las revistas científicas es una invaluable fuente de información cuando se trata de estimar probabilidades. Los estudios publicados son útiles por varias razones:

a) un trabajo sobre una enfermedad rara habitualmente refleja una experiencia que ni el más experimentado de los médicos puede adquirir por sí sólo.

b) los análisis estadísticos permiten organizar la información en forma particularmente útil para la toma de decisión.

c) los estudios publicados permiten registrar las prevalencias de enfermedades para determinados hallazgos en una población así como la prevalencia de hallazgos para una enfermedad dada.

Estas estimaciones son frecuentemente utilizadas como probabilidades referenciales para determinar el punto de comienzo (ancla), y ajustar lue-

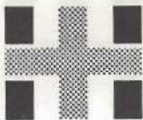
go teniendo en cuenta la experiencia personal y las características del paciente. Un importante sesgo en este tipo de estimaciones sobreviene cuando se extrapolan directamente las prevalencias obtenidas en el trabajo a las de la población de la cual proviene el paciente en estudio. En general, las publicaciones provienen de grandes centros que manejan poblaciones muy seleccionadas. Los pacientes son referidos a especialistas quienes raramente ven sujetos con hallazgos clínicos que implican probabilidades bajas de enfermedad. La prevalencia de condiciones serias dado un hallazgo determinado es mucho más alta que la que ocurre, por ejemplo, en un centro de atención primaria o en un consultorio general. Dado que esta distribución de frecuencias está notoriamente afectada por los filtros de referencia, sólo es válida para los centros que manejan poblaciones similares. Los médicos generales deben tener especial cuidado cuando aplican las prevalencias de las publicaciones que han leído a su práctica habitual.

Una mujer de 35 años concurre a un consultorio general por varios registros de presión arterial de 150/100. Los análisis iniciales son normales. El médico solicita un radiorenograma isotópico y una angiografía renal para descartar hipertensión de origen renovascular, luego de haber leído un trabajo proveniente de un centro terciario que reportaba una prevalencia de 7% para esta enfermedad en toda la población hipertensa.

Un trabajo proveniente de un centro de atención primaria reportó para la misma enfermedad, una prevalencia de 0.2%. Si el médico hubiera contado con este dato no se habría apresurado a estudiar tan rápidamente a la paciente.

Cada tipo de médico lee diferentes publicaciones referidas a pacientes tratados por su grupo de pertenencia. Esta realidad debe ser contemplada cuando no existe acuerdo en las probabilidades asignadas a la condición del paciente, entre distintos médicos.





## •CONCLUSIONES

El objetivo del trabajo ha sido delinear los procesos cognitivos que intervienen en la estimación de probabilidades. La heurística es un fenómeno natural que brinda la base al razonamiento diagnóstico y el pensamiento médico en general. Poder reconocer los posibles sesgos heurísticos y controlarlos, puede permitirle al médico alcanzar mucha más eficiencia en el manejo de variadas situaciones clínicas.

La estimación racional de la probabilidad previa es el andamiaje que sirve de estructura al análisis de decisiones clínicas. En estos próximos números de la revista, ahondaremos en este camino.

## •BIBLIOGRAFIA

Sox H Jr, Blatt M, et al: Medical decision making. Butterworth Publishers, 1988.  
Sackett D, Haynes B, Tugwell P: Clinical Epidemiology. A basic science for clinical medicine. Little Brown and Company. Boston/Toronto, 1985.  
Schwartz W: Decision Analysis. N Engl J Med 1979; 300: 556-559.  
Kong A, Barnett O, et al: How medical professionals evaluate expressions of probability. N Engl J Med 1986; 315: 740-744.  
Diamond G, Forrester J: Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. N Engl J Med 1979; 300: 1350-1357.  
Farrow L, Wartman A, et al: Science, ethics, and the making of clinical

decisions. JAMA. 1988; 259: 3161-3167.

Eddy D: The Challenge. JAMA. 1990; 263: 287-290.

Eddy D: Anatomy of a Decision. JAMA. 1990; 263: 441-443.

Twersky A, Kahneman D: Judgment under uncertainty: heuristics and biases. Science. 1974; 185: 1124-31.

Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, Mc Master University Health Sciences Centre. How to read clinical journals: to learn about a diagnostic test. Can Med Assoc J 1981; 124: 703-10.

Sox H Jr: Probability theory in the use of diagnostic tests. Ann Intern Med 1986; 104: 60-66.

Moskowitz A, Kuipers B, Kassires J: Dealing with uncertainty, risks, and tradeoffs in clinical decisions. Ann Intern Med 1988; 108: 435-449.

### B) experiencia publicada

La publicación de experiencias en las revistas científicas es una actividad importante de información cuando se trata de estimar probabilidades. Los autores de las publicaciones son útiles por varias razones.  
En primer lugar, una experiencia publicada proporciona una experiencia que puede ser utilizada en el momento de la toma de decisiones. Los autores de las publicaciones pueden proporcionar información en forma de un registro de la información que se toma de la experiencia.  
En segundo lugar, los autores de las publicaciones pueden proporcionar información que puede ser utilizada en el momento de la toma de decisiones. Los autores de las publicaciones pueden proporcionar información que puede ser utilizada en el momento de la toma de decisiones.  
En tercer lugar, los autores de las publicaciones pueden proporcionar información que puede ser utilizada en el momento de la toma de decisiones. Los autores de las publicaciones pueden proporcionar información que puede ser utilizada en el momento de la toma de decisiones.  
En cuarto lugar, los autores de las publicaciones pueden proporcionar información que puede ser utilizada en el momento de la toma de decisiones. Los autores de las publicaciones pueden proporcionar información que puede ser utilizada en el momento de la toma de decisiones.  
En quinto lugar, los autores de las publicaciones pueden proporcionar información que puede ser utilizada en el momento de la toma de decisiones. Los autores de las publicaciones pueden proporcionar información que puede ser utilizada en el momento de la toma de decisiones.  
En sexto lugar, los autores de las publicaciones pueden proporcionar información que puede ser utilizada en el momento de la toma de decisiones. Los autores de las publicaciones pueden proporcionar información que puede ser utilizada en el momento de la toma de decisiones.  
En séptimo lugar, los autores de las publicaciones pueden proporcionar información que puede ser utilizada en el momento de la toma de decisiones. Los autores de las publicaciones pueden proporcionar información que puede ser utilizada en el momento de la toma de decisiones.  
En octavo lugar, los autores de las publicaciones pueden proporcionar información que puede ser utilizada en el momento de la toma de decisiones. Los autores de las publicaciones pueden proporcionar información que puede ser utilizada en el momento de la toma de decisiones.  
En noveno lugar, los autores de las publicaciones pueden proporcionar información que puede ser utilizada en el momento de la toma de decisiones. Los autores de las publicaciones pueden proporcionar información que puede ser utilizada en el momento de la toma de decisiones.  
En décimo lugar, los autores de las publicaciones pueden proporcionar información que puede ser utilizada en el momento de la toma de decisiones. Los autores de las publicaciones pueden proporcionar información que puede ser utilizada en el momento de la toma de decisiones.



acelerador lineal  
tecnología al servicio de la salud



# Bagó

## Etica al servicio de la salud

Estos tratamientos se realizan con máquinas lineales  
que incluyen habitualmente:

- Tecnología lineal
- Tecnología de haz externo
- Tecnología de haz interno
- Tecnología de haz externo
- Tecnología de haz interno
- Tecnología de haz externo
- Tecnología de haz interno
- Tecnología de haz externo
- Tecnología de haz interno
- Tecnología de haz externo



tecnología al servicio de la salud



# acelerador lineal

tecnología al servicio de la salud



Irradiación de la mama

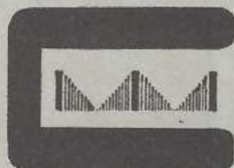
## mevaterapia cuenta con los siguientes servicios:

- Acelerador lineal de electrones.
- Telecobaltoterapia.
- Radioterapia.
- Implantes radioactivos.
- Simulación del tratamiento.
- Planificación computarizada.

## Estos tratamientos se realizan con modernos métodos, que incluyen habitualmente:

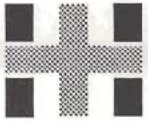
- Planificación del tratamiento.
- Simulación.
- Bloques de protección individual.
- Bloques de absorción diferencial y cuñas.
- Verificación radiológica en el equipo principal.
- Dosimetría del tratamiento.
- Medición de dosis en el paciente.
- Control y evolución durante el tratamiento.
- Informe al profesional.
- Seguimiento.

mevaterapia  
centro médico



Tte. Gral. J. D. Perón 3931/37 (1198) Capital. Tel: 983-2255/2952





## **Cursos 1991**

- **Actualización en Reemplazo Total de Rodilla**

*Fecha:* del 5 al 7 de junio

*Horario:* de 19 a 22 horas

*Director:* Dr. Guillermo Vázquez Ferro

*Coordinador:* Dr. Carlos Sancineto

- **Cuidados Intensivos del Paciente Quirúrgico**

*Fecha:* 27 y 28 de junio

*Horario:* de 13 a 17,30 horas

*Director:* Dr. Mario Perman

Dirigido a médicos residentes de cirugía y cirujanos jóvenes

- **Primer Curso de Capacitación en Perinatología**

*Fecha:* del 1º al 5 de julio

*Horario:* de 8 a 13 horas

*Directoras:* Enf. Andrea Leyton y Enf. María Cocolino

- **Primer Curso Abierto de Introducción a la Medicina Familiar: Rol de Enfermería**

*Fecha:* del 13 de agosto al 12 de setiembre

*Días:* martes y jueves

*Horario:* de 17 a 19 horas

*Coordinadoras:* Lic. Adriana Edith Brochero

y Lic. Graciela Teresita Maturi. Dirigido a Enfermeras Profesionales y Licenciadas en Enfermería

- **Curso Básico Intensivo de Ginecología**

*Fecha:* del 26 al 30 de agosto de 1991

*Horario:* de 8 a 20 horas

*Director:* Dr. Arturo Arrighi

*Coordinador:* Dr. Eduardo Vallaza

- **Curso de Posgrado: Drogas y Riñón**

*Fecha:* 6, 13, 20 y 27 de agosto y 3, 10, 17 y 24 de setiembre

*Horario:* de 19 a 22 horas

*Directores:* Dr. Eduardo Dos Ramos Farías y Dr. José Tessler

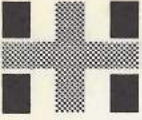
- **Tercer Curso de Cuidados Intensivos Pediátricos**

*Fecha:* del 14 al 18 de octubre

*Horario:* de 8 a 16 horas

*Coordinadores:* Dr. Cristian Héctor García Roig y Enf. Nora Giraudo





## Cursos 1991

- Actualización en Reemplazo Total de Rodillo  
Fecha: del 5 al 7 de junio  
Horario: de 19 a 22 horas  
Director: Dr. Guillermo Vázquez Ferrer  
Coordinador: Dr. Carlos Sancineto
- Cuidados Intensivos del Paciente Quirúrgico  
Fecha: 27 y 28 de junio  
Horario: de 13 a 17,30 horas  
Director: Dr. Mario Ferraro  
Dirigido a médicos residentes de cirugía y cirujanos jóvenes
- Primer Curso de Capacitación en Perinatología  
Fecha: del 1º al 5 de julio  
Horario: de 8 a 13 horas  
Directores: Enf. Andrea Layton y Enf. María Cecilia
- Primer Curso Abierto de Introducción a la Medicina Familiar Rol de Enfermero  
Fecha: del 12 de agosto al 12 de septiembre  
Días: martes y jueves  
Horario: de 17 a 19 horas  
Coordinador: Lic. Adriana Edith Brocero  
y Lic. Graciela Teresa Martín. Dirigido a Enfermeros Profesionales y Licenciados en Enfermería
- Curso Básico Intensivo de Ginecología  
Fecha: del 26 al 30 de agosto de 1991  
Horario: de 8 a 20 horas  
Director: Dr. Arturo Arighi  
Coordinador: Dr. Eduardo Volzara
- Curso de Posgrado: Drogas y Ritmo  
Fecha: 6, 13, 20 y 27 de agosto y 3, 10, 17 y 24 de septiembre

La **Revista de Actualización Clínica** es una publicación del Departamento de Docencia e Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires, Gascón 450 (1181) Capital.

Es editada y distribuida en Argentina por **Propulsora Literaria**, Lima 711 - 1º (1073) Capital.

Tel: 37-0730/9246/5140.

**Editor responsable:** Carlos A. Rodríguez

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcialmente, sin el permiso escrito del editor y de los autores. Hecho el depósito legal en la República Argentina. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual N° 22874. ISSN 0326-3401.

INVESTIGACION INFORMACION  
OPTIMIZACION DE LA DOCENCIA



# TIBERAL®

## ORNIDAZOL

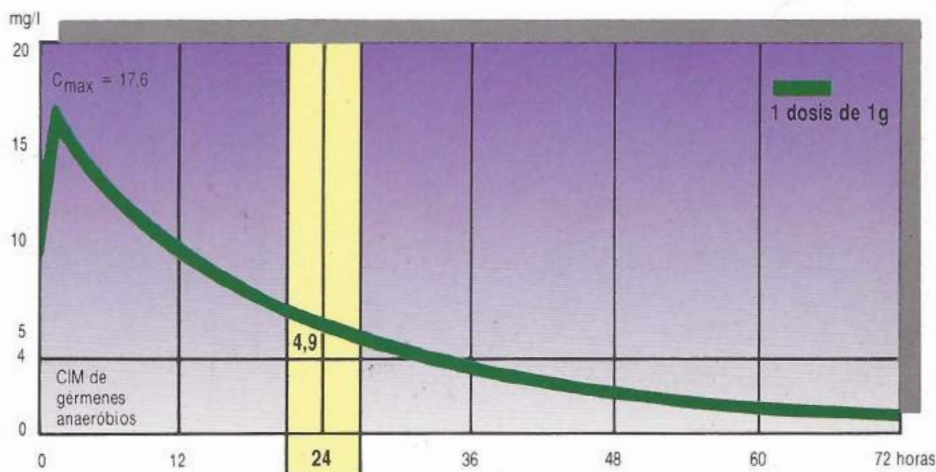
### AMPOLLAS 1g



**Primer y único antibiótico específico para el tratamiento de infecciones por gérmenes anaerobios de una sola dosis cada 24 horas.**

**HORA  
N ARGENTINA**

F. Delión y col., Ornidazol: juno ó dos administraciones diarias?, journal de Pharmacia clinique 4, Pág. 301-305, 1985.



### Eficacia asegurada

Concentración plasmática superior a la CIM y CBM de los anaerobios. Tasas de curaciones superiores al 90% (archivos de F. Hoffmann La Roche Ltd.)

Rápida y excelente difusión tisular

### Eficacia constante

Vida media prolongada: 1 sola dosis cada 24 horas

### Fácil administración

Compatible con todas las soluciones parenterales libres de calcio.

Es posible su administración simultánea con otros antibióticos en caso de infecciones mixtas.

Adaptación posológica en casos de insuficiencia renal.

### Excelente relación costo / tratamiento

Menor costo diario (1 sola dosis cada 24 horas)

Disminuye las tareas del personal de enfermería.

**Para el tratamiento y profilaxis antibiótica de infecciones por gérmenes anaerobios.**

**Comp.** Cada ampolla de <Tiberal> Roche contiene como principio activo Ornidazol en concentración 1000 mg. - **Indic.** Infecciones por bacterias anaerobias. Tratamiento de las infecciones en las que se haya comprobado o se sospeche la presencia de gérmenes anaerobios, como septicemia, meningitis, peritonitis, infección posoperatoria de la herida quirúrgica, sepsis puerperal, aborto séptico y endometritis. Profilaxis ante intervenciones quirúrgicas contaminantes (sobre todo de colon) y ginecológicas. Amebiasis grave. - **Dosis y forma de administ.** La solución de las ampollas no se inyectará sin diluirla previamente. La solución de <Tiberal> Roche a perfundir por vía I.V. queda lista para su empleo después de haber diluido 1 ampolla de 1000 mg en 100 ó 200 ml de una de las siguientes soluciones: Glucosa 5%, Glucosa 10%, Levulosa 5%, solución de Hartmann; Solución de Ringer, Cloruro Sódico 0,9%, Cloruro Sódico 0,45% + Glucosa al 2,5%. La solución diluida se administrará en perfusión I.V. breve (de quince a treinta minutos de duración). **a) Tratamiento de las infecciones por bacterias anaerobias.** Se administrarán inicialmente, en perfusión I.V., 1000 mg y luego 1000 mg/día durante cinco a diez días. La dosificación en pediatría es de 10 mg/kg de peso cada 24 horas durante 5 a 10 días. **b) Profilaxis de las infecciones por bacterias anaerobias.** Una sola ampolla de 1000 mg, en perfusión I.V., aproximadamente media hora antes de la intervención. **c) Absceso hepático y disentería amebianos.** Se administrarán inicialmente, en perfusión I.V., 1000 mg y luego 1.000 mg/día durante tres a seis días. La dosificación pediátrica es de 20-30 mg por kg de peso corporal y por día. - **Acciones colat. y secund.** <Tiberal> Roche se tolera por lo general, satisfactoriamente. Ocasionalmente podrán sobrevenir efectos secundarios leves tales como vértigos, cefaleas o trastornos gastrointestinales. Durante la perfusión I.V. de <Tiberal> Roche se ha registrado, a veces, dolor local. - **Contraindic.** <Tiberal> Roche está contraindicado en pacientes con enfermedades del sistema nervioso central y en casos de probada hipersensibilidad al fármaco. - **Precauc. y advert.** Amplias investigaciones realizadas sobre diversas especies de animales no han aportado indicios de efectos teratogénico o embriotóxico, no obstante, se evitará administrar <Tiberal> Roche en la fase inicial del embarazo, salvo en caso de absoluta necesidad. No presenta incompatibilidad con el alcohol. - **Sobredosis.** En caso de ocurrir, aparecerán los síntomas mencionados en **Acciones colaterales y secundarias**, pero con mayor intensidad. Con otros derivados 5-nitroimidazólicos se ha observado, también ocasionalmente, neuritis periférica, depresión psíquica y convulsiones epiléptiformes. No se conoce ningún antídoto específico. Para tratar las convulsiones se recomienda administrar diazepam. - **Present.** Ampolla con 1 g para perfusión I.V. (cajas con 1 y 5).

<Tiberal>, marca registrada  
Impreso en Argentina. Sin valor comercial

Se encuentra a disposición de los señores profesionales amplia información sobre composición, propiedades, posología, indicaciones, contraindicaciones, efectos colaterales y secundarios, precauciones y advertencias.



Productos Roche S.A.Q. e I.  
C.C. 1893 - C.P. 1000 -  
Buenos Aires



