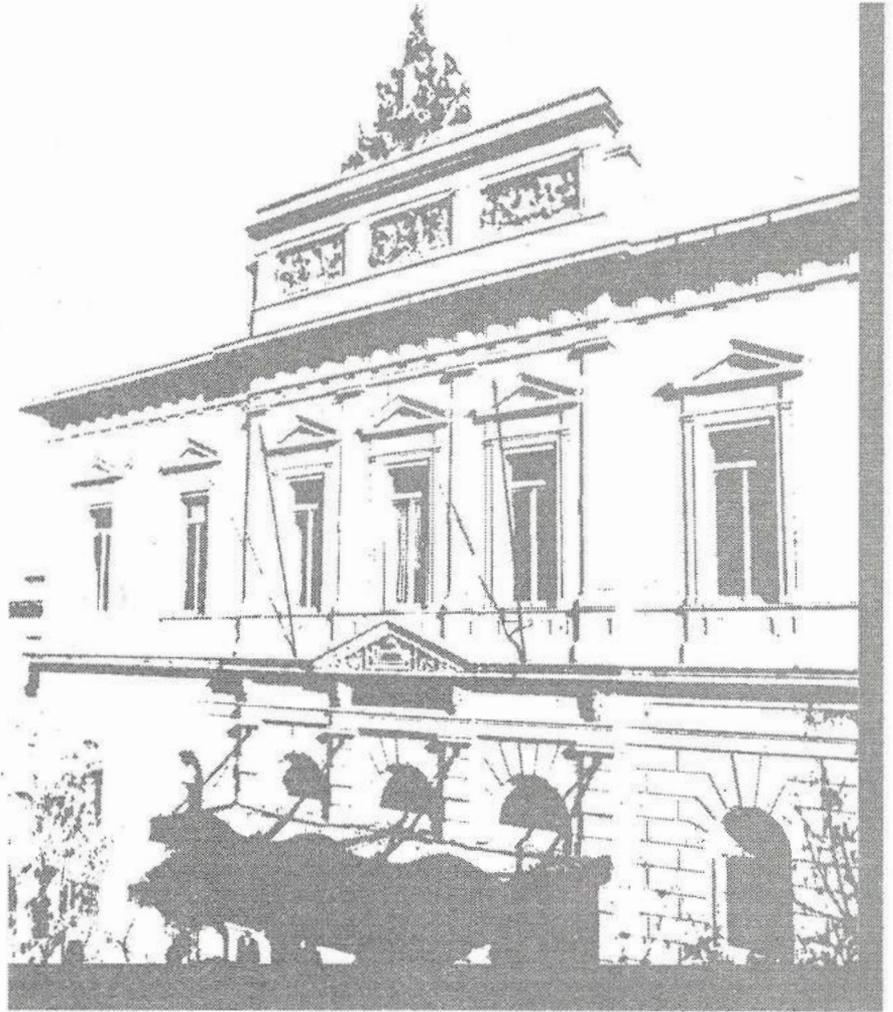




NEXO

**Revista del
HOSPITAL
ITALIANO
de
Buenos Aires.**



Volumen XIX

Número 2

Septiembre 1999

ÍNDICE

Editorial: 1969 - 30° Aniversario de la Biblioteca Central del Hospital Italiano de Buenos Aires - 1999	42
Caruso, E.S.	
Marcadores de inflamación en la angina inestable	44
Ferreirós, E.	
Ateneo radiológico	57
Rolón, A. y cols.	
De tripanosomas y defensas: estrategias que la naturaleza nos enseña	60
Argibay, P.	
Prevención de lesiones en pediatría	62
Rutty, A.H. y cols.	
Apoptosis: de todo un poco	68
Hidalgo, A. y Vieiro, M.	
Médicos Residentes y Becarios egresados el 31 de mayo de 1999. 35° Promoción	72





AUDIOCITEC



LE DEVUELVE LOS SONIDOS DEL MUNDO

representante exclusivo de audífonos **REXTON**

AUDIOCITEC INTERNACIONAL S.A.

Moreno 1531 Capital Federal 1093 Tel: 373 5944/55/68/96 Fax: 372 9508 audiocit@satlink.com

Estimado colega:

En abril del corriente año tuvimos la idea de crear la Asociación de ex-Residentes y Becarios del Hospital Italiano de Buenos Aires. Para invitarlos a integrarla, nos dirigimos a todos de los que disponíamos alguna dirección. Así llegamos a muchos y recogimos una excelente respuesta. Parece que el interés del reencuentro estaba presente en tantos de los que habían sido residentes o becarios de nuestro Hospital.

El 4 de junio se realizó la fiesta del Hospital Italiano la cual fue un gran éxito y donde lanzamos públicamente nuestra Asociación. Muchos ex residentes y becarios concurren y se encontraron con sus compañeros de tantos años.

Esto nos reafirmó en la idea de constituir una Asociación que nos reúna, nos facilite comunicarnos y nos de la posibilidad de hacer cosas juntos.

En esta línea, hemos propuesto a la Dirección de nuestro Hospital, la cual nos ha dado todo el apoyo de la Institución, realizar un día del **Hospital Abierto**. En ese día, fijado para el 3 de diciembre de 1999 -Día del Médico- el Hospital Italiano **abre sus puertas a todos los que alguna vez han sido médicos residentes o becarios de nuestra Institución**.

Serán recibidos por cada uno de los Servicios a los cuales pertenecieron y junto con los médicos de planta, residentes y becarios actuales, tendrán un día pleno de actividad médica compartida.

Habrán ateneos, recorridas de sala, operaciones, procedimientos diagnósticos o terapéuticos que mostrarán lo que hoy se practica en el Hospital.

También habrá un ámbito para conocer lo que cada uno quiera contar de su vida profesional. Esto ocupará toda la mañana y parte de la tarde. Por la noche tendremos una cena en los jardines del Centro Médico Agustín Rocca del Hospital Italiano de San Justo, con lo cual terminará la celebración del día del Médico.

En algún momento del día los concurrentes recibirán sus acreditaciones como miembros de la Asociación y elegirán a sus representantes ante la misma.

Estamos enviando esta invitación a todos los ex-residentes y becarios de quienes teníamos su dirección postal, fax o e-mail. Te pedimos por favor que te comuniques con todos los que puedas y le extiendas esta invitación. El éxito reside en que lleguemos a ser la mayor cantidad posible.

Para la cena de la noche habrá que adquirir la entrada en la Presidencia del Hospital (Sra. Mansa, tel: 4958-4482).

Sin más te enviamos un fuerte abrazo y esperamos tu pronta respuesta.

Anatomía patológica	Dra. Liliana Dalurzo	Ginecología	Dr. Santiago Gil
Anestesiología	Dr. Carlos Bonofiglio		Dr. Carlos Sarsotti
Cardiología	Dr. Herman Schargrodsky	Med. Fliar.	Dra. Karin Kopitowsky
	Dr. Norberto Vulcano		Dr. Rodolfo Limansky
Clínica médica	Dr. Jorge Farías		Dr. Carlos García
Cirugía general	Dr. Carlos Vaccaro	Ortopedia	Dr. Francisco Piccaluga
	Dr. Guillermo Ojea Quintana		Dr. Gabriel Solari
Diag. por imágenes	Dr. José San Román	Urología	Dr. Guillermo Gueglio
Psicopatología	Dr. Alfredo Job		Dr. Peter Daels
Pediatría	Dr. Carlos Wahrem		

P.D.: Para programar las actividades y la cena de la noche necesitamos saber si podrás o no concurrir. Para ello te agradeceremos mucho nos respondas lo antes posible con este cupón, que debe ser enviado al Dr. Herman Schargrodsky, Dto. de Docencia e Investigación del Hospital Italiano, Gascón 450 -2º piso (C.P. 1181) Buenos Aires Argentina, con quien también podés comunicarte por cualquier pregunta al teléfono 4958-2800 / 2700 - int. 9459 y 8818 - de 8:30 a 17:00 de lunes a viernes. Fax 4958-2925.

ASISTIRE AL HOSPITAL ABIERTO

ASISTIRE A LA CENA

APELLIDO Y NOMBRE

DIRECCION: Calle N°

Localidad C.P.

TELEFONO: FAX:



Hay momentos en que es bueno recordar que existe Estreptocarbocastiazol

Para esos momentos que requieren soluciones efectivas, Estreptocarbocastiazol. Una verdadera ayuda para su función intestinal. Estreptocarbocastiazol es un antidiarreico, antiséptico intestinal y antiflatulento (presentación comprimidos). Para que vuelva a encontrar el equilibrio que su organismo necesita. Estreptocarbocastiazol, de Bagó. Ayuda en el momento preciso.



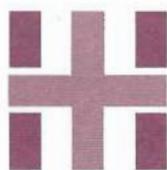
Presentaciones: Envases x 30 y 60 comprimidos
Jarabe x 200 ml

Bagó

Excelencia Médica en Terapia Radiante.



- Radioterapia Tridimensional Conformada.
- Braquiterapia - Implantes.
- Radiocirugía.
- Radioterapia Estereotáxica Fraccionada.
- Terapia Radiante Pediátrica.



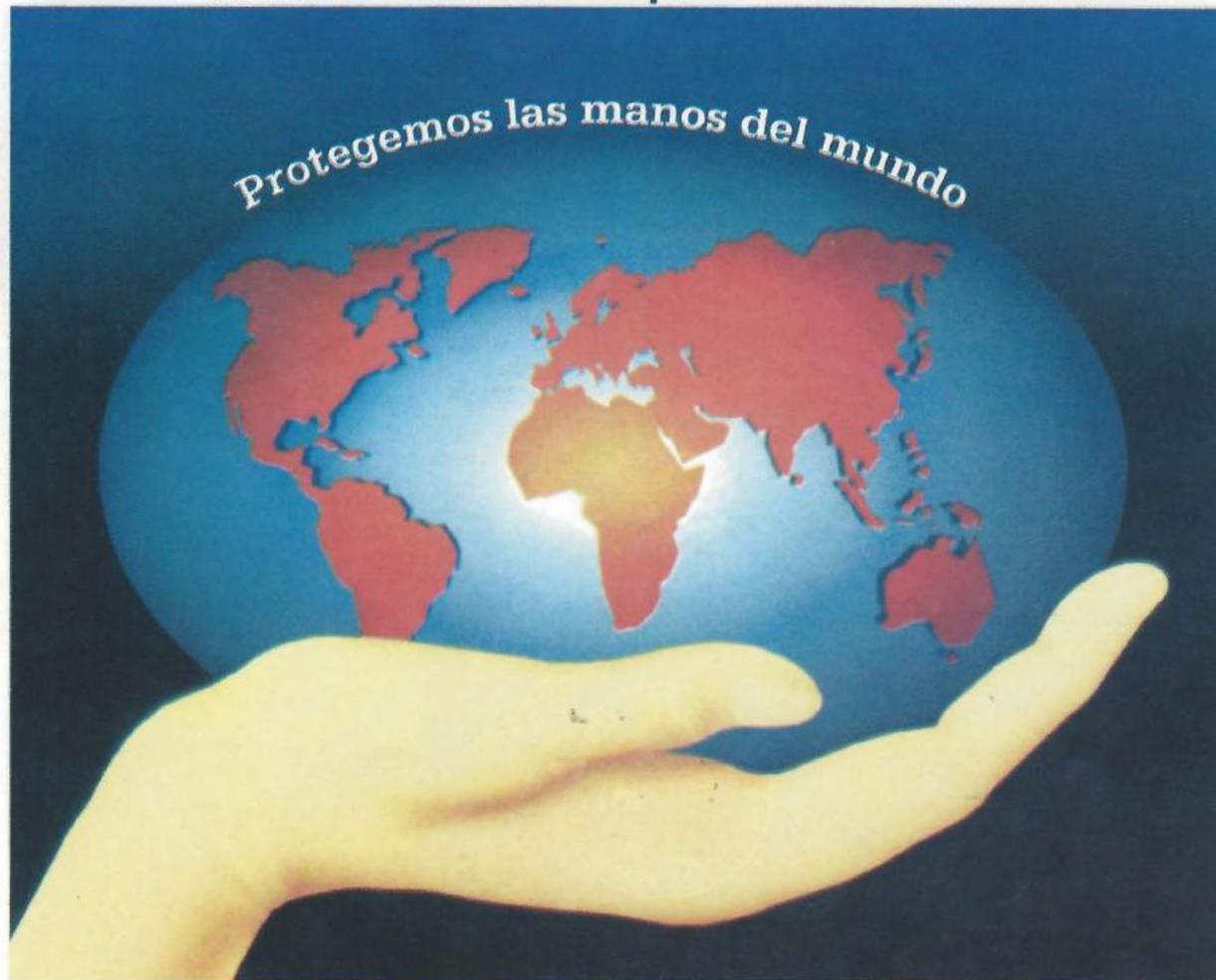
**SERVICIO DE TERAPIA
RADIANTE**

mevaterapia
centro médico

Tte. Gral. Juan D. Perón 3937 (1198) Capital Federal
Tel. - Fax: 4958-1213 (Líneas Rotativas)
E-mail: mevaterapia@cpsarg.com

sempermed[®] 

Guantes de Látex para uso médico.



Estériles Gamma Quirúrgicos CLASSIC
Estériles Gamma para Cirugía Menor NURSE
Estériles Gamma sin Polvo SUPREME
No Estériles Quirúrgicos a Granel
Examinación No Estériles
Examinación No Estériles sin Polvo
Laboratorio y Limpieza SEMPERSOFT - SEMPERTIP

BARTOLOME A. PODESTA
Export - Import

Distribuidores de: **3M** Argentina. Línea Médica.

BECTON DICKINSON

Agujas, Jeringas, Catéteres, Cepillos para Cirugía.

EXCELLENT

Descartadores de Agujas y Catéteres.



Fiesta Nacional
del Dorado



PASO DE LA PATRIA
(Ctes) ARGENTINA
21 AGOSTO 1965



15 MAR. AL 16 ABR. 1965
ARGENTINA



CORREO ARGENTINO

El Correo

El
costo
postal
más bajo
del país.

\$ 0,75

NEXO

Revista del HOSPITAL ITALIANO de Buenos Aires

Director:

Dr. Carlos Fustiñana

Comité Editorial:

Lic. Norma Caffaro de Hernández;
Dr. José María Lastiri, Dr. Sung Ho Hyon,
Bibliotecaria María del Rosario Revello,
Dr. Herman Schargrodsky, Dr. Mario Sebastiani
Dr. Carlos Vaccaro

Consejo Editorial:

Dres.: Pablo F. Argibay, Enrique M. Beveraggi,
Arturo Cagide, Luis J. Catoggio,
José M. Ceriani Cernadas, Juan A. De Paula,
Francisco Eleta, Gunther Fromm,
Roberto Kaplan, Marcelo Mayorga,
Domingo Múscolo, Titania Pasqualini,
Mario Perman, Juan C. Puigdevall,
José Ramirez, Adolfo Rubinstein,
Enrique R. Soriano, Jorge Sívori,
José Tessler

**DEPARTAMENTO DE DOCENCIA E
INVESTIGACIÓN****Jefe:**

Dr. Enrique S. Caruso

Sub - Jefe:

Lic. Norma Caffaro de Hernández

Corrección de textos:

Mariana Rapoport

Editor Responsable:

Publicación del Departamento de Docencia e
Investigación del Hospital Italiano de Buenos
Aires, Gascón 450 (1181) Capital Federal.

HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES

Director:

Dr. Jorge Sívori

Vicedirector:

Dr. Héctor Marchitelli

Vicedirector Administrativo:

Dr. Pablo Pedro Zavaglia

Directores Honorarios:

Dr. Francisco Loyúdice, Dr. Enrique M. Beveraggi

CONSEJO DIRECTIVO**EJERCICIO 1999/2000****Presidente:**

Sr. Antonio Macri

Vicepresidente Primero:

Ing. Juan Mosca

Vicepresidente Segundo:

Ing. Franco A. Livini

Consejeros:

Sr. Roberto Baccanelli, Dr. Enrique M. Beveraggi,
Sr. Alfredo Biasutto, Sr. Domingo Cutuli,
Ing. Roberto Chioccarelli, Ing. Bartolo Denaro,
Dr. Raúl Droznes, Dr. Arturo Lisdero,
Sr. Jorge Macri, Dr. Agustín O.F. Rocca,
y Sr. Eduardo D. Tarditi

Revisores de Cuentas**Titulares:**

Dr. Eduardo Cariglino, Dr. Ricardo J. Demattei,
Dr. Santos O. Sarnari

Suplentes:

Dr. Orlando H. Laratro, Dr. Jorge O. Puricelli

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



EDICIONES
INSTITUCIONALES

Curpaligüe 60 - 1° "A"
(C1406DAN) Buenos Aires
Tel. 4631-1214
Telefax: 4633-8958

1969 – 30° Aniversario de la Biblioteca Central del Hospital Italiano de Buenos Aires – 1999

*Dr. Enrique S. Caruso**

En el mes de noviembre de 1968 se creó el Departamento de Docencia e Investigación, siendo su primera tarea organizar la Biblioteca Central designándose para ello a la Bibl. María del Rosario Revello.

El objetivo fue el de concentrar en la Biblioteca Central todos los esfuerzos técnicos y económicos. Varios Servicios (Cardiología, Cirugía y Cirugía Cardiovascular), interpretando inmediatamente la importancia de la propuesta, aportaron sus fondos bibliográficos. Con ellos, más las nuevas revistas suscriptas por el DDI, la Biblioteca abrió sus puertas el 21 de abril de 1969 contando con 130 obras y 57 títulos de revistas. Ese día los dos primeros concurrentes fueron el Dr. Claudio Caproni y Félix Fabrikant.

Inicialmente la planta física disponible no fue la más adecuada, a pesar de ello la Biblioteca tuvo un crecimiento progresivo, recibiendo de otros servicios sus fondos bibliográficos. Durante esta primera etapa prácticamente se utilizaron todos los recursos disponibles del DDI para consolidar su organización, tanto en el aspecto técnico como bibliográfico. No podemos dejar de mencionar la inestimable labor que desarrolló el Dr. Raúl Oliveri durante ese período.

En el año 1972 se obtuvo el traslado al 2° piso, ocupando los ambientes del ex quirófano central. Concretándose en el año 1977 la remodelación, con aportes de la empresa Techint, adaptando los mismos a las necesidades específicas.

Tradicionalmente las bibliotecas eran concebidas como grandes "almacenamientos" del conoci-

miento, contenido en sus libros y catálogos y los bibliotecarios como guardianes de dicho conocimiento. El advenimiento de nueva tecnología ha transformado ese concepto; fundamentalmente desde la década del '70 la automatización fue utilizada para la creación de bases bibliográficas y catálogos de bibliotecas.

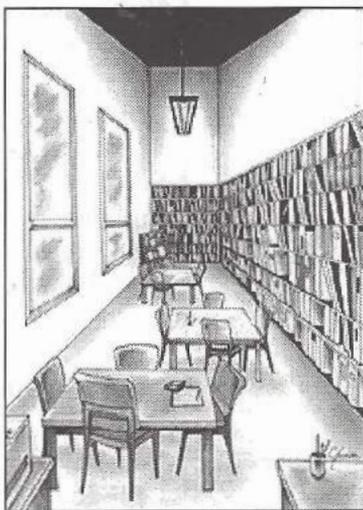
La explosión informática ocurrida en las últimas dos décadas, asociada al creciente avance tecnológico, ha modificado la forma en que la información es presentada, guardada y ofrecida al usuario. Hoy día antiguos sueños pueden ser transformados en realidad, como obtener una información confiable en forma rápida y a un costo razonable, o mejor aún ofrecerla sin cargo a todos aquellos que la necesiten.

A partir de los años '80 el concepto de información electrónica, "sociedad sin papeles" nació en USA y se internacionalizó. El aumento del número de búsquedas bibliográficas provocó un incremento de la demanda de los aportes electrónicos. Actualmente es factible para el usuario identificar y encontrar información con el simple uso del "mouse", sin tener que abandonar su escritorio y sin conocer el personal ni la biblioteca en sí.

No obstante es importante conocer que las encuestas en USA demuestran que sólo el 25% de los profesionales disponen de un acceso

electrónico individual para informática, cifras que son mucho menores en nuestro país. Por lo tanto, el rol de las bibliotecas mantiene su vigencia.

Ultimamente distintas empresas ofrecen atractivos "paquetes" de títulos de revistas publicadas electrónicamente, pero sólo una fracción de los mismos tienen una real demanda por los usuarios. A este inconveniente deben agregarse los gastos en las copias impresas que deben realizar las bibliote-

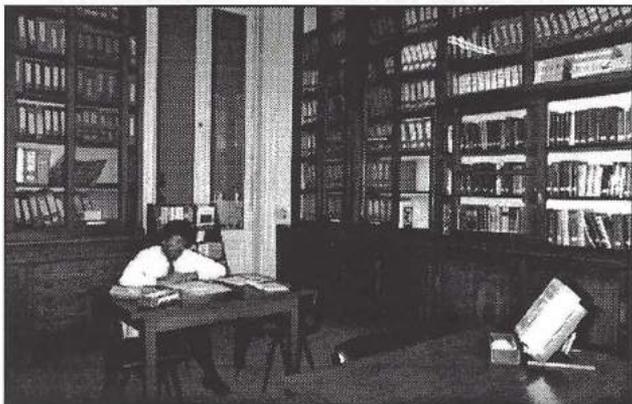


* Jefe del Departamento de Docencia e Investigación Hospital Italiano de Buenos Aires

cas. Según M. Frisse (Director de la Biblioteca de la Universidad de Washington) "La información digital no es barata, pero en muchas instancias es más conveniente".

Dentro de este contexto, los bibliotecarios se han transformado en los agentes responsables de crear un puente de unión en la brecha existente entre la abultada innovación tecnológica y la demanda del usuario. De esta forma no actuaría meramente como un agente que posee la información, sino que debe asumir un rol activo en la difusión de la tecnología (agente de cambio), que oriente a su Institución en las decisiones sobre la incorporación de innovaciones.

En el año 1990 el DDI pudo cristalizar un viejo anhelo largamente deseado: la inauguración de la actual Biblioteca. Se dispuso entonces de la suficiente capacidad de ambientes y la adecuada distribución de los mismos.



Durante estos 30 años de vida, se fueron incorporando paulatinamente servicios indispensables en una biblioteca biomédica moderna, a saber: conexión con Bireme y la National Library of Medicine, búsquedas bibliográficas en Medline y Lilacs, fotocopias y, últimamente, conexión con Internet.

Al mismo tiempo se fue incrementando su fondo bibliográfico, actualmente de 2.200 obras y 155 títulos de revistas, así como la incorporación de personal especializado. La Biblioteca ostenta sin disimulado orgullo que, desde su creación a la fecha, gran parte de las colecciones de revistas suscriptas se han mantenido sin interrupción, a pesar de los serios inconvenientes económicos sufridos en varios periodos durante estos 30 años, fundamentalmente por desvalorización monetaria. Siendo tal vez uno de los logros más preciados la edición del Catálogo automatizado de las Publicaciones Periódicas.

En esta última década hemos visto que los adelantos tecnológicos surgen a velocidad creciente, permitiendo almacenar información multimedia

cada vez con mayor capacidad y menor costo. Ello facilita la creación de enormes almacenamientos de textos, imágenes y datos numéricos accesibles desde cualquier punto del mundo, a bajo costo, con sólo contar con un equipamiento mínimo.

La experiencia ha demostrado que el almacenamiento de la información requerirá cada vez menor espacio, y que el acceso al mismo será cada vez más rápido, efectivo y barato, por ello la presentación de la información en la forma de libros, o publicaciones periódicas, es posible que desaparezca, aunque sea parcialmente. El ritmo en que esos cambios ocurrirán, actualmente es motivo de discusiones, siendo difícil hoy predecir lo que sucederá.



En concordancia con las modernas líneas informáticas, en el año 1995 el DDI puso en marcha un proyecto, el Web Site Hospital Italiano de Buenos Aires (www.hitalba.edu.ar) que, en sus objetivos, es similar a la creación de la Biblioteca, ofreciendo a toda la "familia del Hospital Italiano" el mejor y más actualizado acceso a la informática moderna. En este aspecto se ha ofrecido a todos los Residentes y Becarios del Hospital el acceso libre y sin cargo a Internet, en equipos supervisados por personal de la Biblioteca.

Es dable esperar que, como aconteció con la creación de la Biblioteca, todos los integrantes de la Institución comprendan que para alcanzar los mejores éxitos es imprescindible aunar los esfuerzos humanos, técnicos y económicos.

En el año 1978 en la nota Editorial del Boletín Informativo del DDI el Dr. Luis Soiffer decía: "...lo que todos soñamos y deseáramos contar: una biblioteca con información actualizada, con modernos sistemas de archivo y búsqueda bibliográfica. Es decir que esté al servicio del usuario de la forma más perfecta posible. No importa cuan lejos estén estos ideales de ser realizados...". Hoy, humildemente podemos decir: tarea cumplida.

Marcadores de inflamación en la angina inestable

Ernesto Ferreirós*

DIAGNÓSTICO DE SITUACIÓN DE LA ANGINA INESTABLE EN NUESTRO MEDIO

La angina inestable constituye la primera causa de internación en unidades coronarias de nuestro país. Como puede observarse en la figura 1 de las encuestas de Unidades Coronarias de la República Argentina llevadas a cabo por la Sociedad Argentina de Cardiología en los años 1991 y 1996, la tasa de internación en Unidad Coronaria por angina inestable se ha incrementado en forma progresiva, con una reducción de la tasa de infarto agudo de miocardio durante el mismo período⁽¹⁻³⁾. De estos datos de prevalencia se infiere la importancia de realizar un manejo adecuado de la angina inestable.

La estrategia actual de manejo de los síndromes isquémicos agudos se caracteriza por la estratificación del riesgo de eventos de los pacientes en diferentes períodos evolutivos, inicialmente a la admisión y posteriormente a la estabilización del cuadro en la fase subaguda en lo que constituye la evaluación prealta⁽⁴⁻¹³⁾.

Para realizar la estratificación del riesgo de eventos en la fase inicial contamos con elementos clínicos y el ECG que han demostrado ser de gran utilidad. De la conjunción de estos elementos han surgido dos clasificaciones del riesgo de eventos a corto plazo que facilitan al médico la categorización de los pacientes para proceder a su tratamiento.

Ejemplos de estas conjunciones son la clasificación de angina inestable propuesta por el Dr. Braunwald, y la realizada por un conjunto de expertos convocados por la agencia para la investigación y cuidado de la salud pública del departamento de salud pública y servicios humanos de los Estados Unidos (AHCPR, National Heart, Lung and Blood Institute) (Tabla 1-2)⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. Dichas clasificaciones simplifican al médico actuante la toma de

decisiones durante la etapa aguda de inestabilidad, habiéndose comprobado en forma prospectiva y con éxito su utilidad en la práctica clínica⁽¹⁶⁻¹⁷⁾.

En varios trabajos de investigación se ha demostrado que la detección de actividad isquémica subclínica generada por la placa aterosclerótica accidentada a través de la realización de registro ECG continuo Holter, para la detección de isquemia silente tiene un valor pronóstico incremental al de la sumatoria de las variables clínicas de admisión, el ECG basal y la evolución clínica del paciente en las 48 horas iniciales. Estudios de la década de 1980 y ensayos más recientes han demostrado y validado en forma prospectiva la utilidad clínica de este método para la detección de inestabilidad persistente a nivel de la placa injuriada⁽¹⁸⁻²³⁾. Asimismo se ha vinculado la prevalencia de isquemia silente detectada por este método con las características electrocardiográficas basales⁽²³⁾.

¿POR QUÉ MOTIVO NECESITAMOS NUEVOS MARCADORES DE RIESGO PARA EL MANEJO DE NUESTROS PACIENTES CON ANGINA INESTABLE?

En los ensayos realizados durante fines de la década de 1980 y principios de 1990 se ha demostrado con claridad que la tasa de eventos hospitalarios (muerte y/o infarto agudo de miocardio y/o desarrollo de angina refractaria) en poblaciones generales de pacientes ingresados a Unidad Coronaria con angina inestable se ha reducido con la aplicación de las nuevas estrategias para categorización del riesgo y con la utilización de nuevos enfoques terapéuticos (utilización de antiplaquetarios y anticoagulantes en conjunción con drogas antiisquémicas bradicardizantes que reducen el consumo de oxígeno miocárdico) (Tabla3)⁽⁹⁾.

Sin embargo pese a la importante reducción de eventos clínicos obtenida en fase aguda, los médicos hemos aprendido en los últimos años que el período de inestabilidad clínica (período en el que existe mayor riesgo de desarrollar eventos isquémicos) es más prolongado que lo antiguamente pensado.

*Servicio de Cardiología
Hospital Italiano de Buenos Aires

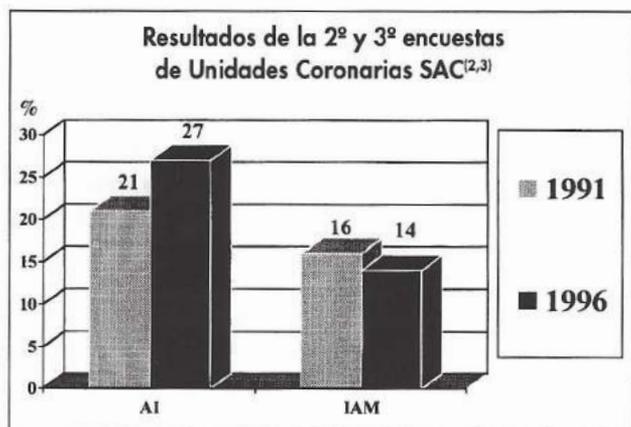


Figura 1.

Tabla 1
Clasificación de Angina Inestable - Braunwald, 1989⁽¹⁴⁾

	CIRCUNSTANCIAS CLINICAS		
	Secundaria	Primaria	Post-infarto
SEVERIDAD			
c/ejercicio	IA	IB	IC
reposo >48hs	IIA	IIB	IIC
reposo <48hs	IIIA	IIIB	IIIC
Cambios ECG: presentes o ausentes (Tipo ST, Tipo T, ECG sin cambios)			
Tratamiento: mínimo, extenso, máximo			

Recientes experiencias han demostrado que la tasa de eventos isquémicos recurrentes en los días posteriores al alta hospitalaria es ascendente en forma progresiva, perpetuándose por un período variable que va de los 90 a 180 días posteriores al egreso del Hospital. La curva del estudio FRISC que se muestra en la figura 2 nos permite objetivar este fenómeno con claridad, tanto en la rama de pacientes asignados a tratamiento convencional, así como en la rama que recibió tratamiento prolongado con heparina de bajo peso molecular⁽²⁴⁾. Los marcadores para estratificación del riesgo convencionales no han probado ser de utilidad para identificar a los pacientes con mayores probabilidades de presentar eventos durante este período^(22,25). Un ensayo reciente del grupo del Hospital Royal Brompton evaluó la utilidad de la isquemia silente detectada mediante registro Holter con esta finalidad, siendo su valor pronóstico independiente de

Tabla 2
Clasificación de Angina Inestable - NHLBI, 1994⁽¹⁵⁾

RIESGO		
ALTO	MEDIO	BAJO
Angor de reposo >20', en curso	Angor de reposo >20', resuelto	Angor progresivo Angor reciente comienzo
Cambios de ST >1mm	Cambios de T o ST < 1mm	ECG sin cambios
Falla de bomba	Edad > 65	

las variables clínicas tradicionales pero de escasa utilidad en la práctica clínica⁽²³⁾.

Es por este motivo que ha surgido la inquietud en la comunidad médica de encontrar nuevos marcadores del riesgo en los pacientes con angina inestable.

Recientemente hemos observado varios ensayos que han utilizado marcadores más sensibles de necrosis y/o injuria miocárdica (troponinas) que los convencionalmente empleados y de su utilización en dichos estudios se ha objetivado que resultan de valor para identificar a pacientes en mayor riesgo de eventos. Este hecho parece vincularse principalmente a la identificación de pacientes que han presentado necrosis miocárdica mínima ("microinfartos") y con la magnitud de la amenaza isquémica inicial pero no con la persistencia de inestabilidad a nivel de la placa aterosclerótica accidentada. Las troponinas por lo tanto si bien tienen estrecha vinculación con el pronóstico parecen más bien identificar pacientes "microinfartados" dentro del espectro de anginas inestables admitidas, cuya evolución

Tabla 3
Tasa de Eventos Intrahospitalaria en Angina Inestable

Estudio	Año	IAM no Fatal (%)	Muerte(%)
Gazes	1973	20,7	10,0
Cairns	1985	12,9	8,6
Théroux	1988	11,9	1,7
RISC	1990	14,6	2,5
TIMI IIIB	1994	5,7	2,5
FRISC	1996	4,4	1,1
ESSENCE	1997	4,5	2,3

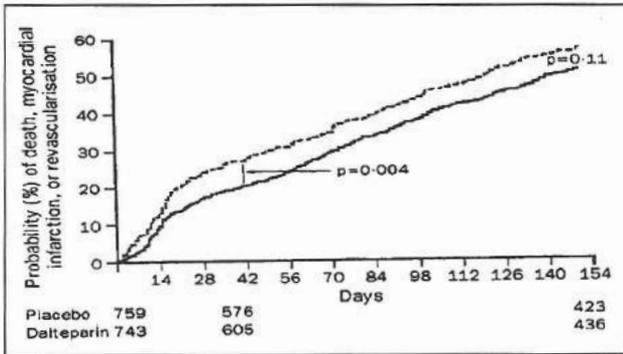


Figura 2.

natural parece comportarse en forma similar a los pacientes con infarto agudo de miocardio sin onda Q⁽²⁶⁻³²⁾. Durante los últimos años ha existido una tendencia a la "sobresimplificación" de los síndromes coronarios agudos subdividiéndolos en dos grupos: los pacientes con infarto agudo de miocardio de tipo Q y los pacientes con síndromes coronarios agudos sin onda Q. Esta tendencia desarrollada con la finalidad de simplificar y homogeneizar el manejo terapéutico, incurre sin embargo en un importante error conceptual. Dentro de los síndromes coronarios agudos sin onda Q existen diferentes mecanismos fisiopatológicos responsables (arteria ocluida con circulación colateral, arteria subocluida, arteria subocluida con hipertensión vasomotora, disfunción microvascular y/o endotelial, etc.), y el tratamiento de un síndrome clínico debe estar basado en su aspecto fisiopatológico principal, que es su mecanismo de desencadenamiento y perpetuación⁽³³⁻⁵⁷⁾. Podemos concluir por lo tanto que los marcadores de riesgo a utilizar deben permitir y/o apuntar a facilitar la identificación del componente fisiopatológico subyacente a cada paciente particular.

MARCADORES DE INFLAMACIÓN EN PACIENTES CON ANGINA INESTABLE: ¿CUÁLES RESULTAN DE UTILIDAD CLÍNICA?

Los reactantes de fase aguda constituyen un grupo de proteínas plasmáticas cuyos niveles se elevan en respuesta a la injuria en forma inespecífica. El comportamiento de estas proteínas en respuesta a la necrosis miocárdica ha sido descrito ya en la década de 1970, comprobándose un ascenso de los niveles con posterior normalización en un lapso de tiempo variable⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾. Dos de estas proteínas han sido objeto de intensa investigación en los últimos años, en búsqueda de mejorar la identificación del

componente fisiopatológico responsable del desencadenamiento de los síndromes coronarios agudos y más recientemente desde el aspecto de su vinculación pronóstica con dicha patología. Estos reactantes son el fibrinógeno y la proteína C-reactiva (PCR). Como podemos observar en la tabla 4 sus características difieren en varios aspectos. El fibrinógeno es una glicoproteína de gran tamaño, cuya función fisiológica está concentrada en los mecanismos de hemostasia y adhesión celular. La síntesis del mismo se realiza a nivel hepático, teniendo como moduladores a variadas citoquinas y correlacionándose con factores de riesgo como el tabaquismo, el incremento de los niveles plasmáticos de LDL, el sedentarismo y la abstinencia de alcohol. La proteína C-reactiva participa fisiológicamente en reacciones de inflamación inespecíficas como la activación del complemento y la opsonización. Su síntesis se realiza también a nivel hepático, pero sus factores moduladores son más específicos: la interleukina-1, la interleukina-6 y el factor de necrosis tumoral alfa. Las correlaciones de la proteína C-reactiva con factores de riesgo coronario no se encuentran claramente definidas, describiéndose correlación directa con el tabaquismo activo, los niveles elevados de LDL en su variedad modificada (LDL oxidadas o modificadas con malonildialdehí-

Tabla 4

	Fibrinógeno	Proteína C-Reactiva
Descripción	Glicoproteína de gran tamaño	Proteína pentamérica
Efectos	Hemostasia, ↑ viscosidad, adhesión celular	Activación Complemento unión al ADN libre, Opsonización
Síntesis	Hepática	Hepática
Moduladores	Variadas citoquinas	IL-1 y 6, FNT-α
Correlaciones	↑ Edad, TBQ, ↑ LDL, sedentarismo, ↓ alcohol	TBQ?, Fibrinógeno?, ↑ LDL ?
Niveles Normales	200-400 mg/dl	< 0,3 mg/dl
Respuesta frente a la Inflamación	↑ x ^a 4 veces	↑ x ^a 1000 veces

do) y con niveles elevados de fibrinógeno. La mayor diferencia entre ambos reactantes de fase aguda se focaliza sin embargo en su capacidad de respuesta frente a un estímulo inflamatorio, los niveles de fibrinógeno ascienden aproximadamente hasta un máximo de 4 veces, mientras que los de proteína C-reactiva pueden realizarlo en una proporción de hasta 1000 veces sobre su nivel normal. Podemos concluir por lo tanto que la proteína C-reactiva constituye un marcador más sensible para la detección de inflamación que otros reactantes de fase aguda estudiados ⁽⁶¹⁻⁶⁴⁾.

Otros marcadores de inflamación como las interleukinas, factores de necrosis tumoral, etc. no son de fácil dosaje por su corta vida media. Su utilidad parece estar confinada principalmente a la comprensión de la fisiopatología molecular del síndrome coronario agudo más que constituir parte rutinaria de los dosajes de marcadores de inflamación que permitan estratificarlos para proceder a su manejo diferencial ⁽⁶⁵⁻⁶⁶⁾.

Es por este motivo que las investigaciones llevadas a cabo en los últimos tiempos se han centrado en la proteína C-reactiva.

ROL DE LOS MARCADORES DE INFLAMACIÓN EN EL MANEJO ACTUAL DE LA ANGINA INESTABLE

En el año 1994, Liuzzo y colaboradores reportaron la existencia de niveles elevados de reactantes de fase aguda (proteína C-reactiva y amiloide sérico) en pacientes con angina inestable en comparación a un grupo de pacientes con angina crónica estable ⁽⁶²⁾. Este trabajo demostró que en una pequeña cohorte de 32 pacientes con angina inestable, los reactantes de fase aguda se encontraban elevados a la admisión en el 65% de los casos y que en estos pacientes los niveles elevados de proteína C-reactiva se correlacionaban con el desarrollo en la evolución hospitalaria de un mayor número de episodios isquémicos sintomáticos o silentes ($4,8 \pm 2,5$ episodios con proteína C-reactiva elevada vs $1,8 \pm 2,4$ con proteína C-reactiva no elevada; $p=0,004$). El desarrollo de estos episodios isquémicos a su vez se asociaba en forma significativa a una evolución hospitalaria complicada por la presentación de muerte y/o infarto agudo de miocardio y/o necesidad de revascularización antes del alta.

Dentro del estudio ECAT que evaluó el rol de diversos factores hemostáticos sobre el pronóstico de los pacientes con enfermedad coronaria en varios países europeos, un subgrupo de pacientes pre-

sentaban diagnóstico de angina inestable, aunque la mayoría de los pacientes reclutados presentaban enfermedad coronaria estable ⁽⁶⁷⁾. En el seguimiento a 2 años los niveles elevados de los siguientes marcadores se asociaron a una evolución desfavorable: fibrinógeno, factor de von Willebrand, antígeno de TPA, y proteína C-reactiva. El valor predictivo de estos marcadores sin embargo era inferior en esta población de pacientes con predominio de enfermedad coronaria estable al ser ajustado por la extensión de la enfermedad en la angiografía coronaria.

Estos dos estudios iniciales sobre el tema sugirieron la posibilidad de explorar marcadores hemostáticos e inflamatorios fácilmente cuantificables para evaluar la placa accidentada. Luego del análisis de los mismos surge la pregunta: ¿Es posible reformular el paradigma de la estratificación pronóstica al alta de los síndromes coronarios agudos inestables?

Rutinariamente estos síndromes han sido evaluados en fase subaguda considerando solamente la detección de los fenómenos "estáticos" en los test evocadores de isquemia (magnitud de la obstrucción fija, reserva vasodilatadora coronaria). Actualmente este enfoque parece limitado, siendo necesario asociar la evaluación del componente "dinámico" (inestabilidad de la placa coronaria injuriada expresada como inflamación persistente y/o el síndrome protrombótico que se encuentra asociado a la misma vs cicatrización adecuada de la placa accidentada con pasivización del fenómeno de inestabilidad) para una adecuada estratificación del riesgo de desarrollar eventos isquémicos en esta fase. Con este interrogante en mente, pasaremos a revisar los siguientes estudios sobre el tema ^(6,8,10,25,33,35,47-49,51-53,68-70).

El subestudio de reactantes de fase aguda del ensayo FRISC evaluó la posibilidad de utilizar un dosaje de reactantes de fase aguda (fibrinógeno y/o proteína C-reactiva) a la admisión para identificar el riesgo de eventos a mediano y a largo plazo (Figuras 3-4) ⁽⁷¹⁾. En este estudio los dos reactantes de fase aguda fueron capaces de estratificar a los pacientes con angina inestable en dos subgrupos de diferente evolución clínica a 40 y 150 días de seguimiento. En este trabajo el valor predictivo de los marcadores de inflamación no fue ajustado a las variables pronósticas tradicionales, así como tampoco a la evolución del paciente durante el período hospitalario. Dos estudios posteriores publicados durante 1998 han evaluado el rol pronóstico de la proteína C-reactiva en el contexto de la angina inestable.



Figura 3.

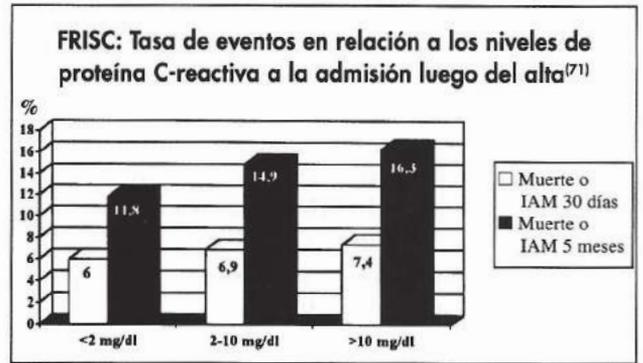


Figura 4.

El primero de ellos fue un subestudio del ensayo TIMI 11A, que evaluó la correlación entre los niveles de admisión de proteína C-reactiva y los de Troponina-T. Este análisis demostró que al momento de admisión los niveles de proteína C-reactiva se encuentran positivamente relacionados a los de Troponina, y que ambos constituyen marcadores útiles para evaluar el riesgo de mortalidad a 14 días (72). La correlación entre ambos marcadores se encuentra expresada en la figura 5, que demuestra que subdividiendo los valores de proteína C-reactiva en quintilos, existe un incremento progresivo de los valores de Troponina a medida que avanzamos del primer al último quintilo. La tabla 5 nos muestra que la elevación de cada marcador en forma independiente (troponina > 0,1 ng/ml ; PCR > 1,55 mg/dl) resulta de utilidad para separar dos grupos de pacientes de diferente pronóstico, pero también que cuando existe elevación simultánea de ambos marcadores, este hecho confiere el mayor riesgo de muerte a 14 días (72). Por lo tanto podemos concluir que la utilidad del dosaje de ambos marcadores parece aditiva, más que excluyente. La utilidad de

la Troponina reside en su mayor sensibilidad para la detección de necrosis miocárdica mínima, cuya existencia según hemos anteriormente expresado confiere un pronóstico adverso, mientras que la proteína C-reactiva constituiría un indicador de inflamación e inestabilidad persistente a nivel de la placa accidentada, responsable del estado protrombótico sostenido característico de los pacientes con evolución clínica adversa en fase subaguda (26-28,30-32,73,74). Un subestudio francés del ensayo ESSENCE, recientemente publicado evaluó el comportamiento de los reactantes de fase aguda en las primeras 48 horas y su vinculación con la respuesta terapéutica al tratamiento con heparinas de bajo peso molecular. Dicho estudio observó en una cohorte de 68 pacientes una evolución de ascenso progresivo de los marcadores de inflamación en las primeras 48 horas, cuyo ascenso era superior en los pacientes que presentaron eventos en el seguimiento a 14 días. El ascenso del factor de von Willebrand se relacionó también con el tratamiento recibido, siendo de menor magnitud en los pacientes tratados con heparinas de bajo peso molecular, pero este hallazgo debe ser confirmado en estudios prospectivos de mayor envergadura (75).

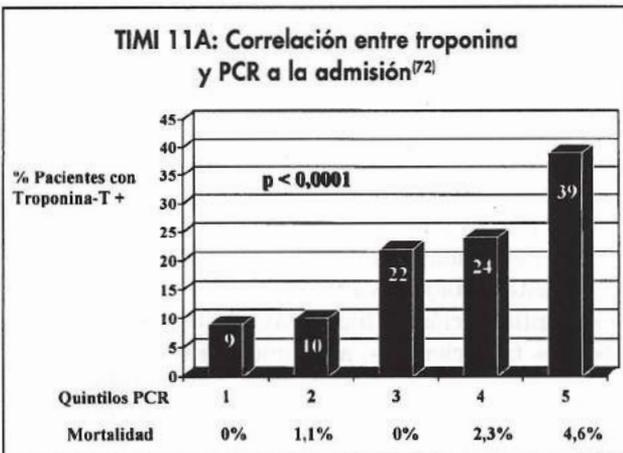


Figura 5.

	% Mortalidad día 14
Troponina-T +	4,7
Troponina-T -	1,3
PCR > 1,55 mg/dl	5,6
PCR < 1,55 mg/dl	0,3
Tn-T + y/o PCR > 1,55 mg/dl	9,1
Tn-T - y/o PCR < 1,55 mg/dl	1,2

Nuestro grupo de investigación ha presentado este año (1998) en dos congresos internacionales (Congreso Europeo de Cardiología, American Heart Association 71st Scientific Sessions) la experiencia desarrollada en nuestro hospital ^(76, 77). Nuestro estudio incluyó en forma prospectiva dos cohortes de pacientes con angina inestable sin infarto agudo de miocardio previo y sin elevación de los valores de CPK-MB en las primeras 24 horas post-admisión. En ambas cohortes se realizaron: dosajes de proteína C-reactiva y fibrinógeno a la admisión, a las 48 horas y prealta hospitalaria, así como también un registro ECG continuo Holter durante las primeras 24 horas para detección de isquemia silente. La primera cohorte de pacientes (set de derivación) incluyó 105 pacientes, de los cuáles al momento del alta hospitalaria, 89 permanecieron libres de eventos (muerte, infarto agudo de miocardio, angina refractaria). El segundo set de pacientes (set de validación) fue utilizado para validar los resultados observados en la primera cohorte de pacientes incorporados. El set de validación enroló 89 pacientes, permaneciendo libres de eventos al momento del alta 69 de los mismos. Estos pacientes fueron estudiados además mediante la realización de un test evocador de isquemia prealta. Posteriormente se llevó a cabo un seguimiento a 90 días para determinar la ocurrencia de un punto final primario combinado compuesto por el desarrollo de muerte y/o infarto agudo de miocardio y/o angina refractaria desde el alta hasta el día 90. Nuestra experiencia demostró la existencia de un patrón general de evolución ascendente de los reactantes de fase aguda desde el ingreso hasta el alta hospitalaria. Un elevado porcentaje de nuestros pacientes (69,5%) presentaba al ingreso valores de proteína C-reactiva mayores a 0,3 mg/dl en correspondencia con los hallazgos de Liuzzo y colaboradores ⁽⁶²⁾. Al realizar el análisis del valor pronóstico de la proteína C-reactiva

y del fibrinógeno para identificar pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos hospitalarios, no encontramos asociación estadísticamente significativa entre mayores niveles proteína C-reactiva y eventos, así como tampoco entre niveles elevados de fibrinógeno y eventos hospitalarios en concordancia con las observaciones de Oltrona y colaboradores ⁽⁷⁸⁾. Al realizar un análisis multivariado de regresión logística observamos que las variables clínicas tradicionalmente indicadoras de mayor riesgo constituían los predictores independientes de evolución adversa en fase aguda, por ejemplo: presencia de infradesnivel del segmento ST en el ECG de admisión, de insuficiencia cardíaca en el examen físico, o la detección de isquemia silente en el registro Holter, observándose solamente tendencias no significativas indicadoras de la existencia de un mayor riesgo al analizar los niveles de los reactantes de fase aguda (Tabla 6). Al efectuar el análisis univariado para evaluar la asociación de los niveles de proteína C-reactiva y fibrinógeno con el riesgo de desarrollar eventos en el seguimiento a 90 días en los pacientes libres de eventos intrahospitalarios, observamos una asociación estadísticamente significativa entre valores más elevados de proteína C-reactiva con una mayor tasa del punto final primario combinado considerando cualquiera de las tres determinaciones efectuadas (ingreso, 48 horas, prealta) (Tabla 7).

En la bibliografía disponible no existía un punto de corte validado en forma prospectiva para identificar a los pacientes con mayor y menor riesgo de eventos. Liuzzo y colaboradores lo establecieron en 0,3 mg/dl que constituye el percentilo 90 de una población sana evaluada en Italia, el ensayo FRISC estratificó los valores dividiéndolos en tercillos, estableciendo un punto de corte en 7 mg/dl en el reporte preliminar y en 10 mg/dl en la publicación definitiva. El estudio ECAT lo estableció en 1 mg/dl para diferenciar pacientes de mayor riesgo, y el subestudio de Morrow y colaboradores del ensayo TIMI 11A en 1,55 mg/dl que constituía el percentilo 99 de una población general sana estudiada en Estados Unidos para tal fin ^(62,67,71,72). Por este motivo trazamos las curvas ROC correspondientes a las tres determinaciones efectuadas de proteína C-reactiva con la finalidad de establecer el punto de corte en el valor que presentara la mejor sensibilidad, especificidad y likelihood ratio para identificar a los pacientes con riesgo de desarrollar eventos en el seguimiento a 90 días. La mejor área ROC correspondió a la determinación de proteína C-reactiva efectuada en el período prealta (área 0,84 y ES

Tabla 6 ^(76, 77)
Análisis de regresión logística : Set de Derivación
Punto final primario Intrahospitalario

	OR (IC 95%)	p
Edad > 70 años	1,5 (0,4-7,9)	ns
Insuficiencia Cardíaca	3,6 (1,2-9,5)	0,01
↓ST en ECG de admisión	3,6 (1,2-6,5)	0,01
Isquemia Silente	4,2 (1,3-6,8)	0,001
PCR Admisión	ns	ns
Fibrinógeno	ns	ns

Tabla 7 (76,77)
Análisis Univariado : Set de Derivación. Punto final primario a 90 días

	Eventos	Sin Eventos	OR (IC95%)	p
Edad (media ± DS)	69,8 ± 11,3	64,9 ± 9,8	—	0,03
Alto Riesgo NHLBI	21 (65,6%)	23 (40,4%)	2,8(1,1-6,9)	0,02
↓ST en ECG admisión	13 (40,6%)	14 (24,6%)	—	0,11
PCR Admisión(mg/dl)	2,05(0,4-5,8)	0,3 (0,2-0,6)	—	0,0001
PCR 48 horas(mg/dl)	3,8 (0,8-9,1)	0,4 (0,2-0,8)	—	0,0001
PCR Alta (mg/dl)	4,2 (1,0-9,6)	0,4 (0,2-0,9)	—	0,0001
Fibrinógeno Alta (mg/dl)	420,9 ± 157,5	357,9 ± 88,0	—	0,02
Isquemia Silente	10 (31,3%)	6 (10,5%)	3,9 (1,5-11,9)	0,01

0,054 vs 0,82 con un ES 0,058 para la determinación efectuada a las 48 horas, y 0,70 con un ES 0,069 para la muestra de admisión), presentando el mejor likelihood ratio un punto de corte de 1,5 mg/dl (5,6 IC 95% 2,3-12,1). Efectuando el análisis discriminado de los eventos ocurridos en el período transcurrido desde el alta hasta el día 90, observamos diferencias significativas entre los pacientes con valores por debajo y por encima de 1,5 mg/dl de proteína C-reactiva prealta (Tabla 8). El análisis de Kaplan-Meier demostró una diferencia estadística muy significativa entre las curvas de supervivencia actuarial de los pacientes con niveles de proteína C-reactiva por encima y por debajo de 1,5 mg/dl (Figura 6). Al efectuar un modelo de regresión de Cox incluyendo la edad, la existencia de desnivel del segmento ST, la existencia de isquemia silente y la categorización del riesgo clínico según la clasificación del National Heart Lung & Blood Institute, observamos que el predictor independiente de mayor potencia era un valor de proteína C-reactiva prealta mayor a 1,5 mg/dl. La isquemia silente también presentó valor pronóstico independiente (Tabla 9). Al efectuar el análisis estadístico en la co-

horte de pacientes que conformaban el set de validación, observamos los mismos resultados, en el análisis de predicción de eventos hospitalarios y para la predicción de eventos a 90 días. La mejor área ROC correspondió también a la determinación de proteína C-reactiva prealta y el punto de corte de 1,5 mg/dl presentó también el mejor likelihood ratio.

Al aplicar el mismo modelo de regresión logística de Cox en la cohorte de validación, observamos que un valor de proteína C-reactiva prealta mayor a 1,5 mg/dl permanecía como el predictor independiente de mayor potencia (HR 4,3 IC95% 2,1-8,6; $p < 0,001$). La isquemia silente conservó su valor pronóstico independiente (HR 1,9 IC95% 1,1-3,3; $p < 0,01$). Como fue anteriormente expresado en la cohorte de validación se estudió a los pacientes con test evocadores de isquemia prealta hospitalaria. Al comparar las tasas de ocurrencia del punto final primario al día 90 en relación a los resultados de

Tabla 8 (76,77)		
Set de Derivación : Eventos discriminados a 90 días		
	PCR > 1.5 mg/dl	PCR ≤ 1.5 mg/dl
n	30	59
Muerte (%)	3 (10,0)	0 (0) *
IAM (%)	13 (43,3)	3 (5,0) ¶
Angina Refractaria (%)	7 (23,3)	6 (10,1) ¶
Revascularización (%)	13 (43,3)	3 (5,0) ¶

* $p=0,035$; ¶ $p < 0,001$

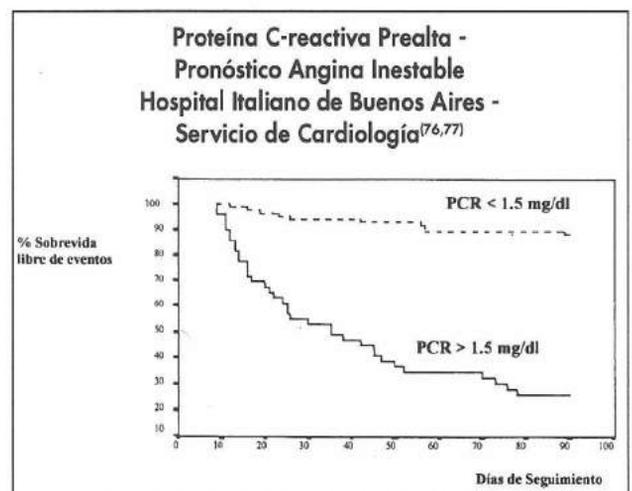


Figura 6.

Variable	HR (IC 95%)	p
PCR Preatla > 1.5 mg/dl	3,1 (2,0-4,7)	0,0001
Edad > 70 años	0,9 (0,6-1,4)	ns
↓ST en ECG	0,8 (0,6-1,3)	ns
Isquemia Silente	1,6 (1,1-2,4)	0,002
Alto Riesgo NHLBI	1,2 (0,8-1,8)	ns

los test evocadores de isquemia y los niveles de proteína C-reactiva prealta, observamos que los resultados de los tests evocadores no influyeron en la capacidad de discriminación del valor de proteína C-reactiva mayor a 1,5 mg/dl de dos poblaciones con diferente tasa de eventos a 90 días (Figura 7). Podemos concluir de nuestra experiencia que el hallazgo de niveles elevados de proteína C-reactiva es frecuente al momento del alta hospitalaria en pacientes con angina inestable pese al tratamiento médico intensivo y a la desaparición de los síntomas. Este hallazgo que se correspondería con inflamación persistente a nivel de la placa accidentada indica un alto grado de inestabilidad, y debería ser utilizado para estratificar el riesgo de eventos luego del alta hospitalaria (76,77).

Nuestra experiencia confirma la hipótesis de que los tests evocadores de isquemia que evalúan solamente el componente "estático" de la enfermedad coronaria (magnitud de la obstrucción fija, extensión de la enfermedad coronaria, reserva vasodilatadora coronaria), resultan insuficientes para efectuar una estratificación adecuada del riesgo de eventos en esta etapa evolutiva de la enfermedad (fase subaguda de la angina inestable). En este período la ocurrencia de eventos isquémicos recurrentes, primera causa de morbimortalidad del síndrome en la actualidad a nivel mundial, parece estar vinculada principalmente con la persistencia de inflamación a nivel de la placa aterosclerótica injuriada (6,8,10,24,25,39,49,51,52,72-75). Este fenómeno inflamatorio sostenido es el mecanismo responsable de la génesis a nivel local de un estado pro-trombótico que perpetúa el período de inestabilidad de los pacientes con síndromes coronarios agudos en esta fase.

Actualmente disponemos de indicadores confiables de este fenómeno "dinámico" a nivel de la placa accidentada, y su implementación en la práctica clínica cotidiana en forma rutinaria y asociada a

los tests evocadores ha crecido en forma progresiva en el transcurso de este último año, constituyendo posiblemente el enfoque más apropiado para estratificar el riesgo de los pacientes con angina inestable y para auxiliar en la toma de decisiones terapéuticas al médico de cabecera del paciente en este período de la enfermedad.

¿CONSTITUYE LA INFLAMACIÓN UN NUEVO MARCADOR DE RIESGO CORONARIO?

Habiendo revisado el rol de los marcadores inflamatorios en los síndromes coronarios inestables, resta un interrogante : ¿Cuál es el rol de los mismos en el desarrollo y progresión de la enfermedad aterosclerótica y en el desarrollo de la oclusión coronaria?

Procederemos a revisar la información existente. El subestudio del Physicians Health Study de Ridker y Hennekens publicado en el año 1997 constituye el estudio de mayor envergadura que evaluó el riesgo de presentar eventos cardiovasculares en una población de casi 15000 sujetos sanos seguidos durante un período de 10 años (79).

Este estudio evaluó en forma retrospectiva la evolución clínica de una cohorte de sujetos sanos de acuerdo a los niveles de proteína C-reactiva que presentaban en su visita de screening basal. Los autores observaron que subdividiendo los valores de proteína C-reactiva en cuartiles se podía estratificar en esta población sana el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares en el seguimiento a 10 años. El riesgo de desarrollar infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular observado, fue proporcional al nivel ba-

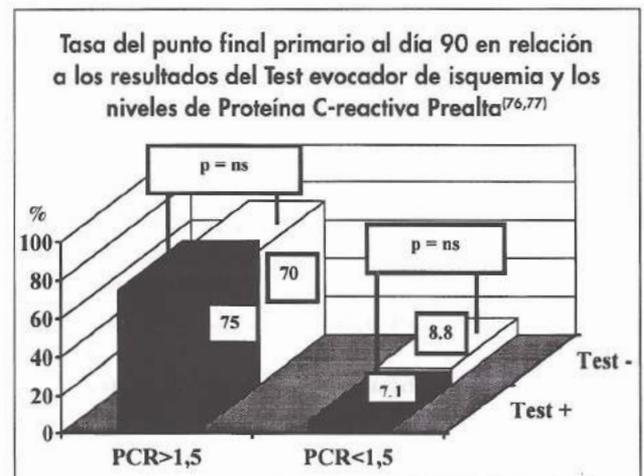


Figura 7.

sal de proteína C-reactiva, e incremental en forma directamente proporcional. Este hallazgo conservó su valor al ser ajustado a los niveles de colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos, lipoproteína A, activador tisular del plasminógeno, fibrinógeno u homocisteína. También fue independiente de los restantes factores de riesgo cardiovascular convencionales como la hipertensión arterial, el tabaquismo, la diabetes mellitus, y el índice de masa corporal. Por lo tanto podemos afirmar, que niveles elevados de un marcador de inflamación, como es la proteína C-reactiva, parecen vincularse estrechamente con el riesgo de desarrollar enfermedad aterosclerótica y de presentar eventos cardiovasculares. Debemos considerar entonces la existencia de factores de riesgo cardiovascular no convencionales, cuya investigación deberá ser tenida en cuenta en el futuro para estimar el riesgo cardiovascular en la población general ⁽⁷⁹⁾.

Cuando se analizó el riesgo de desarrollar infarto de miocardio en relación al nivel de proteína C-reactiva y al tratamiento recibido (aspirina o placebo), se observó una reducción del riesgo relativo para el desarrollo de infarto agudo de miocardio en el subgrupo de pacientes que recibió tratamiento con aspirina (Figura 8) ⁽⁷⁹⁾.

Los hallazgos del Physicians Health Study fueron confirmados en el ensayo que se ocupó de la cohorte poblacional sana de sexo femenino llevado a cabo por los mismos autores ^(80,81).

Un análisis retrospectivo del estudio CARE recientemente publicado, comparó en un diseño caso-control el riesgo de muerte y/o infarto agudo de miocardio en pacientes post-infarto agudo de miocardio de acuerdo a los niveles de proteína C-reactiva y el tratamiento recibido. Como se observa en la figura 9 los pacientes que recibieron tratamiento hipolipemiante con estatinas obtuvieron beneficio solamente en caso de presentar niveles elevados de proteína C-reactiva (>0,99 mg/dl). Este hallazgo fue independiente de los niveles de colesterol total, LDL, HDL y de triglicéridos.

Estos datos concuerdan con el incremento de riesgo de tipo aditivo observado en los pacientes del Physicians Health Study con niveles elevados de colesterol que se asocian a niveles elevados de proteína C-reactiva (Figura 10) ⁽⁸²⁾.

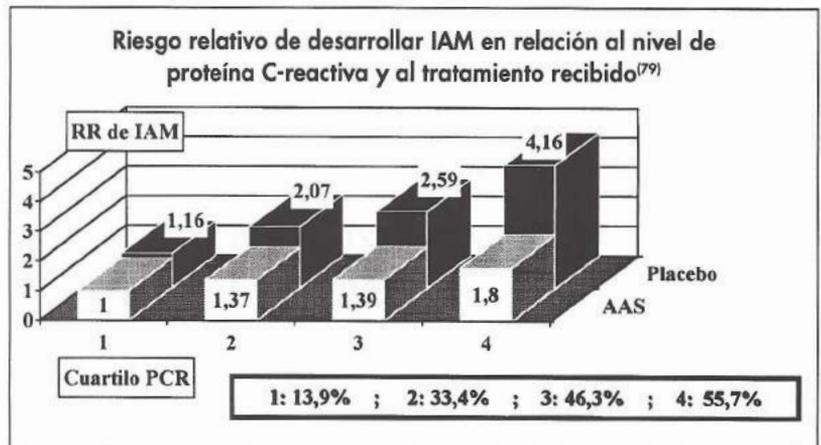


Figura 8.

Podemos concluir que la inflamación parece constituir un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria y de sufrir eventos cardiovasculares en pacientes de población general en forma independiente y aditiva a los factores de riesgo tradicionales, así como en una población post-infarto en prevención secundaria. De los resultados de estos estudios podemos inferir que dos enfoques terapéuticos podrían resultar de utilidad en el tratamiento de la inflamación de la placa aterosclerótica, la aspirina probada en el Physicians Health Study y las estatinas de efecto favorable en el estudio CARE.

En apoyo del rol de marcador de riesgo independiente debemos también citar la existencia de un metaanálisis del año 1997, que incluyó los estudios de Ridker, y subestudios del proyecto MONICA y del ensayo MRFIT, comprobando un marcado incremento del riesgo cardiovascular en los pacientes con valores elevados de proteína C-reactiva ⁽⁶¹⁾.

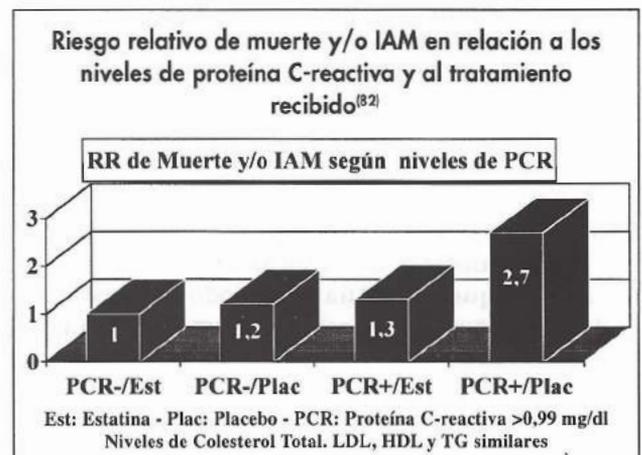


Figura 9.

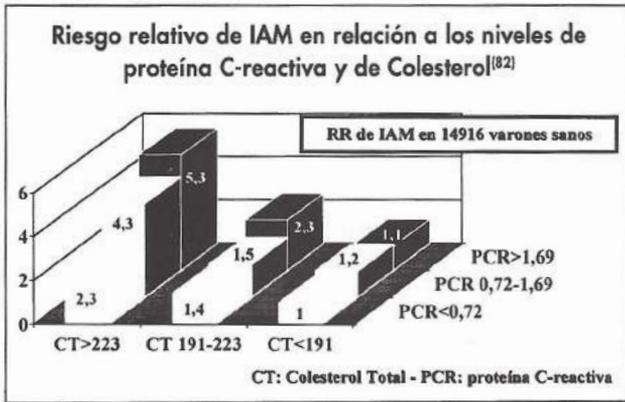


Figura 10.

RELACIÓN ENTRE INFLAMACIÓN Y EL DESARROLLO DE LA OCLUSIÓN CORONARIA

Podemos postular una hipótesis multifactorial para el desarrollo de la oclusión coronaria, tal como se observa en la Figura 11. La acumulación de lípidos modificados a nivel de la pared vascular (LDL oxidadas o modificadas por malondialdehído), como consecuencia de un incremento del stress de fricción en la pared vascular (shear stress), del incremento de la carga lipídica, o provocada por disfunción del endotelio da lugar a un incremento del número de células espumosas a nivel de la pared vascular.

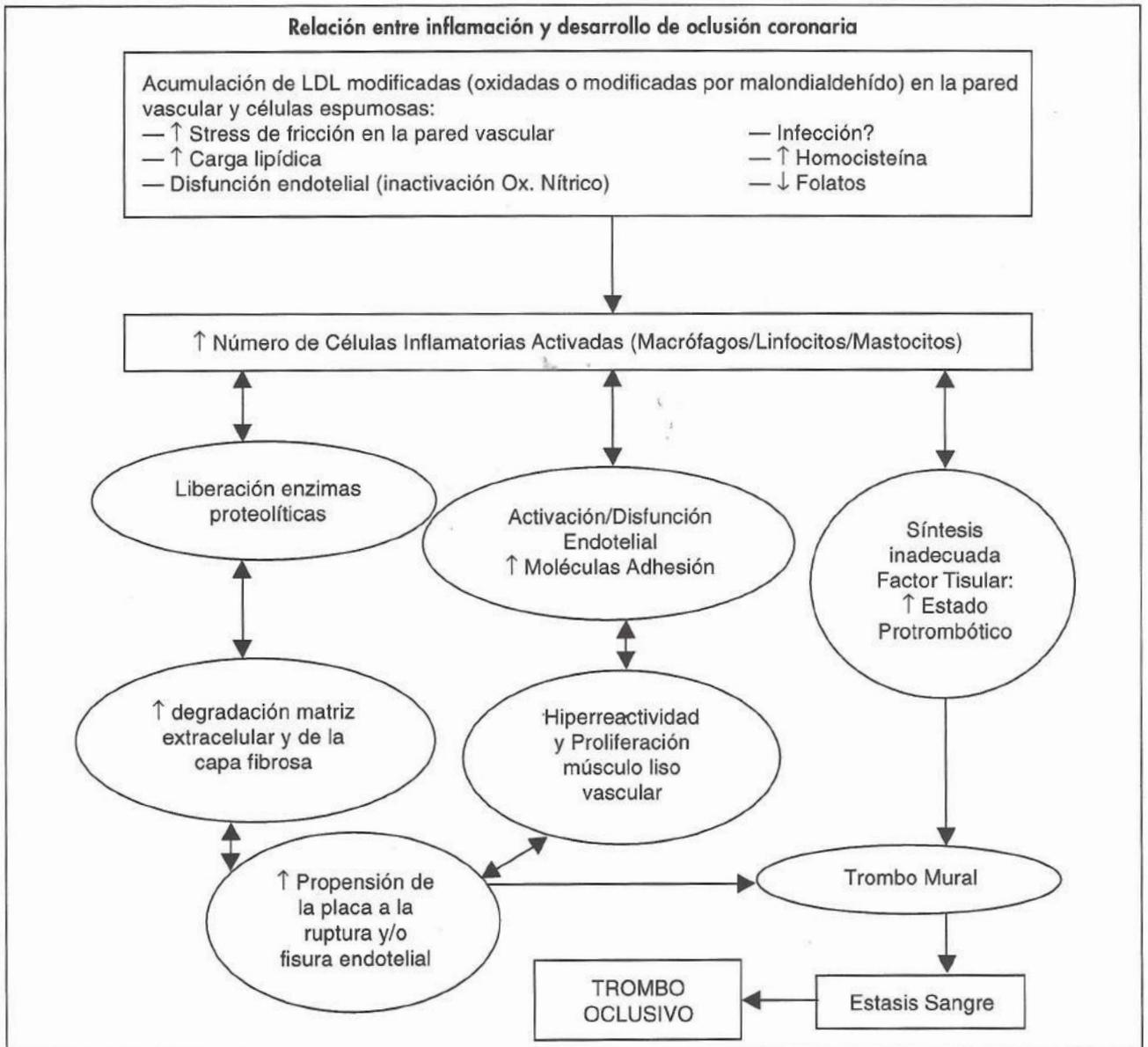


Figura 11.

Estas LDL modificadas producen variados efectos:

1- Activación de células inflamatorias en forma secundaria a la modificación funcional de los macrófagos (linfocitos, mastocitos, etc.)

2- Incremento de su concentración a nivel de las células espumosas por falta de un mecanismo de retroalimentación negativo en las mismas a estas variedades modificadas, lo que produce lesión de los macrófagos y liberación de enzimas proteolíticas responsables de la debilitación de la capa fibrosa y de la matriz extracelular de la placa aterosclerótica.

3- Síntesis inadecuada de factor tisular por las células espumosas afectadas, que genera un incremento del estado protrombótico del subendotelio.

4- Incremento de su concentración dentro del endotelio y modificación del equilibrio de óxido - reducción a ese nivel que provoca disfunción endotelial, y como consecuencia directa, reclutamiento celular de plaquetas activadas y de células inflamatorias activadas, así como disfunción vasomotora (cierre del círculo de agresión).

5- Por incremento de la degradación de la capa fibrosa y de la matriz extracelular, propensión de la placa a la ruptura, y por injuria directa sobre el endotelio propensión del mismo a la fisura.

A consecuencia de uno o de los múltiples mecanismos arriba enunciados, se produce la formación de un trombo mural, que puede organizarse con crecimiento de la placa o según la magnitud de los mecanismos de injuria provocar estasis sanguínea, mayor reclutamiento celular, activación de los mecanismos de la coagulación y de la inflamación en simultáneo sin contrarregulación generándose como consecuencia última la formación del trombo coronario oclusivo responsable del síndrome coronario agudo (35,38,39,40,42, 43,47,49,51-53,55,57,83-88).

REFERENCIAS

1. Encuesta Nacional de Unidades Coronarias. Rev Argent Cardiol 1991, suplemento 2: 7-40
2. Segunda Encuesta Nacional de Unidades Coronarias. Rev Argent Cardiol 1993, 61(suplemento 1): 7-48
3. Infarto agudo de miocardio en la Argentina. Tercera Encuesta Nacional de Unidades Coronarias Sociedad Argentina de Cardiología 1996. Rev Argent Cardiol 1998, 66: 63-72.
4. Thérout P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Circulation 1998, 97: 1195-206.
5. Patel DJ, Knight CJ, Holdright DR y col. Long term prognosis in unstable angina. The importance of early risk stratification using continuous ST segment monitoring. Eur Heart J 1998, 19: 240-9.

6. Lindahl B, Andren B, Ohlsson J y col. Noninvasive risk stratification in unstable coronary artery disease: exercise test and biochemical markers. Am J Cardiol 1997, 80: 40E-44E.
7. van Domburg RT, van Miltenburg AJ, van Zijl AJ y col. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. J Am Coll Cardiol 1998, 31: 1534-1539.
8. Mark DB, Shaw L, Harrell FE y col. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. N Engl J Med 1991, 325: 849-53.
9. Catherwood E, O'Rourke DJ. Critical pathway management of unstable angina. Prog Cardiovasc Dis 1994, 37: 121-48.
10. Maseri A., Rebuszi A.G., Cianflone D. Need for a composite risk stratification of patients with unstable coronary syndromes tailored to clinical practice (editorial). Circulation 1997, 96: 4141-2.
11. Armstrong PW, Fu Y, Chang WC y col. Acute coronary syndromes in the GUSTO IIB Trial: prognostic insights and impact of recurrent ischemia. Circulation 1998, 98: 1860-8.
12. Moliterno DJ, Sgarbossa EB, Armstrong PW y col. A major dichotomy in unstable angina outcome: ST depression versus T-wave inversion: GUSTO II results. Abstracts J Am Coll Cardiol 1996;27:182A.
13. Cohen M, Hawkins L, Greenberg S. Usefulness of ST-segment changes in ≥ 2 leads on the emergency room electrocardiogram in either unstable angina pectoris or non-Q-wave myocardial infarction in predicting outcome. Am J Cardiol 1991, 67: 1368-73.
14. Braunwald E. Unstable angina. A classification. Circulation 1989, 80: 410-4.
15. Braunwald E, Jones RH, Mark DB y col. Diagnosis and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. Circulation 1994, 90: 613-22.
16. van Miltenburg AJM, van Zijl AJ, Simoons ML y col. Incidence and follow up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. J Am Coll Cardiol 1995, 25: 1286-92.
17. Calvin JE, Klein LW, Vanden Berg BJ y col. Risk stratification in unstable angina. Prospective validation of the Braunwald classification. JAMA 1995, 273: 136-41.
18. Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Orijang P y col. Silent ischemia is a marker for early unfavorable outcomes in unstable angina. N Engl J Med 1986, 314: 1214-9.
19. Nademanee K., Intrarachot V., Singh P.N. y col. Characteristics and clinical significance of silent myocardial ischemia in unstable angina. Am J Cardiol 1986, 58: 26B-33B.
20. Von Arnim T, Gerbig HW, Krawietz W y col. Prognostic implications of transient predominantly silent ischemia in patients with unstable angina pectoris. Eur. Heart J. 1988, 9: 435-40.
21. Nademanee K, Intrarachot V, Josephson MA y col. Prognostic significance of silent myocardial ischemia in patients with unstable angina. J Am Coll Cardiol 1987, 10: 1-9.
22. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH y col. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG ancillary study. J Am Coll Cardiol 1997, 30: 133-40.
23. Patel DJ, Holdright DR, Knight CJ y col. Early continuous ST segment monitoring in unstable angina: prognostic value additional to the clinical characteristics and the admission electrocardiogram. Heart 1996, 75: 222-8.
24. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. Fragmin during instability in coronary artery disease (FRISC) study group. Lancet 1996, 347: 561-8.
25. Moss AJ, Goldstein RE, Hall WJ, y col. Detection and sig-

nificance of myocardial ischemia in stable patients after recovery from an acute coronary event. *JAMA* 1993, 269: 2379-85.

26. Newby LK, Christensen RH, Ohman EM y col. Value of serial troponin-T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. The GUSTO-II Investigators. *Circulation* 1998, 98: 1853-9.

27. Antman EM, Sacks DB, Rifai N y col. Time to positivity of a rapid bedside assay for cardiac specific troponin-T predicts prognosis in acute coronary syndromes: a Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998, 31: 326-30.

28. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC Study Group. *Circulation* 1996, 93: 1651-7.

29. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit long-term antithrombotic protection. Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 1997, 29: 43-8.

30. Ohman ME, Armstrong PW, Christensen RH. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med* 1996, 335: 1333-41.

31. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B y col. Cardiac specific Troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996, 335: 1342-9.

32. Galvani M, Ottani F, Ferrini D y col. Prognostic influence of elevated values of cardiac Troponin I in patients with unstable angina. *Circulation* 1997, 95: 2053-9.

33. Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management (editorial). *Circulation* 1998, 98: 2219-22.

34. Constantinides P. Plaque fissures in human coronary thrombosis. *J Atheroscler Res* 1966; 6: 1-17.

35. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death, and crescendo angina. *Br Heart J* 1985; 53: 363-73.

36. Davies MJ, Thomas AC. Thrombosis and acute coronary artery lesion in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984; 310: 1137-40.

37. Fuster V, Badimon L, Cohen M y col. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1988; 77: 1213-20.

38. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ y col. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-50.

39. Fishbein MC, Siegel RJ. How big are coronary atherosclerotic plaques that rupture? *Circulation* 1996, 94: 2662-6.

40. Kohchi K, Takebayashi S, Hiroki T y col. Significance of adventitial inflammation of the coronary artery in patients with unstable angina: results at autopsy. *Circulation* 1985; 71: 709-16.

41. Sato T, Takebayashi S, Kohchi K. Increased subendothelial infiltration of the coronary arteries with monocytes/macrophages in patients with unstable angina: histological data on 14 autopsied patients. *Atherosclerosis* 1987; 68: 191-7.

42. Moreno PR, Falk E, Palacios IF y col. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *Circulation* 1994; 90: 775-8.

43. Shah PK, Falk E, Badimon JJ y col. Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques: potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. *Circulation* 1995; 92: 1565-69.

44. Mazzone A, De Servi S, Ricevuti G y col. Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1993; 22: 358-63.

45. Kovanen PT, Kaartinen M, Paavonen T. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation* 1995, 92: 1084-8.

46. Constantinides P. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation* 1995, 92: 1083.

47. Kaartinen M, van der Wal AC, van der Loos CM y col. Mast cell infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *J Am Coll Cardiol* 1998, 32: 606-12.

48. Moreno PR, Bernardi VH, Lopez-Cuellar J y col. Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina. Implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. *Circulation* 1996, 94: 3090-7.

49. Toschi V, Gallo R, Lettino M y col. Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1997, 95: 594-9.

50. Van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM y col. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994, 89: 36-44.

51. Fuster V. Mechanisms of arterial thrombosis: foundation for therapy. *Am Heart J* 1998, 135: S361-6.

52. Crea F, Biasucci LM, Buffon A y col. Role of inflammation in the pathogenesis of unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997, 80(5A): 10E-16E

53. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995, 92: 657-71.

54. Kristensen SD, Ravn HB, Falk E. Insights into the pathophysiology of unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997, 80(5A): 5E-9E

55. Mehta JL, Saldeen TG, Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998, 31: 1217-25.

56. Entman ML, Ballantyne CM. Inflammation in acute coronary syndromes. *Circulation* 1993, 88: 800-3.

57. Holvoet P, Vanhaecke J, Janssens S y col. Oxidized LDL and malondialdehyde-modified LDL in patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease. *Circulation* 1998, 98: 1487-94.

58. Kushner I, Broder ML, Karp D. Control of the acute phase response. Serum C-reactive protein kinetics after acute myocardial infarction. *J Clin Invest* 1978, 61: 235-42.

59. de Beer FC, Hind CRK, Fox KM y col. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction. *Br Heart J* 1982, 47:239-43.

60. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65: 168-72.

61. Danesh J, Collins R, Appleby P y col. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin or leukocyte count with coronary heart disease. meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998, 279: 1477-82.

62. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR y col. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-24.

63. Hirschon Prado A, Tajer C, Charasky A y col. Alteraciones de los parámetros hemostáticos, reactantes de fase aguda y

troponina T en la angina inestable: prevalencia e implicancias clínicas. *Rev Argent Cardiol* 1997, 65: 21-38.

64. Becker RC, Cannon CP, Bovill EG y col. Prognostic value of plasma fibrinogen concentration in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction (TIMI IIIB Trial). *Am J Cardiol* 1996, 78: 142-7.

65. Liuzzo G, Fantauzzi G, Ginnetti F y col. Increase of interleukin-1Ra and interleukin-6 levels during the first two days of hospitalization is associated with raised risk of in-hospital coronary events in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* (abstract) 1998, 31: 450A.

66. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G y col. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996, 94: 874-7.

67. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM y col. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997, 349: 462-6.

68. Bugiardini R, Borghi A, Pozzati A y col. Relation of the severity of symptoms to transient myocardial ischemia and prognosis in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1995, 25: 597-604.

69. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? is it reversible? *J Am Coll Cardiol* 1997, 30: 325-33.

70. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis* 1997, 39: 287-324.

71. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A y col. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997, 96: 4204-10.

72. Morrow DA, Rifai N, Antman EM y col. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with Troponin-T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy thrombolysis in myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998, 31: 1460-5.

73. Liuzzo G, Biasucci LM, Buffon A y col. Elevated C-reactive protein at discharge and at 3 months after waning of symptoms in unstable angina is associated with recurrence of instability during 12 months follow up. *J Am Coll Cardiol* 1995, 25: 250A.

74. Summaria F, Liuzzo G, Petrone E y col. Increased levels of C-reactive protein and serum amiloid A protein are related to a raised risk of new coronary events within one year in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1994, 23: 270A.

75. Montalescot G, Philippe F, Ankri A y col. Early increase of von Willebrand factor predicts adverse outcome in unstable coronary artery disease. Beneficial effects of enoxaparin. *Circulation* 1998, 98: 294-9.

76. Ferreirós E, Boissonnet C, García Merletti P y col. Elevated C-reactive protein at discharge is a strong independent predictor of 30-day outcome in unstable angina. *Eur Heart J* 1998, 19: 138A.

77. Ferreirós E, Boissonnet C, García Merletti P y col. Elevated C-reactive Protein at discharge is a strong independent predictor of 90 day outcome in unstable angina. *Circulation* (abstract) 1998, 98 suppl.1: 493.

78. Oltrona L, Ardissino D, Merlini P y col. C-reactive protein elevation and early outcome in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997, 80: 1002-6.

79. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ y col. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997, 336: 973-9.

80. Ridker PM, Buring JE, Shih J y col. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998, 98: 731-3.

81. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ y col. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998, 97: 425-8.

82. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA y col. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events. *Circulation* 1998, 98: 839-44.

83. Ahmed WH, Bittl JA, Braunwald E. Relation between clinical presentation and angiographic findings in unstable angina pectoris, and comparison with that in stable angina. *Am J Cardiol* 1993, 72: 544-50.

84. Liuzzo G, Biasucci LM, Rebuffi AG y col. Plasma protein acute-phase response in unstable angina is not induced by ischemic injury. *Circulation* 1996, 94: 2373-80.

85. Summaria F, Monaco C, Niccoli G y col. Anti-oxidized-LDL antibodies as a possible cause of inflammation in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* (abstract) 1998, 31: 450A.

86. Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and reestenosis. An assessment of the evidence and need for future research. *Circulation* 1997, 96: 4095-103.



**HOSPITAL
ITALIANO**

SOCIETÀ ITALIANA
DE BENEFICENZA EN BUENOS AIRES



UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

Centro de Estudios Avanzados (CEA)

Ciclo de Conferencias: La Evolución y las Ciencias

26 de octubre Evolución y Ciencias
Prof. Gregorio Weinberg

9 de noviembre Evolución y Antropología
Dr. Francisco Carnese

2 de noviembre Evolución y Biología
Dr. Hernán Dopazo

16 de noviembre Evolución y Epistemología
Dr. Gregorio Klimovsky

Horario de las Conferencias: 19:30 a 21 hs., en el salón del Consejo, Gascón 450 - 2º Piso.

Entrada libre y gratuita

Informes e inscripción: Departamento de Docencia e Investigación. Gascón 450 - 2º Piso

Horario de inscripción: 8:30 a 13 y 14 a 16 hs.

Tel. 4959-0348 - e-mail: cursoddi@hitalba.edu.ar

Adhesión

 **DePuy**

a Johnson & Johnson company

Uriburu 663

(1027) Buenos Aires - Argentina

Tel.: +54 (11) 4953-0051

Fax: +54 (11) 4953-0025



Y SU COMPLETA LINEA DE PRODUCTOS



KING SYSTEMS
CORPORATION

BIRD®
Life Desing

MAXXIM
MEDICAL

SE COMPLACEN EN COLABORAR CON LA REVISTA DEL HOSPITAL ITALIANO

Lartigau 1152 • (1875) Wilde • Tel.: 4217-1223 • Fax: 4217-1226 • Buenos Aires • Argentina

Optica - Ortopedia

Da Vinci

DE RICARDO JORGE HIPOLITO

GASCÓN 525 - (1181) CAPITAL FEDERAL

TEL/FAX: 864-6809

Alejandro Rolón, José San Román*,
Matías Costa Paz**, Luis Aponte Tinco***

HISTORIA CLÍNICA

Presentamos un paciente de 64 años, varón, que sufre un traumatismo de rodilla derecha al bajar de un colectivo. La lesión se produce tras un movimiento de rotación interna forzada con el pie de apoyo fijo. Inmediatamente comienza con dolor e impotencia funcional y acude a un centro asistencial de la zona. El médico de guardia realiza el examen semiológico y solicita radiografías (RX) de la rodilla de frente y perfil, que son normales. Le explica al paciente la posibilidad de una lesión meniscal o ligamentaria. Le indica hielo, antiinflamatorios no esteroideos y reposo con elevación de la

pierna y lo cita 5 días después para su re-evaluación.

A los dos días el paciente presenta menor dolor y comienza la deambulacion que es muy dificultosa, especialmente al apoyo. Se reagudiza el dolor y la impotencia, por lo que acude a nuestro hospital. El médico de guardia, luego del examen semiológico, le indica nuevas RX, las cuales nuevamente no muestran alteraciones. Al examen físico llama la atención un área dolorosa, en la interlínea externa.

Se decide realizar una Resonancia Magnética (RM) a fin de una mejor valoración de las estructuras intraarticulares.



Figuras 1 y 2: Rx de rodilla frente y perfil: Las 2 incidencias radiográficas no muestran signos directos o indirectos de compromiso de la superficie cortical; el estudio es normal.

* Servicio de Diagnóstico por Imágenes
** Servicio de Ortopedia y Traumatología
Hospital Italiano de Buenos Aires



Figura 3: RM de rodilla perfil: secuencia Densidad Protónica que muestra claramente el trazo de fractura en platillo tibial que alcanza la superficie articular y se asocia a discreto hundimiento del fragmento.

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

RX de rodilla frente y perfil: normal (figuras 1 y 2)
RM de rodilla: Imagen hipointensa (oscura), de trayecto oblicuo en el platillo tibial externo, con depresión de la superficie articular y edema en la médula ósea vecina (figuras 3 y 4).

DIAGNÓSTICO

Fractura oculta del platillo tibial externo.

DISCUSIÓN

Las fracturas ocultas (que son todas aquellas que no alcanzan a ser observadas en radiografías simples), aparecen con cierta frecuencia en la guardia y en no pocas oportunidades pasan desapercibidas.

Hay diversos subtipos, según el sector afectado (platillos tibiales, cóndilos, peroné o rótula) y según el grado de compromiso de la superficie articular (subcondral, subcortical, con hundimiento, etc.). Cada uno de estos subtipos está determinado por el mecanismo de lesión y la intensidad del traumatismo.

En todos los casos las *radiografías convencionales (RX)* no muestran alteraciones, o los cambios son sutiles y sólo se observan retrospectivamente. De manera rutinaria se utiliza el frente y el perfil. Otras incidencias radiográficas que podrían ser útiles tales como la proyección intercondilea y la axial de rótula son difíciles de realizar debido al dolor y la impotencia funcional.

Cuando se sospechan estas fracturas ocultas, la RM es el método de elección. Es altamente sensible, aún con escaso o nulo desplazamiento de los fragmen-

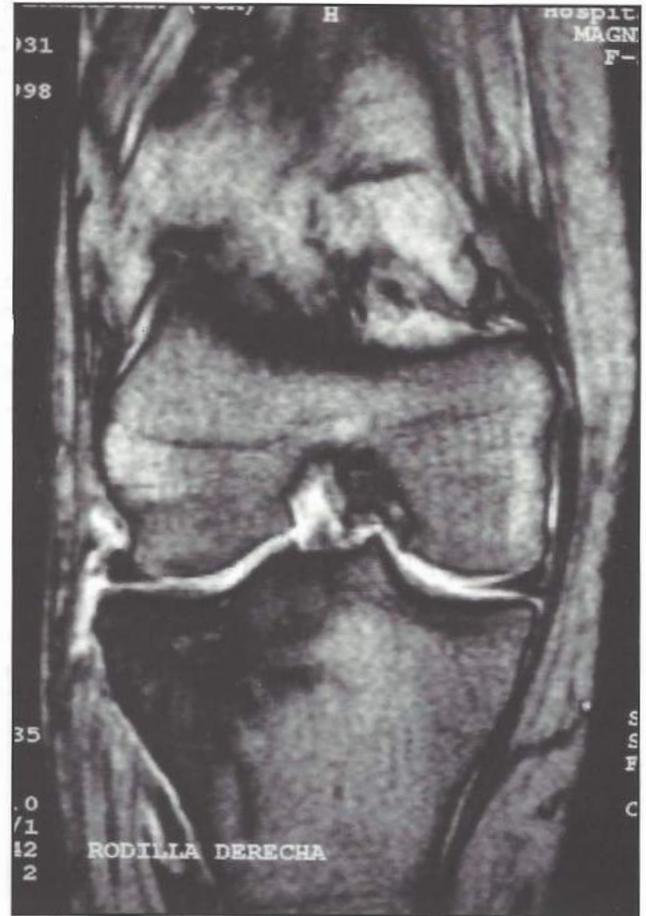


Figura 4: RM de rodilla frente: Con técnica 2D se visualiza también el trazo de fractura así como el edema que lo rodea. La posibilidad de demostrar el edema permite diagnosticar lesiones que no alcanzan la superficie cortical.

tos. La utilización de técnicas especiales, en los planos de frente, perfil y transaxial, permiten demostrar el trazo de fractura bien definido así como el edema o hematoma de la médula ósea vecina al trazo. La posibilidad de identificar el edema también hace posible el diagnóstico de las lesiones que no alcanzan la superficie articular (microfracturas de trabéculas). Naturalmente, a través de la RM se evalúan además otras estructuras intra y extra articulares. A la lesión ósea pueden asociarse rupturas meniscales y/o ligamentarias; de ellas la ruptura del ligamento cruzado anterior (LCA) es la lesión mas frecuente.

Si bien en la fase aguda el examen semiológico es dificultoso debido al dolor, la hidro o hemartosis y la contractura muscular, el pensar en esta entidad permite un diagnóstico temprano y de esa manera una terapéutica acertada, evitando así posibles complicaciones.

En la etapa aguda la perpetuación del dolor y la impotencia funcional representan complicaciones de las fracturas ocultas no diagnosticadas mientras que en la etapa crónica la consolidación defectuosa provoca incongruencia articular y/o compromiso del cartílago articular favoreciendo así la evolución acelerada de fenómenos degenerativos artrósicos.

Si bien, ante una rodilla aguda no se emplea de manera rutinaria la RM, puede estar indicada en aquellos casos con clínica dudosa, RX negativas y donde la evolución sugiere una lesión subyacente.

BIBLIOGRAFÍA

Barrow BA, Fajman WA, Parker LM y col. Tibial plateau fractures: evaluation with MR imaging. *Radiographics* 1994; 14: 553-559.

Brossmann J, Biederer J, Heller M. MR imaging of musculoskeletal trauma to the pelvis and the lower limb. *Eur Radiol* 1999; 9: 183-191.

Capps GW, Hayes CW. Easily missed injuries around the knee. *Radiographics* 1994; 14: 1191-1210.

Costa Paz M, Múscolo DL, Aponte L y col. Posibles lesiones osteocondrales asociadas con lesión del Ligamento Cruzado Anterior: evolución con Resonancia Magnética a los 34 meses. *Rev Asoc Arg Ortop Traumat* 1999; 64: 14-18.

Delzell PB, Schils J, Recht M. Subtle fractures about the knee: innocuous -appearing yet indicative of significant internal derangement. *AJR* 1996; 167: 699-703.

Mink JH, Deutsch AL. Occult cartilage and bone injuries of the knee: detection, classification and assessment with MR imaging. *Radiology* 1989; 170: 823-829.

Vellet AD, Marks PH, Fowler PJ y col. Occult posttraumatic osteochondral lesions of the knee: prevalence, classification and short-term sequelae evaluated with MR imaging. *Radiology* 1991; 178: 271-276.

Yao L., Lee J. Occult intraosseous fracture. Detection with MR imaging. *Radiology* 1988; 167: 749-51.

El Departamento de Docencia e Investigación Informa Cursos Octubre/Noviembre 1999

CURSO DE INTRODUCCIÓN A LA INFORMÁTICA MÉDICA

Organiza: Departamento de Docencia e Investigación
Desde el 29/06/99 al 29/10/99

Inscripción: Departamento de Docencia e Investigación

PATOLOGÍA MAMARIA CLÍNICA

Organiza: Diagnóstico por Imágenes
Desde el 18/10/99 al 20/10/99

Inscripción: Departamento de Docencia e Investigación

PRIMERAS JORNADAS DE MEDICINA DE EMERGENCIA DEL HOSPITAL ITALIANO

Organiza: Central de Emergencias
Desde el 21/10/99 al 22/10/99

Inscripción: Departamento de Docencia e Investigación

NUDOS Y SUTURAS POR VÍA LAPAROSCÓPICA

Organiza: Cirugía Hepato-bilio Pancreática
Desde el 21/10/99 al 22/10/99

Inscripción: Departamento de Docencia e Investigación

XII JORNADAS REGIONALES DE RESIDENTES DE CIRUGÍA GENERAL

Organiza: Cirugía General
Desde el 4/11/99 al 6/11/99

Inscripción: Departamento de Docencia e Investigación

CURSO "DR. ALEJANDRO RIVAROLA" - CIRUGÍA DE LAS MALFORMACIONES ANORRECTALES

Organiza: Cirugía Pediátrica
Desde el 7/11/99 al 8/11/99

Inscripción: Departamento de Docencia e Investigación

CURSO DE MEDICINA DEL DEPORTE

Organiza: Ortopedia y Traumatología
Desde el 10/11/99 al 10/11/99

Inscripción: Departamento de Docencia e Investigación

BÁSICO DE ARANCELAMIENTO Y FACTURACIÓN

Organiza: FEIAS
Desde el 15/11/99 al 20/11/99

Inscripción: Departamento de Docencia e Investigación

COLECISTECTOMÍA ACUSCÓPICA

Organiza: Cirugía Hepato-bilio Pancreática
Desde el 18/11/99 al 19/11/99

Inscripción: Departamento de Docencia e Investigación

IV CURSO MIAT (MANEJO INICIAL DEL ANIMAL TRAUMATIZADO)

Organiza: Cirugía Pediátrica
Desde el 25/11/99 al 26/11/99

Inscripción: Departamento de Docencia e Investigación

Informes: Secretaría del Departamento de Docencia e Investigación

Gascón 450 - 2do Piso, Cap. Fed. (1181)

Tel.: 4959-0200 (interno 8477) 4959-0348 Fax: 4959-0349

Lunes a Viernes de 8:30 a 13:00 y 14:00 a 16:00 hs.

E-mail: webmaster@hitalba.edu.ar <http://www.hitalba.edu.ar>

Arturo Hirschel y Cía. s.r.l.

Droguería Química y Científica

Productos químicos en general

Drogas Analíticas para análisis
e investigación

Artículos de vidrio para laboratorio

Papel de filtro

Proveedores del Estado desde 1950

Importadores

**Pte. José E. Uriburu 56
(1027) Cap. Fed.
Tel.: 4953-2768
Tel/Fax: 4953-8114**

BIOMEDICA DEL PLATA S.R.L.

**DISPOSITIVOS DE
CONSUMO MEDICO**

**ALEJANDRO KORN 4464
(1407) Buenos Aires**

Ventas:

Tel.: 4420-9010

Telefax: 4521-1999



**IGALTEX, S.R.L.
GRUPO INDAS**

FABRICA DE MATERIAL
TEXTIL PARA CURACION

**“UNA SANA
INVERSION”**



INDAS

Lider frente a la
Incontinencia

*Gasa tubular - Gasa rectilínea - Compresa detectable Rx - Apósitos - Vendas -
Campos quirúrgicos - Compresa dobladillada cirugía y curación*

Distintas presentaciones: envases hospitalarios, ensobrados estériles

NUEVA línea para farmacia: NOVAGASA

Gasas estériles - Apósitos quirúrgicos y post-parto - Frascos estériles

“IGALTEX CUMPLE”

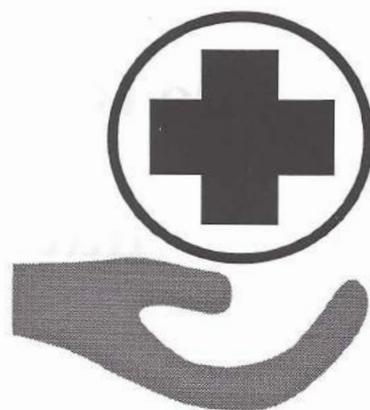
Legalmente permitida por Ley 21.885 de farmacopea - Industria argentina - Fabricación bajo normas I.R.A.M. 7782/7781
Establecimiento habilitado por la A.N.M.A.T. disposición N° 0215/98 - Primera sala blanca para gasa en Argentina

**NUEVA LÍNEA DE INCONTINENCIA:
INCONTINENCE PACK (pañales de adultos)
SABANINDAS (zaleas descartables)
INDASEC (incontinencia leve)**

Acompaña esta nueva edición de la Revista NEXO

15
años

de existencia
de beneficios
de garantía



MUTUAL DE SANIDAD

15 años al servicio de sus asociados

Tte. Gral. Perón 4288 – Capital Federal
Tel.: 4958-4141/3631/3622 (líneas rotativas)

Centro de copiado
Diseño gráfico
Gigantografías (1.27 m)
Montados en board
Volantes
Impresiones en general
Anillados
Espiralados
Recetarios
Posters
Diapositivas
Duplicaciones



GASCON 386
(1181) CAPITAL FEDERAL
TEL/FAX: 4983-9996

De tripanosomas y defensas: estrategias que la naturaleza nos enseña

*Dr. Pablo Argibay**

En América, al sur del Río Bravo, la enfermedad de Chagas es un verdadero flagelo. En esta nota probablemente no se encuentren ideas orientadoras para terminar con este mal, desgraciadamente en parasitología existe un abismo en lo que los americanos del norte llaman "from the bench to the bedside". Como en muchas otras áreas entre los micro-motivos y las macroconductas, las de la naturaleza y las epidemiológicas, existe un camino que no siempre es necesario andar. Tal vez deberíamos empezar por el fin y adecuar las medidas sanitarias para terminar con el mal.

El estudio del tripanosoma *Cruzi*, nos está enseñando aspectos desconocidos de la biología en general y de estas enseñanzas pueden surgir estrategias biotecnológicas en el futuro, además de una reflexión más importante sobre los fenómenos biológicos.

El tripanosoma, en su ciclo vital, pasa por distintos estadios morfológicos, en distintos tejidos. La forma infectiva en mamíferos es el tripomastigote metacíclico, forma diferenciada del epimastigote que se encuentra en el intestino de la vinchuca. Luego de la invasión, el tripomastigote se diferencia en el amastigote, se replica intracelularmente y nuevamente se diferencia en un tripomastigote infectivo circulante. La pregunta que nos interesa es:

¿PORQUÉ EXPONIENDO ANTÍGENOS DIVERSOS EL TRIPOMASTIGOTE NO ES INMEDIATAMENTE DESTRUIDO?

El tripomastigote expresa en superficie epitopes galactosídicos que son reconocidos en forma cruzada por anticuerpos naturales fijadores de complemento y líticos. Sin embargo, es lo suficientemente

resistente a esta lisis como para sobrevivir un tiempo e invadir células. Hasta el momento se especula en por lo menos tres mecanismos de resistencia al complemento (Fig.), éstos son:

1- Trans-sialidación: El tripomastigote no sintetiza ácido siálico, sin embargo posee una enzima sumamente original en la naturaleza. Esta enzima, la trans-sialidasa, es capaz de transferir ácido siálico desde fuentes donantes del huésped hasta moléculasceptoras en la superficie del parásito. El ácido siálico es un factor de virulencia debido a su capacidad de aumentar la eficiencia de clivaje de los factores I y H hacia la C3 convertasa, necesaria en la cascada del complemento. Por otra parte la acción de sialidasa sobre diferentes poblaciones celulares del sistema inmune podría de alguna manera alterar el reconocimiento que estas células tienen hacia diferentes antígenos y bloquearlas. En un interesante estudio desarrollado entre la Unidad de Medicina Experimental del Hospital Italiano y el Instituto de Investigaciones Biotecnológicas (IIBT) hemos observado in-vivo que la inyección intravenosa e intraperitoneal de grandes cantidades de trans-sialidasa de *T. Cruzi* es capaz de inducir apoptosis en células mononucleares del bazo, timo y ganglios linfáticos. Quizás esto no debería extrañar teniendo en cuenta el importante rol que cumple el ácido siálico en la maduración de la respuesta inmune linfocitaria. Como con la emergencia de otras propiedades nacidas por la interacción en sistemas complejos, tal vez estemos en presencia de un accidente evolutivo en el cual hoy le tocó la suerte al tripanosoma.

Por otra parte, no es muy clara la "función" que puedan cumplir las receptoras de ácido siálico en la superficie del tripomastigote. Teniendo en cuenta el papel inmunosupresor de algunas mucinas (MUC) tumorales, desde hace un tiempo nos estamos planteando que la presencia de mucinas receptoras de siálico, abundantemente distribuidas en

* Unidad de Medicina Experimental
Hospital Italiano de Buenos Aires

la superficie del tripanosoma, podrían tener una función inmuno moduladora. En este sentido estamos trabajando con una familia de genes de mucinas clonados en el IIBT transfiriendo los genes a diversos tejidos y evaluando la respuesta inmune en diferentes ambientes.

2- Eliminación de proteínas de membrana:

Aparentemente existiría un mecanismo dependiente de fosfolipasa, por el cual el parásito se desembaraza de proteínas de su membrana, estén estas unidas o no a efectores de la respuesta inmune.

Esto tendría dos consecuencias, por un lado el permanente bombardeo antigénico del parásito al sistema inmune generaría una respuesta policlonal inmadura y distractoria. Por el otro, si moléculas como C3 del complemento u opsoninas diversas se depositan en la superficie del tripomastigote, serían removidas rápidamente del mismo.

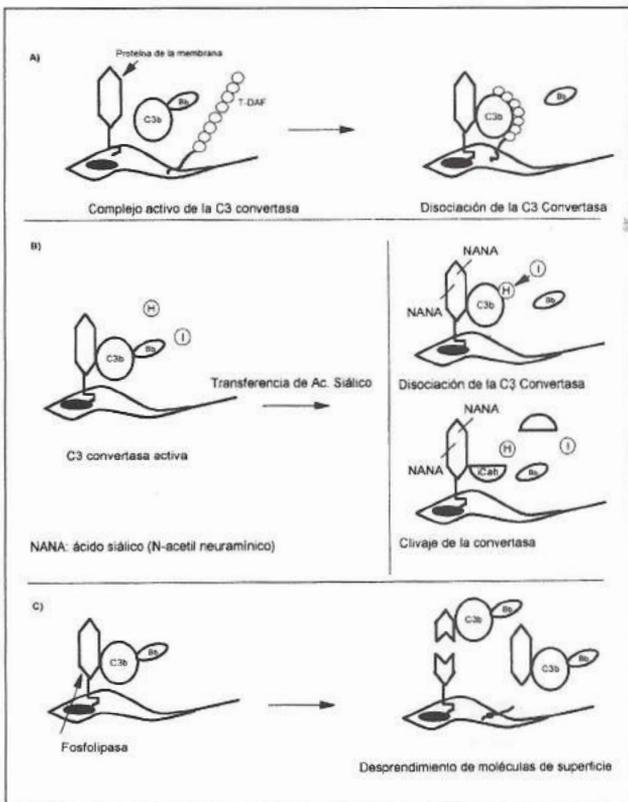


Figura: Tres mecanismos de escape de lisis del complemento "utilizados" por *T. Cruzi*.

- A) Degradación o inactivación de la C3 convertasa a través de moléculas reguladoras (T-DAF, CRP).
 B) Sialidación de la superficie que aumenta la eficacia reguladora de los factores H e I.
 C) Clivaje de los complejos activados a través de proteasas o fosfolipasas

3- Inhibidores específicos del complemento:

Se han encontrado al menos tres proteínas de tripomastigote con actividad regulatoria del complemento. El gp160 y T-DHF inhiben la formación y aceleran la degradación de las vías alternativas y clásica del complemento. Esta acción sería similar a la de las proteínas humanas reguladoras del complemento del tipo DAF (decay accelerating factor), uniéndose a C3b y C4b e inhibiendo la C3 convertasa. Además, existen proteínas de menor peso molecular (~60 kDa) que inhiben la vía alternativa.

Paralelamente en la Universidad de Pittsburgh, K. Norris ha clonado una proteína CRP-10 (complement regulatory protein) con homología funcional aunque no estructural con los inhibidores humanos del complemento.

En recientes experimentos, transfectando con este gen a epimastigotes sensibles al complemento se los ha tornado resistentes. En colaboración con el IIBT estamos intentando "levantar" por PCR los genes de CRP de una biblioteca de ADN de cruzi, con el objetivo de investigar la restricción de especie de estas proteínas a diversos sistemas del complemento en eucariontes.

Como suele ocurrir las formas en que el azar y la necesidad, la estructura y la función se combinan en la naturaleza, no siguen una vía única y menos lineal, encontrándose a menudo desde nuestra visión antropocéntrica superposiciones, redundancia, y aun supuestas contradicciones. Sin embargo, en este siglo que al terminar se caracteriza por lo aplicable y por lo tanto rentable, nuevamente el estudio de la naturaleza por el simple placer de conocer nos da una lección de filosofía y quizás con suerte, una aplicación rentable, aunque las más de las veces se nos niega por apurados.

BIBLIOGRAFÍA SUGERIDA

- Burleigh BA, Andrews NW. The mechanisms of trypanosoma cruzi invasion of mammalian cells. *Annu Rev Microbiol* 1995; 49:175-200.
- Tomlinson S, Raper J. Natural human immunity to trypanosomas. *Parasitol Today* 1998; 14: 354-359.
- Pilatte Y, Bignon J, Lambre CR. Sialic acids as important molecules in the regulation of the immune system: pathophysiological implications of sialises in immunity. *Glycobiology* 1993; 3: 201-218.
- Gimmi CD, Morrison BW, Mainprice BA y col. Breast cancer-associated antigen, DF3/MUC1, induces apoptosis of activated human T cells. *Nat Med* 1996; 2:1367-1370.
- Leguizamón M, Argibay P, Nocetti E y col. The trans-sialidase from *T. Cruzi* induces. *Infect Immun* (en revisión 1999).



BIOXEL S.A.

Argentina

ALTA TECNOLOGIA MEDICA

REPRESENTANTE EXCLUSIVO

T.C.I. HEART MATE

TERUMO-SARNS

ARRAY-ACTALYKE

Bioxel Argentina S.A. Av. Independencia 3919 C.P. C1226AAE Cap. Federal

Tel. 4957-6006/4957/0673 - Fax: 4931-6847

Bioxel Uruguay S.A. Luis A. de Herrera 3168 - Tel. 487 1220

Bioxel Paraguay S.A. Av. Mariscal López 5902

STORZ

KARL STORZ - ENDOSCOPIA

KARL STORZ ENDOSCOPIA ARGENTINA S.A.

Av. Pueyrredón 1443 P. 11° (1118) Cap. Fed.

Tel.: (54-1) 4823-2700 Fax: (54-1) 4823-7110



ALMACEN DE MADERA

de Victor Szraibmn

AGLOMERADOS - TERCADOS - CHAPADUR

TELGOPOR - REVESTIMIENTOS - TECHOS

LISTONES - MOLDURAS - ZOCALOS - COLAS

CORTES A MEDIDA

URIARTE 1263 - (1414) Bs. As.
Tel/Fax: 4772-9496 / 4775-1225

ALME GLASS S.R.L.

Fábrica de jeringas hipodérmicas

y tubos de vidrio en todas las medidas

González Castillo 370

(B1704GBH) Ramos Mejía - Pcia. Bs. As.

Telefax: 656-0653 - Tel.: 656-9877

Prevención de lesiones en pediatría

Arnaldo H. Rutty*, José M. Ceriani Cernadas*, Omar Alvarez Bayón*

RESUMEN

En este artículo se propone cambiar el nombre de accidentes por el de lesiones, palabra que no excluye la idea de evento previsible y se puede incluir dentro de la epidemiología donde pueden separarse causas, ambiente que rodea al hecho y las características del huésped. Se define la causa genérica de la lesión y se estudia parcialmente al huésped y el medio que lo circunda.

Se define la causa de la lesión como una fuerte transferencia de energía brusca e importante del vector al huésped, que no es soportable por el sujeto que la recibe sin sufrir lesiones en su masa. Se estudia al niño y se describe la exposición que genera cada nuevo periodo de su evolución psicomotriz. En cada nueva maduración pasa por un periodo de peligro (de lesiones) hasta afianzarse en la nueva habilidad y manejar la situación con solvencia.

Se propone que se modifique el medio familiar agregando la "cultura" de la prevención de lesiones para crear un medio que produzca "accidentes seguros" de manera que únicamente ocurran episodios sin lesiones y que sean solamente educativos.

Se exhorta a los pediatras a intensificar la educación de los padres aprovechando las consultas de los controles habituales.

Palabra clave: Lesiones traumáticas

SUMMARY

In this paper it is proposed to replace the expression accidents by that of injuries. The concept of injury, as opposed to accident, implies the idea of something predictable that can be included within the epidemiology, where we can separate causes, environment that surrounds the fact, and the characteristics of the hosts. The generic cause of the injury, the host-partially- and the environment are studied. The cause of the injury is defined as a strong transfer of energy, transfer that can not be resisted by the recipient without suffering damage in its mass. The child is studied, and the exposure to different risks generated by each new period of its evolution is described. In each new stage of maturity the child goes through vicinity to different hazards before this new stage is mastered. It is proposed to modify the family environment by adding the "culture" of the prevention of injuries, thus creating in the firsts years of the children life a surrounding that produces "safe accidents" so that only educational episodes without injuries occur. It is asked to the pediatricians to intensify the education of the parents taking advantage of the customary consultations to the physician.

Key word: Traumatic injuries.

Los accidentes son la principal causa de muerte en pediatría después del primer año de vida y aportan gran cantidad de niños con discapacidades temporarias o permanentes. Este artículo pretende alertar sobre este punto en el manejo habitual de los niños y adolescentes introduciendo costumbres de cuidado para su seguridad.

CONCEPTO DE ACCIDENTE

Se debe revisar el concepto de accidente. La palabra define a *accidente* como "suceso fortuito o suceso eventual del que resulta un daño" (enciclopedia Salvat página 17 tomo 1).

Eventual, "relativo a evento".

Evento, "suceso imprevisto o de realización incierta o contingente. Fortuito" (tomo 5 página 1341).

Fortuito, "que sucede en forma inopinada y casualmente (tomo 5 página 1441)".

Del mismo nombre surge, para nuestro caso erróneamente; que es un hecho imposible de prevenir; el término "accidente" da la idea de inevitable y debe ser cambiado por una palabra más acorde con la realidad pues casi todos los eventos pueden ser evitados.

ASIMILACIÓN DEL CONCEPTO DE LESIÓN TRAUMÁTICA O LESIONES (ACCIDENTES) AL CONCEPTO DE ENFERMEDAD INFECCIOSA

Siguiendo a Oski, De Angelis y col. asimilamos el concepto de lesión traumática al concepto de en-

* Departamento de Pediatría
Hospital Italiano de Buenos Aires

fermedad infecciosa y como tal, debemos manejarlos de otra manera.

Mirando al accidente desde este ángulo y prescindiendo del significado de su nombre, surgen varios principios claves diferentes y el más importante es que al ser asimilado a una enfermedad infecciosa se deben seguir los criterios epidemiológicos de las mismas y el hecho debe ser visto desde la óptica de la epidemiología.

Entonces se reconoce:

- a) una causa
- b) un sujeto huésped
- c) un ambiente propicio que lo rodea

A) CAUSA

La causa o el agente de la lesión (excepto los ahogamientos) en vez de ser un germen, es una transferencia de energía del vector al sujeto huésped de tal intensidad y cantidad que el huésped no puede asimilarla sin sufrir lesiones.

La lista de las diferentes formas de energía es larga pero podemos citar: energía eléctrica, química, energía radiante, energía mecánica, energía térmica. Estas dos últimas son las productoras de la mayor parte de los accidentes.

La energía es conducida por los mas diversos agentes (vectores) hasta interactuar con el huésped.

Puede ser un automóvil a velocidad, bicicleta en movimiento, animal en carrera, caída desde una altura, derrame de un líquido caliente o cáustico, caída, o choque sobre un elemento cortante o punzante, contacto con un conductor eléctrico, o con un objeto muy caliente, estallido de una substancia explosiva, exposición excesiva a una fuente de radiaciones térmicas, rayos x en forma indiscriminada, contacto excesivo con radioisótopos, ultravioletas (sol, camas solares manejadas deficientemente), química, contacto con álcalis (limpia-hornos), ácidos limpia inodoros, algunos destapa cañerías, y muchos más.

A veces es cuantificable. Por ejemplo: en las heridas por proyectiles de cualquier materia, balas, cascotes, piedras, etc., es posible calcular la cantidad de energía que interactúa con el huésped de acuerdo a una formula matemática $E=1/2 M.(V1-V2)$ siendo M= masa, V1 velocidad de ingreso al huésped, V2 velocidad de salida (que puede ser cero). Cuanto mayor es M y V1, mayor es la transferencia de energía y mayores son los daños.

Las lesiones por elementos cortantes o punzan-

tes hieren los tejidos de acuerdo a su masa y velocidad cuando se mueven y a la masa del niño, cuando el objeto está fijo.

En los traumatismos por desaceleración brusca, las fuerzas tensionales hacen que los órganos relativamente laxos, pesados y móviles se desplacen dentro del cuerpo con el impacto, se laceren, produciendo rupturas y hemorragias en sus choques con las zonas rígidas. Los ligamentos de fijación pueden producir tironeamientos. A su vez los elementos rígidos (costillas, etc.) pueden desplazarse y actuar como armas cortantes de los tejidos vecinos.

B) EL SUJETO HUÉSPED O NIÑO TRAUMATIZADO (ACCIDENTADO)

El niño, en la medida que sea menos consciente de los peligros que una acción le depara está más expuesto a un traumatismo. No puede ver signos de peligro cuando no ha experimentado o no puede comprender o recordar. Durante el primer año de vida, depende el cien por ciento de su custodio. Tiene una necesidad natural e imperiosa de conocer el medio que lo rodea.

Primero mantiene la cabeza erguida y amplia así su horizonte, luego da vueltas en un plano horizontal, se sienta y como consecuencia de ello apoyándose en sus manos y rodillas gatea alternando los desplazamientos con la posición de sentado, o tomado de algo, queda parado.

En pocos meses puede explorar su casa.

La única experiencia que hasta ese momento hizo, es caerse al suelo desde su altura y recibir un golpe habitualmente débil.

Poco tiempo después se para y camina solo pero presenta limitaciones propias de la normal falta de maduración.

Por ejemplo:

- Visión periférica deficiente en los primeros años.
- Dificultad para localizar la fuente de los sonidos.
- Dificultad para desechar información irrelevante.
- Deficiente sentido del gusto.
- Incapacidad parcial para recordar el pasado.
- Menor estabilidad por mayor peso relativo de la cabeza con respecto al cuerpo (del recién nacido vs. 1/3 en el adulto).

En este momento puede transportar un objeto metálico e introducirlo en un enchufe, tirar del asa de un recipiente con un líquido hirviendo, meter la mano en un líquido cáustico o tóxico, apoyar sus manos en la puerta del horno caliente y quemarse, tirar del mantel de una mesa llena de vajilla que se le caerá encima, apoyarse en una estufa y eventual-

mente derribarla, tratar de jugar con la plancha y quemarse, pues ve que su madre está con ella mucho tiempo y la desplaza de un lado a otro en la mesa de planchar, jugar con agujas, tijeras, cuchillos pues son brillantes y por eso los encuentra atractivos, y como a esta edad, todo lo explora con la boca: bolitas, botones, monedas, pilas redondas chatas, objetos pequeños, pastillas de colores (remedios) serán puestos en la boca y eventualmente tragados. O seguirá el cable de una lámpara u otro artefacto eléctrico y lo morderá con peligro de recibir una descarga eléctrica. También podrá subirse a una mesa arrimando una silla y luego caerse de la misma o pasar por los barrotes de protección y caerse de un balcón...

Por cada muerte hay 1714 admisiones en hospitales. En accidentes de tránsito de países desarrollados por cada muerte hay 10 internados y 100 lesionados.

Cuando crece y ya tiene conocimiento de todos estos riesgos las nuevas exploraciones lo ponen en contacto con nuevos posibles peligros.

Correr detrás de una pelota que se escapó a la calle mirando solamente la pelota y no el móvil que lo puede arrollar, cruzar o andar por la calle a pie, en triciclo o bicicleta, subirse a un árbol de ramas muy delgadas, en fin, manejar un automóvil a excesiva velocidad cuando es más grande.

Cada golpe o caída, forma parte del aprendizaje que comienza con un periodo titubeante (de mayor riesgo), hasta afianzarse en lo aprendido.

Según dice Deutchs M. "la libertad de explorar implica tropiezos y el medio de un niño pequeño debe permitir *tropiezos seguros*, que puedan servir de lecciones de prevención de accidentes importantes".

Un niño con maduración normal es un peatón inmaduro hasta los 12 años y por ello hay que protegerlo y ayudarlo hasta ese momento.

El desempeño del niño como peatón

Constituyen el 11% del total de accidentes que ocurren en la calle y la mayor parte pasan al cruzar la calzada.

Cruzar una calle implica tomar varias decisiones simultáneas y/o sucesivas. Elegir el lugar del cruce.

- a) Elegir el momento de iniciarlo.
- b) Calcular el tiempo que tardará en llegar a la acera opuesta (tiempo de exposición).
- c) Calcular el tiempo que la calle estará libre de móviles que puedan dañar, calculando velocidades,

distancias, posiciones y trayectorias de los mismos.

La elección del lugar puede ser apropiada o inapropiada. Un lugar inapropiado implica mayor riesgo, exige mayor destreza y/o mayor atención.

El momento de iniciar el cruce es de vital importancia y debe ser valorado de acuerdo al ancho de la calle, densidad y velocidad del tránsito.

Calcular el tiempo que tardará en llegar a la acera opuesta (tiempo de exposición al traumatismo) dependerá de la habilidad del peatón.

Ejemplo: una señora con un coche de bebé, tardará un tiempo diferente que caminando sola, y más si lleva de la mano a un niño de 5 años. Tendrá tiempos inapropiados con respecto a ella misma y deberá corregir el momento de iniciar el cruce de la calle, diferente en ambos casos pues tardará tiempos distintos.

Deberá calcular el tiempo que la calle esté libre de móviles y ello exige un cálculo complejo de apreciación de velocidades, distancias y trayectorias de los móviles aledaños.

Factores de riesgo

De la percepción del niño:

- Tiene dificultad de cambiar la visión de lejana a cercana y comprenderlo rápidamente .
- Antes de los 7 años tiene dificultad para dividir y cambiar la atención entre varios objetos, que en este caso son además móviles.
- Tiene dificultad para recordar la posición de los objetos.
- Tiene dificultad en la estimación de las distancias.
- Tiene dificultad hasta los 8 años en la estimación de las velocidades.
- No puede coordinar rápidamente lo que ve y lo que oye.
- Tiene dificultad para determinar de forma rápida y certera la derecha y la izquierda.
- No integra con la celeridad necesaria la información.

Del razonamiento del niño:

- No pueden procesar en forma automática y eficiente la información compleja de una situación de tránsito.
- Antes de los 8 años tienen dificultades para entender mensajes abstractos. como precaución, atención etc.
- Antes de los 10 años no puede transferir la educación teórica a su práctica diaria.

CONSEJOS PRACTICOS PARA LOS PADRES

EN EL AUTOMÓVIL

Use Ud. el cinturón de seguridad creando así la costumbre.

Sus hijos deben ir en el asiento trasero.

Los bebés van en la silleta especial y siguiendo las instrucciones de las mismas.

Los más grandes deberán viajar con cinturón de bandolera y cintura, pues los de cintura solo, pueden correrse hacia arriba y afectar órganos abdominales.

Cierre las puertas con las trabas especiales que no permiten abrirlas desde adentro .

EN EL ESTACIONAMIENTO

Vaya al lado de su hijo, no lo deje solo. Los niños no se ven por el espejo retrovisor.

No le permita jugar en lugares de estacionamiento .

EN LA CALLE

Se debe cruzar sistemáticamente por la senda peatonal para crear el hábito de hacerlo por allí y no por el medio de la cuadra.

Cruce la calle dándole la mano y enseñe que la espere en la esquina para tomarse de Ud. o la manija del coche de paseo del hermano menor.

No se debe dejar al niño jugando en la vereda y la calle sin control permanente.

EN SU CASA

No es conveniente tener plantas potencialmente tóxicas como el Filodendro, Potus, Ruibarbo, Floripón, Tártago, etc., al alcance de las manos de sus hijos.

Enseñe a sus hijas que cuando juegan a preparar comidas no ingieran sus preparaciones.

No deje solo a un niño pequeño en la bañera o la pileta inflable aunque tenga 15 cm. de agua.

Si puede, ponga en la bañera algún elemento antideslizante .

No deje sartenes con la manija hacia delante, pavas, ollas, termos para el mate con líquidos calientes en su interior al alcance de sus hijos pequeños.

No maneje líquidos calientes cerca del área de juego de sus niños.

No deje inflamables en lugares donde hay fuego aunque sea ocasionalmente.

Guarde absoluta y seguramente fuera del alcance de sus hijos las armas de fuego.

Deje pastillas, alfileres, agujas, tijeras, cuchillos, pilas redondas y objetos pequeños que se puedan tragar en lugares inalcanzables para los niños.

Guarde en lugares similares limpia hornos, limpia inodoros, destapa cañerías, limpia pisos, solventes, kerosene, insecticidas, etc.

Ponga detrás de una valla las estufas móviles y proteja el horno caliente de la cocina.

Instale un disyuntor de corriente en su instalación eléctrica.

Proteja los enchufes, cordones eléctricos (que el bebé explora con la boca) y artefactos eléctricos.

Corte la corriente al cambiar una bombilla de luz.

No deje solo a un niño de menos de 8 /9 años en el ascensor.

Si las puertas son de reja ponga a los más pequeños lejos de ellas.

Proteja las ventanas y balcones altos con un enrejado.

Guarde vallas en los extremos de las escaleras; además coloque pasamanos.

Pinte de blanco el primer y último escalón de la escalera del sótano.

Controle el vallado perimetral de la terraza.

Controle la limpieza periódica de su tanque de agua.

Cuando su hijo juega con la patineta, bicicleta o rollers debe usar el casco protector.

Tenga a mano y bien visible el número de teléfono donde llamar si el niño sufrió una lesión traumática.

Tenga a su lado, en lugar visible y cercano al teléfono, el número a llamar si ingirió una sustancia potencialmente tóxica.

Cambie su hábito de vida incluyendo la prevención de accidentes. Haga de su hogar un lugar seguro. Su hijo se lo agradecerá haciendo luego lo mismo por su nieto

Tiempo de respuesta:

- Los estímulos visuales y auditivos requieren más tiempo que a un adulto para producir una respuesta motora.
- Los comportamientos compulsivos, no razonados, se suprimen recién entre 5 y 7 años, por eso no es infrecuente verlos cruzando a la carrera hasta la mitad de la calle y volver bruscamente a la carrera a la acera de donde salió.

Un adulto procesa todo en paralelo y actúa en consecuencia. Un niño reacciona en serie, para tomar decisiones tarda más tiempo y la situación puede haber cambiado.

La incapacidad de un niño para manejarse en la calle es más acentuada entre los 5 y 9 años.

Los niños díscolos y los sobreprotegidos sufren más traumatismos.

El niño hace uso inadecuado de la calle pues a veces la considera como un área de juego.

El medio familiar y socio económico influye grandemente. Los barrios de menor poder adquisitivo generalmente están más expuestos por ser barrios más populosos o a los que llega menos la acción del estado municipal, por ser a veces barrios de reciente formación en lugares no apropiados y, a veces, erróneamente se los considera temporarios.

En definitiva, el niño debe ser reconocido como un *mal peatón* antes de los 12 años. Pues hasta esta edad no tiene desarrolladas todas sus capacidades y ni la *mejor educación vial puede modificarlo seriamente*.

La evolución es así:

- El menor de un año está inerte ante el peligro y los traumatismos ocurren principalmente en el hogar. Está totalmente a expensas de su cuidador.
- De 1 a 5 años: la exploración es permanente, tiene un esbozo de autocontrol y comienza la adquisición de experiencia. Nueva maduración, nueva exploración, nuevos riesgos.
- De 6 a 14 años: el espacio se amplía de el hogar a la calle. Movilidad con pocas limitaciones, más impulsividad que juicio, competitividad importante, exceso de confianza, mezcla ficción con realidad. Comienza a aplicar experiencia (prudencia). Mayor peligro en la calle hasta los 12 años. Tiene un rol cada vez más activo ante el riesgo.

C) QUE DEPENDEN DEL MEDIO AMBIENTE

En los primeros años, es el hogar donde el niño desarrolla su vida.

Un hogar más afectuoso, más organizado, más consciente de las seguridades que se deben tomar, tendrá menos episodios de accidentes. Pues en su armado seguramente se han tomado las prevenciones lógicas necesarias.

Si el hogar está pasando por una crisis de cualquier tipo, económica, afectiva, pérdida de alguno de sus miembros, mudanzas, etc., las prevenciones van a disminuir y los controles van a relajarse, posibilitando así los episodios de traumatismos.

Lo mismo podemos decir de las ciudades y los países.

Los ascensores de las casas de departamento se construyeron con rejas separadas de manera que no pueda pasar un zapato de adulto, pero los pies y la pierna de un niño pueden atravesarla con facilidad, al subir el ascensor el niño puede sacar el pie que es apretado contra el piso de arriba, sufriendo una lesión por aplastamiento que consiste en el aplastamiento del antepié, llamado "pie de ascensor". También puede hacer pasar objetos por las rejas que al trabarse pueden lastimarlo.

Luego aparece el contacto con guarderías y jardines de infantes, escuelas y colegios secundarios, organismos tecnificados que teóricamente conocen y practican mecanismos de prevención, pero es aquí donde se toma definitivamente el contacto sistemático con la calle, ampliando el tamaño del mundo del niño con todas sus implicancias.

Estudiando así el accidente y su consecuencia inmediata: el traumatismo, desaparece la imposibilidad de prevenir el accidente, y aparecen claramente todas las medidas de prevención.

Para ello se deben cambiar conscientemente las costumbres e introducir en los hábitos de vida, actitudes que tengan en cuenta los accidentes como se tiene en cuenta la prevención de enfermedades infecciosas, ya que es una enfermedad grave y prevalente con peligro de muerte.

Nadie bebe de una charca de aguas estancadas o servidas pero sí, circula en un automóvil con sus hijos sueltos, sentados en el asiento delantero o sujetados por su madre, cosa por demás incorrecta.

Lo que diferencia los hábitos de prevención en enfermedades (sobre todo infecciosas) es que el hábito se fue plasmando en la sociedad hace poco más de un siglo desde el descubrimiento de los gérmenes y el contacto con los tóxicos.

En muchos accidentes la transmisión de energía es llevada por agentes de creación relativamente reciente y la sociedad no tiene aun conciencia de ello. Por eso ocurren.

Un ejemplo extremo: un automóvil lanzado a 140 km. por hora en una carretera no adecuada para altas velocidades puede asimilar a una persona inmunosuprimida que se pone en contacto por algún tiempo sin ninguna prevención ni precaución y a sabiendas, con un enfermo de una dolencia contagiosa grave. Los dos tienen riesgo de contraer una enfermedad grave con importante peligro de muerte. Uno por una enfermedad infecciosa y el otro por transmisión masiva de energía, imposible de asimilar sin lesión física de importancia. (accidentes de tránsito en la calle por automóvil, moto, bicicleta: 25% de los accidentes).

Por lo tanto la lucha contra los traumatismos debe ser dirigida a:

- Conscientizar la existencia de los mismos.
- Incorporar la noción de: si le ocurre al prójimo y sabiendo que nosotros somos el prójimo de nuestro prójimo, a nosotros también nos puede ocurrir. Desterrar del pensamiento instintivo "a mi no me puede pasar."
- Conocimiento de los diferentes tipos de accidentes.
- Conocimiento explícito de que en la casi totalidad de ellos se puede prevenir o disminuir sus efectos y consecuencias.

Por lo tanto se debe introducir en la sociedad cambios de hábitos, generando actitudes y costumbres que alejen los riesgos de accidentes en los niños.

Todo esto se consigue con difusión masiva, divulgación sistemática y continuada que induzca a la toma de medidas de prevención o atenuación de las consecuencias de los traumatismos para así disminuir las muertes o las discapacidades permanentes en los niños.

Los pediatras debemos reforzar y continuar nuestra prédica de informar a los padres en las visitas habituales de control de salud, de la etapa que el niño atraviesa, las habilidades que adquirirán a continuación, los peligros que estas habilidades acarrearán y las precauciones que se deben tomar en

estas nuevas adquisiciones para mantener así a nuestros niños en estado de salud.

Los padres debemos transformar el hogar en un lugar donde el niño sufra todo tipo de accidentes, pero quitando el riesgo, de manera que sean solamente experiencias educativas.

BIBLIOGRAFÍA

Ilse López B y col. Causas y costos de hospitalizaciones de niños por accidentes. *Rev Chil Pediatr* 1992; 63: 43-47.

Villanoste C y col. Accidentes infantiles: Aspectos epidemiológicos de pacientes hospitalizados. *Rev Esp Pediatr* 1994; 5: 130-134.

Villamajó Casellas R y col. Aproximación a los hábitos de prevención de accidentes infantiles en nuestro medio. *An Esp Pediatr* 1994; 41: 309-402.

Iñon A y col. Morbilidad de los accidentes en pacientes pediátricos y sus familias. *Arch Argent Pediatr* 1993; 91: 202.

Agran PF, Winn DG, Anderson CL. Differences in child pedestrian injury events by location. *Pediatrics* 1994; 93: 284-8.

Nelson : tratado de pediatría. Madrid: McGraw-Hill, 1997.

Rossi LA, Braga EC, Barruffini RC y col. Childhood burn injuries: circumstances of occurrences and their prevention in Ribeirao Preto, Brazil. *Burns* 1998; 24: 416-419.

Landy PJ. Neurological sequelae of minor head and neck injuries. *Injury* 1998; 29: 199-206.

Harruff RC, Avery A, Alter Pandya AS. Analysis of circumstances and injuries in 217 pedestrian traffic fatalities. *Accid Anal Prev* 1998; 30: 11-20.

Bredregal P, Romero MI, Bastias G y col. Mortality due to traffic accidents in Chile, 1994: an epidemiological approach. *Rev Med Chil* 1997; 125:1097-1102.

Jorge MH, Gawryszewski VP, Latorre M do R. Accidents and acts of violence in Brazil: I--Analysis of mortality data. *Rev Saude Publica* 1997; 31(suppl): 5-25.

Lebrao ML, Jorge MH, Laurenti R. Accidents and acts of violence in Brazil: II--Hospital morbidity from lesions and poisonings. *Rev Saude Publica* 1997; 31(suppl):26-37.

Apoptosis: De todo un poco

Alejandra Hidalgo* y Mercedes Vieiro*

La apoptosis (del griego: caída de las hojas durante el invierno) es un proceso de muerte celular programada, o sea genéticamente controlada. El fenómeno se describió por primera vez por un patólogo australiano J. Kerr (*Br J Cancer* 1972; 26:239-57). A partir de esta publicación se incrementó el interés en conocer los cambios morfológicos y bioquímicos que se producen en las células durante el proceso de apoptosis.

CAMBIOS MORFOLÓGICOS Y BIOQUÍMICOS

Durante el proceso de apoptosis comienzan a producirse una serie de cambios morfológicos en el siguiente orden (gráfico 1):

A) Célula normal con cromatina laxa.

B) Disminución del volumen celular como consecuencia de la pérdida de agua y agrupación de las organelas y de la cromatina nuclear.

C) Pérdida de contacto con las células adyacentes y plegamiento de la membrana plasmática o blebbing, conocido también como el fenómeno de zeiosis.

D) Condensación de la cromatina del núcleo en forma de media luna y plegamiento de la misma a la membrana nuclear. Además se observan trastornos en el funcionamiento mitocondrial como así también alteraciones en el citoesqueleto. A partir de este momento se ha comprobado dentro del núcleo la ruptura de las cadenas de ADN en las regiones internucleosomales, llevada a cabo por una endonucleasa dependiente de Ca^{++} . Dichos fragmentos son de 180 a 200 pares de bases o múltiplos de hasta 5 o 6 veces ese número, lo cual produce una detención de la transcripción imposible de reparar.

E) Colapso del núcleo en una esfera densa (picnosis).

F) Fragmentación del núcleo en esferas.

G) Fragmentación de la célula en cuerpos apoptóticos rodeados de membranas plasmáticas. Los cuerpos apoptóticos mantienen el gradiente osmótico y no vierten el contenido celular al medio, por lo tanto no provocan inflamación.

Las células apoptóticas y los cuerpos apoptóticos son reconocidos por macrófagos o células parenquimáticas adyacentes. Los mecanismos de reconocimiento son múltiples. Existen cambios específicos en la superficie de la célula apoptótica como por ejemplo la exposición de proteínas con carbohidratos que mantienen el ácido siálico terminal (proteínas inmaduras). Estos carbohidratos permiten la unión de la célula apoptótica a lectinas de la superficie del macrófago. Otra modificación es la expresión alterada de fosfolípidos como la fosfatidilserina expuesta en proporción mayor que lo habitual en el lado externo de la membrana plasmática de la célula apoptótica. La interacción de la fosfatidilserina en la superficie de estas células con los receptores de fosfatidilserina que se encuentran en las células fagocíticas, inicia el proceso de fagocitosis. Otro mecanismo alternativo involucrado en el reconocimiento por parte de los macrófagos está relacionado con el receptor de la vitronectina: una molécula de adhesión importante en el reconocimiento de neutrófilos, eosinófilos, timocitos y linfocitos periféricos.

Durante la fagocitosis el macrófago no libera agentes como citoquinas o eicosanoides, por lo tanto, no se desencadena una respuesta inflamatoria y en consecuencia la célula muere sin provocar daños a las células adyacentes.

Una de las primeras manifestaciones del proceso de apoptosis se observa en la mitocondria. Se produce una disrupción del potencial transmembrana y la liberación de proteínas mitocondriales al citoplasma, como el citocromo c, que activan proteínas efectoras del proceso. Puede existir un aumento en el nivel de Ca^{++} intracelular. Estos suce-

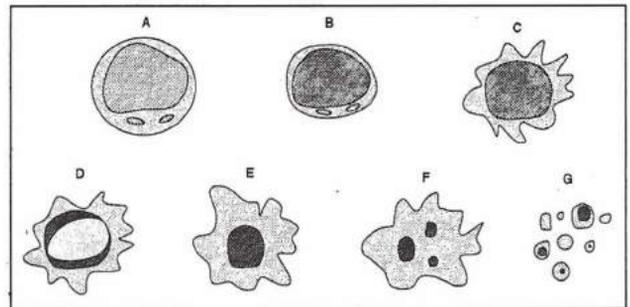


Gráfico 1: Cambios morfológicos sufridos por un linfocito durante el proceso de apoptosis.

* Unidad de Medicina Experimental
Hospital Italiano de Buenos Aires

Los factores activan un mecanismo de transducción de señales. Un grupo de proteasas intracelulares que cortan residuos de Aspartato, caspase, es activado modificando como consecuencia una amplia variedad de proteínas como proteínas de citoesqueleto, proteínas nucleares y proteínas regulatorias. Las endonucleasas dependientes de calcio que intervienen en la degradación internucleosomal de la cromatina y transglutaminasas cuya función es realizar *cross-linking* de proteínas plasmáticas son también activadas en la mayoría de los modelos. Todo esto provoca un cambio en la morfología de la cromatina y la estructura celular, que culmina con la fagocitosis no inflamatoria de los cuerpos apoptóticos.

Durante el proceso de apoptosis se requiere ATP y en ciertos casos la síntesis de-novo de ARN y proteínas.

INHIBIDORES E INDUCTORES

Existen múltiples inhibidores e inductores de la apoptosis, tanto intracelulares como extracelulares (ver cuadros 2 y 3).

Entre los inhibidores e inductores intracelulares cuyo mecanismo se conoce en mayor profundidad se encuentran:

- *Bcl-2*: es un oncogen cuyo producto se encuentra principalmente en la membrana mitocondrial, núcleo y retículo endoplasmático. Se le atribuyen propiedades antiapoptóticas:

↑*bcl-2* ⇒ ↓ apoptosis

- *Death receptors*: son receptores que se encuentran en la membrana citoplasmática de la célula y que poseen dominios de muerte que inducen apoptosis. La familia del Receptor del Factor de Necrosis Tumoral (TNF-R) tiene miembros que tienen dominios de muerte. Entre ellos se encuentra el FAS cuyo producto es una porción de proteína de membrana (receptor) homóloga al TNF-R y Factor de Crecimiento Neuronal (NGF). El receptor FAS una vez que se une a su ligando (FAS-L) conduce a la apoptosis:

↑FAS ⇒ ↑apoptosis

- *c-myc*: es un protooncogen que juega un papel decisivo determinando o bien la proliferación celular o la apoptosis. La falta de expresión de este gen arresta la proliferación celular. La expresión del mismo en presencia de factores de crecimiento induce la proliferación, mientras que en ausencia de los mismos o en presencia de altas cantidades de ARNm o proteínas induce la muerte por el fenómeno de apoptosis. La sobreexpresión de este gen es también un estímulo apoptótico.

Cuadro 1: Características diferenciales entre muerte celular por necrosis y apoptosis

Apoptosis	Necrosis
Criterios morfológicos	
Muerte de una célula	Muerte de un grupo celular
Evaginación de la membrana citoplasmática sin ruptura ni pérdida de la integridad	Pérdida de la integridad de membrana
Reducción del volumen celular y formación de cuerpos apoptóticos	Aumento del volumen celular y lisis
No existe respuesta inflamatoria	Existe respuesta inflamatoria
Fagocitosis por células normales adyacentes y macrófagos	Fagocitosis por macrófagos
Lisosomas intactos	Ruptura de lisosomas
Compactación de la cromatina en una masa densa uniforme*	Agregación de la cromatina sin límites uniformes
Criterios bioquímicos	
Inducida por estímulos fisiológicos	Inducida por estímulos no fisiológicos
Homeostasis regulada	Pérdida de la regulación de la homeostasis
Requiere energía en forma de ATP	Sin requerimiento de energía
Requiere la síntesis de macromoléculas*	Sin requerimiento de la síntesis de proteínas o ácidos nucleicos
Transcripción de genes de-novo*	No hay transcripción de genes
Ruptura internucleosomal del DNA*	Ruptura al azar del DNA
* En algunos casos puede no presentarse	

Cuadro 2. Inhibidores de la apoptosis

Inhibidores fisiológicos	Genes virales	Agentes farmacológicos
1. Factores de crecimiento 2. Matriz extracelular 3. CD-40-L 4. Aminoácidos neutros 5. Zinc 6. Estrógenos 7. Andrógenos	1. Adenovirus E1B 2. Baculovirus p35 3. Baculovirus IAP 4. Virus Vaccinia 5. Virus Epstein-Barr BHRF1, LMP-1 6. Virus Herpes g1 34.5 7. Virus de la Fiebre Porcina Africana	1. Inhibidores de la Calpaina 2. Inhibidores de la proteasa de Cisteínas 3. Promotores tumorales: PMA Fenobarbital α -hexaclorociclohexano

Cuadro 3. Inductores de la apoptosis

Activadores fisiológicos	Inductores asociados al daño celular	Agentes asociados a terapias	Toxinas
1. Familia de TNF: TNF- α FAS-L 2. TGF- β 3. Neurotransmisores: Glutamina Dopamina N-Metil-D- Aspartato 4. Ausencia de factores de crecimiento 5. Pérdida de fijación de la matriz 6. Calcio 7. Glucocorticoides	1. Shock térmico 2. Infección viral 3. Toxinas bacterianas 4. Oncogenes: <i>myc</i> , <i>rel</i> , <i>E1A</i> 5. Supresores tumorales: p53 6. Linfocitos T citotóxicos 7. Agentes oxidantes 8. Radicales libres 9. Deprivación de nutrientes-antimetabolitos	1. Drogas quimioterapéutica: Cisplatin, doxorubicin, pleomycin, cytosin arabinoside, methotrexate, vincristine 2. Radiación γ 3. Radiación UV	1. Etanol 2. Péptido b-amiloide

• *p53*: el producto de este gen arresta la proliferación deteniendo el ciclo celular en caso de existir un daño en el ADN. Si este daño es reparado la célula continúa con su ciclo de proliferación; en caso contrario se induce la apoptosis. Algunos tumores humanos tienen mutaciones del p-53. A su vez, un mal funcionamiento de este gen puede promover el desarrollo de tumores ya que permite la proliferación de las células que no han completado la reparación del ADN.

¿EN QUÉ PROCESOS INTERVIENE LA APOPTOSIS?

El mecanismo de apoptosis interviene tanto en procesos fisiológicos normales como así también en diversas patologías.

Procesos fisiológicos normales:

- selección del repertorio de linfocitos en el timo con la eliminación de células auto reactivas
- muerte celular durante la embriogénesis
- recambio celular en tejidos normales

- involución de células privadas de factores de crecimiento

Patologías asociadas a la inhibición de apoptosis:

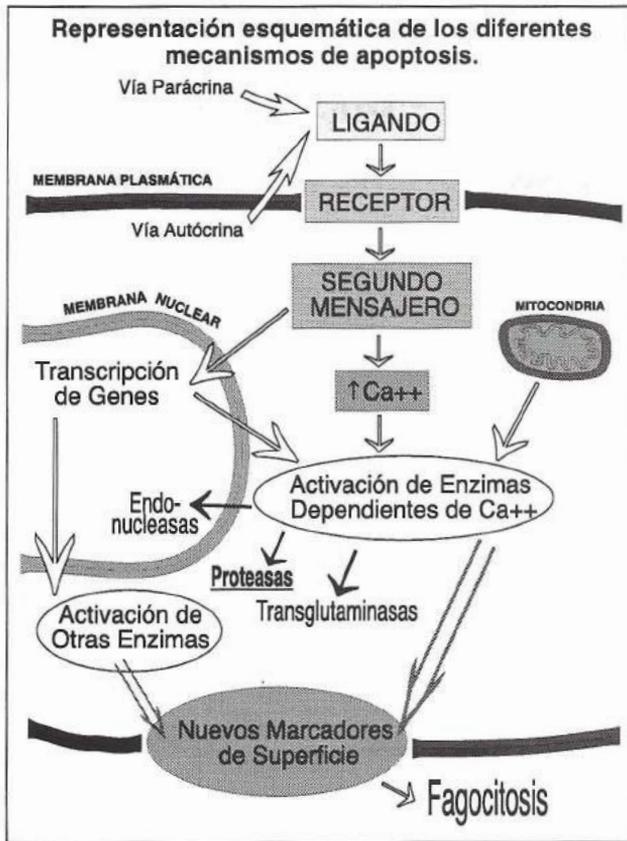
- neoplasias
- desórdenes autoinmunes
- infecciones virales

Patologías asociadas al aumento de apoptosis:

- SIDA
- enfermedades neurodegenerativas
- síndromes mielodisplásicos
- daño isquémico
- enfermedades hepáticas inducidas por toxinas

En los últimos años se han desarrollado numerosas y diversas terapias para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. La estrategia consiste en la inducción selectiva del proceso de apoptosis en las células patológicas.

Se han desarrollado también métodos de diag-



nóstico para enfermedades tumorales como el análisis del grado de malignidad en función del porcentaje de apoptosis vs proliferación, o la asociación de mutaciones en el receptor FAS con la aparición de enfermedades autoinmunes, o la patogénesis y progresión de mielomas.

A su vez, se han realizado estudios de correlación entre la hipoespermatogénesis y el aumento de la apoptosis.

MÉTODOS PARA DETERMINACIÓN DE APOPTOSIS

Microscopía óptica:

- *Naranja de acridina y bromuro de etidio*: esta técnica se basa en dos parámetros: el aspecto morfológico y la permeabilidad de las células a distintos colorantes. Se utiliza un colorante vital (naranja de acridina) que se intercala en el ADN coloreándolo de verde. También se une al ARN dándole una coloración rojo-anaranjada (por lo tanto una célula viable presenta el núcleo teñido de verde y el citoplasma rojo-anaranjado). El bromuro de etidio penetra en las células no viables y es excluido de las viables (por lo tanto las células no viables presentan cromatina naranja y el citoplasma rojo oscuro). Los cuerpos apoptóticos se ven teñidos de verde oscuro (derivados de

células viables) o naranjas (no viables). La tinción del núcleo permite visualizar el estado de la cromatina; en el caso de las células apoptóticas la cromatina se verá condensada o fragmentada.

- *Colorante Hoechst 33248 o yoduro de propidio*: tiñen la cromatina permitiendo analizar el aspecto morfológico de la misma.

- *Tunel*: los extremos del ADN clivados por la endonucleasa se unen a una cadena de dioxigenin dUTP, el cual se acoplará a un anticuerpo marcado con Fluoresceína, Peroxidasa o Rodamina. De esta manera se podrán revelar la presencia de fragmentos de ADN.

Microscopía electrónica:

Permite la visualización en detalle de la cromatina sin necesidad, por ende, de tinción específica alguna para el análisis del aspecto morfológico del ADN.

Electroforesis con gel de agarosa:

Se encuentra un bandeo característico en forma de escalera debido a la fragmentación internucleosomal del ADN. Éste es un evento tardío durante la apoptosis.

Citometría de flujo (método cuantitativo):

- *Hipoploidía*: esta técnica se basa en permeabilizar las células apoptóticas para que liberen al medio parte del ADN fragmentado, transformándose en una célula hipoploide (menor contenido de ADN). Una tinción con Yoduro de Propidio permite al citómetro de flujo detectar las células con menor contenido de ADN.

- *Annexin V*: es una proteína que tiene afinidad por aminofosfolípidos como la fosfatidilserina que se encuentra en las membranas de las células apoptóticas. Esta proteína esta marcada con Fluoresceína de manera tal que pueda ser cuantificada por un citómetro.

- *Tunel*: los fragmentos clivados de ADN se unen a una cadena de dioxigenin dUTP, el cual se acoplará a un anticuerpo marcado con Fluoresceína.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Cohen JJ. Apoptosis. *Inmunol Today* 1993; 14: 126-130
2. Carson DA, Ribeiro JM. Apoptosis and disease. *Lancet* 1993; 341: 1251-1254
3. Duke RC, Ojcius DM, Young JD. Cell suicide in health and disease. *Sci Am* 1996; 275: 48-55
4. Kroemer G. The proto-oncogene Bcl-2 and its role in regulating apoptosis. *Nat Med* 1997; 3: 614-620
5. Rowan S, Fisher DE. Mechanisms of apoptotic cell death. *Leukemia* 1997; 11: 457-465
6. Haunstetter A, Izumo A. Apoptosis: basic mechanisms and implications for cardiovascular disease. *Circ Res* 1998; 82: 1111-1129

Médicos Residentes y Becarios

Egresados el 31 de mayo de 1999 - 35° Promoción

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Jefe de Residentes
Caramutti, Daniela

ANESTESIOLOGÍA

Jefe de Residentes
Teijido Carlos
Residentes
Barcala, Pablo Oscar
Becarios
Lupi, Silvina María
Zevallos Pastorini, Stella Rondalia

CARDIOLOGÍA

Jefe de Residentes
Vainstein, Nora Elizabeth
Residentes
Falconi, Mariano Luis
Pérez de Arenaza, Diego
Cacace, Federico Alberto
Budassi, Nadia
Becarios
Bahit, María Cecilia
Ferreirós Ripoll, Ernesto

CIRUGÍA GENERAL

Residentes
Mayer Piragine, Horacio Benjamín
Becarios
La Falce Jaufret, Ricardo
Mazza, Oscar María
Venetucci, Indiana Jorgelina

CLÍNICA MÉDICA

Jefe de Residentes
Garfi, Leonardo Guillermo
Residentes
Beratarrechea, Andrea Gabriela
Dielh, María Fernández
Otero, Lucas Gabriel
Becarios
Cheja, Diego Fernando
Di Benedetto Puerto, Graciela Beatriz
Gómez, Griselda Alicia
Oviedo, Nora Haydeé
Przygoda, Pablo

CLÍNICA PEDIÁTRICA

Jefe de Residentes
Imach, Benjamín Eduardo
Residentes
García Ríos, María de los
Angeles
Fogel, Claudio Gabriel
García Hervás, María Dolores

DERMATOLOGÍA

Becarios
Rodriguez Vasconcellos, Rosa Marigré
Bibiloni, Nuria
Brau, Gabriel Fabián

DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

Jefe de Residentes
Rolón, Alejandro Ulises
Residentes
Cabral, Diego
Sastre, Gabriela Nora
Becarios
Barbeito, Silvia

GASTROENTEROLOGÍA

Becarios
Koss, Abran Daniel

GINECOLOGÍA

Becarios
Feler, Aldo Sergio
Lamm, Marina

MEDICINA FAMILIAR

Jefe de Residentes
Acuña, Mario
Residentes
Finkielstain, Valeria Laura
Tesolín, Pablo Daniel

MEDICINA NUCLEAR

Becarios
Montivero, Mabel Cristina

NEFROLOGÍA

Becarios
Mercado Flores, Carmen
Nuñez, Myriam Margarita

NEUROLOGÍA

Jefe de Residentes
Bauso, Diego

OFTALMOLOGÍA

Jefe de Residentes
Burchakchi Filippi,
Arturo Ignacio
Becarios
Fernández Pontón, Farid
Marecos Martínez, Claudia Carolina,
Montañez Valencia, Nhora Liliana

ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGÍA

Jefe de Residentes
Campaner, Gustavo Luis
Residentes
Burgo, Federico José
Puigdevall, Miguel Héctor
Becarios
Carreras, Carlos Tomás
González Della Valle, Alejandro Martín
Rubel, Iván Federico
Segal, Eduardo Daniel
Grecco, Marcelo

OTORRINOLARINGOLOGÍA

Becarios
Carzino, Carlos Eduardo

PSIQUIATRÍA

Jefe de Residentes
Trajterman, Adrián David
Residentes
De Simone, Cecilia Jorgelina

TERAPIA INTENSIVA

Jefe de Residentes
Bauque, Susana

TOCGINECOLOGÍA

Jefe de Residentes
Velazco, Andrea Fabiana
Residentes
Rímoli, Laura
Zgrablich, María Pía
Becarios
Tarud Ayud, Roberto Jesús

UROLOGÍA

Jefe de Residentes
Jurado Navarro, Alberto Manuel
Residentes
González Morales, Mariano
Becarios
Rendon Joniuax, Marcos Andrés

PEDIATRÍA

Becarios
Duca, Héctor Pablo
García, Oscar Alberto
Jofré Pavez, Pamela
Heinin, María Carolina
Lattuca, Daniel Oscar
Miszczuk, Ana María
Mutti, Daniela
Salomón, Adán
Steimberg, Clarisa Erica

ENFERMERÍA PERINATOLOGÍA

Jefe de Residentes
Altamirano, Norma
Residentes
Belingheri, Alicia Noemí
Orellana, Virginia

CUIDADOS INTENSIVOS CARDIOLÓGICOS

Perfetto, carola María

CUIDADOS INTENSIVOS

Riarte, Sandra Elena
Reyes, Daniel Alejandro

AEROCAMARA

Proveedores especializados en:

Endoscopia

*Wiltek
Corpak
Rosot
Portlyn
Medovation
Hobbs*

Proctología

*Welch Allyn
Ferrari
Redfield
Koplast*

Neumonología

*Aero 100
Scandipharm
(Flutter)*

Cirugía

*MSB Neutralec
Beic*

Por consultas

Teléfono/Fax: 4953-0020 - 4952-9020/9291

Av. Corrientes 1965 P.B. "B" - (C1045AAB) Capital Federal

F.A.V.E.

Fábrica Argentina de Vendas Enyesadas

VENDAS ENYESADAS

OVATAS

TACOS DE MARCHA

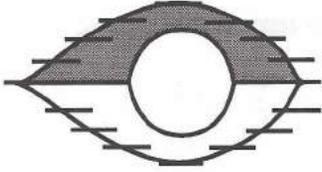
MARCA "F.A.V.E."

ALFREDO OMAR POTENZA S.R.L.

Pje. Cptán. Samuel Spiro 5880 - (C1440BYF) Buenos Aires - Argentina

Tel.: (00-54-11) 4682-2878 / 4683-1993

Fax: (00-54-11) 4635-0293



M-Lents
SISTEMA OPTICO COMPUTADO

Más de 30 años de experiencia en honestidad y técnica

S.O.C. (sistema óptico computarizado)

Novedoso sistema óptico con video cámara que soluciona el problema de elección de sus anteojos (miopías e hipermetropías muy elevadas)

1er. lente orgánico del mundo que reduce hasta el 50% del espesor real

Lente de material org. c/teflón + antirreflex + U.V. 100% + antirraya
(Folleto y muestrario a su disposición)

Monofocales - Bifocales - Ultradelgados

Especialidad en adaptación de multifocales de todo tipo

Lentes de contacto = W-40 ** OP-38 ** UD 39 ** Cosméticos ** Terapep. **

Todas las marcas de líquidos para la mantención y aseptización de sus lentes de contacto

Atención personalizada

GASCÓN 516 - (1181) CAP. FEDERAL - TEL.: 4866-3048

Una solución a cada desafío...

Pacemaker s.r.l. lo respalda con sus líneas:

- **Filtración y leucorreducción de unidades de sangre y plaquetas**
- **Todas las formas de aféresis con procesadores de flujo continuo**
- **El más completo programa de autotransfusión mecánica**
- **Reactivos hemoagrupadores, fase sólida en refractariedad plaquetaria y detección e identificación de AC**
- **Avanzado método por columnas para LDL e Ig Aféresis**

Infórmese:

Pacemaker s.r.l.

Av. Nazca 1779 - 1° - (1416) Capital

Tel.: 585-2131/1773

Fax: 583-8864

Buenos Aires - Argentina



GOLDEN CHEF

CATERING

**SERVICIOS INSTITUCIONALES
EVENTOS ESPECIALES**

Tel.: 983-3378/3546

goldcenter@impsat1.com.ar

MAS DE 140 AÑOS DE EXCELENCIA EN MEDICINA SE MANIFIESTAN ASI:

MAXIMA EFICIENCIA:

Porque participamos en el liderazgo Profesional y Científico en la Medicina Argentina.

ALTA SEGURIDAD:

Porque ofrecemos las mejores y más amplias posibilidades de recuperación de la salud.

ATENCION PERSONAL DEL PACIENTE:

Porque es para nosotros, el principal Protagonista, y el destinatario de nuestros esfuerzos.

COBERTURA COMPLETA:

Desde la atención del caso más simple, hasta el más complejo, con el apoyo de Tecnología de avanzada en Diagnóstico y Tratamiento.

VALORES GENUINOS:

Nuestros costos son genuinos, sin ninguna intervención gravosa, retornando el ingreso en beneficios de mejoras al Paciente, porque somos una Entidad de Bien Público.

DOCENCIA E INVESTIGACION:

Porque la base científica de la Actividad Asistencial, requiere la profundización y la permanente actualización del Conocimiento.

PREVENCION OPORTUNA:

El criterio inteligente, de anticiparnos juntos a la concurrencia de la enfermedad, evitándola.

**Hospital Italiano, más de 140 años trabajando por la excelencia.
Porque usted siempre merece más.**



**HOSPITAL
ITALIANO**

SOCIEDAD ITALIANA
DE BENEFICENCIA EN BUENOS AIRES



**PLAN DE
SALUD**

ASOCIESE USTED Y SU FAMILIA EN NUESTRAS SEDES

- Central:** Tte. Gral. J.D. Perón 4272 - Tel.: 4958-3388 / 3401
Belgrano: Juramento 2739 - Tel.: 4781-2617 / 4783-7652 / 4787-3882
Villa Urquiza: Olazábal 5378 - Tel.: 4521-4900 / 4523-4558 / 4521-7576
Flores: Avellaneda 2799 - Tel: 4611-3114 / 4637-2703 / 4637-6685
San Justo: Malabia 2101 - Tel.: 4441-4934 / 5216 / 4651-1555 / 1726
Avellaneda: Av. Mitre 1248 - Tel.: 4222-1726 & 4222-3189
Caseros: Av. San Martín 2282 - Tel.: 4759-9647 / 4734-8782 / 0660
San Martín: Moreno 3442 - Tel.: 4713-2080 / 5222
Moreno: Bartolomé Mitre 3410 - Tel.: (0237) 422386 / 1256
San Isidro: Alem 323 - Tel.: 4742-6300 / 6451