

Junio 2010 Volumen 30 Número 1

**Editorial**

- 2 30 Años de la Revista. 1981-2010  
Blanco O. y Figari M.

**Recordatorio**

- 4 Doctor José Ramírez  
Departamento de Pediatría

**Artículo**

- 7 El concepto de alostasis: un paso más allá  
del estrés y la homeostasis  
Pilnik S.D.
- 13 Guía de manejo del dengue  
Wurcel V.

**Artículo de Revisión**

- 18 Síndrome de Marfan: actualización  
Lahman V.V. y col.

**Educación Médica**

- 21 El libro hipocondríaco del siglo XXI  
Giordanino E. \*

**Caso Clínico**

- 27 Hiperpotasemia refractaria: su fisiopatología  
y tratamiento  
Musso C.G. y col.

**Ateneo Radiológico**

- 29 Tumores laterales del cuello  
Lambertini R. y col.

**Actualización y Avances en Investigación**

- 33 Reemplazo hepático extracorpóreo no biológico:  
tipos e indicaciones  
Gadano A. y col.

**Reseña histórica**

- 39 El paciente en el centro de la escena.  
Evolución histórica y vigencia actual de la  
concepción hipocrática de la medicina  
Boer M. y col.

**Iconografía Dermatológica**

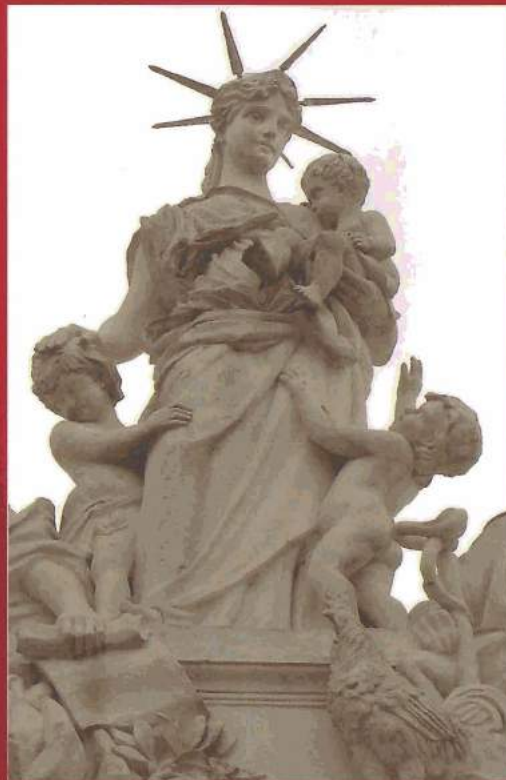
- 43 Pápulas pruriginosas en piernas  
De Luca D.A. y col.

**Bioética**

- 45 Actitudes ante la muerte en el *Homo Sapiens*  
(a propósito del programa de Directivas Anticipadas)  
Solans A.M.
- 47 Las caras de Sísifo (Ficción bioética)  
Argibay P.F.

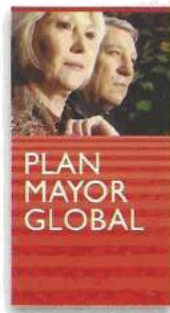
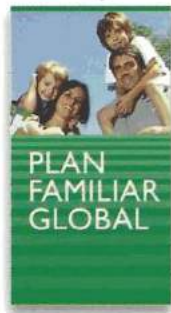
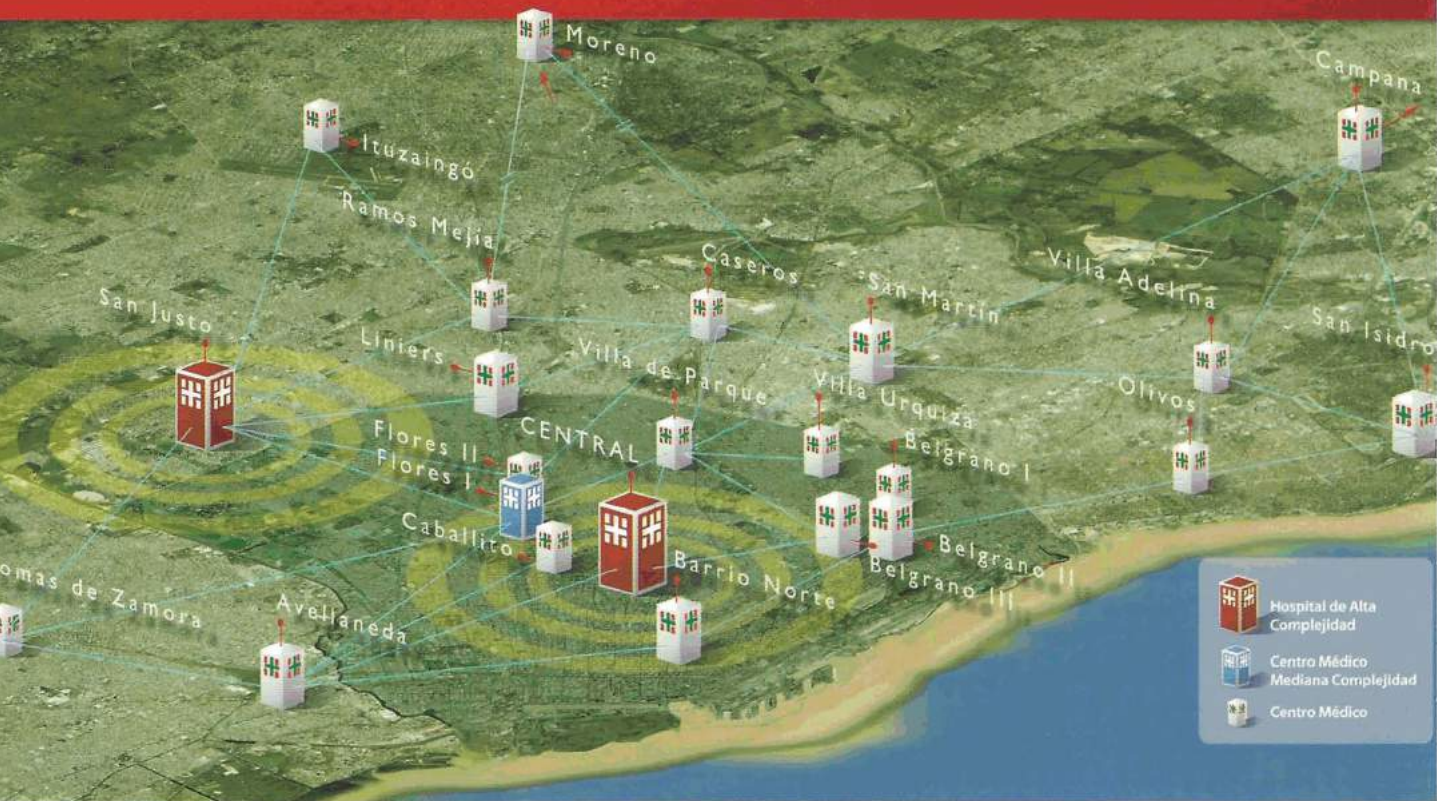
**ICBME**

- 49 Oncología molecular: desde la investigación básica  
hacia la aplicación clínica  
Kahan M.A.



SI TIENE ENTRE 0 Y 85 AÑOS,  
TENEMOS UN PLAN PARA USTED.  
SI VIVE EN CAPITAL O GBA,  
TIENE UN HOSPITAL ITALIANO CERCA.

RED DE 23 CENTROS MÉDICOS



PLAN DE SALUD

 HOSPITAL ITALIANO  
de Buenos Aires

0-800-777-7007

[www.hospitalitaliano.org.ar](http://www.hospitalitaliano.org.ar)

## Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires

**Director:** Dr. Sung Ho Hyon

### Comité Editorial:

Artículos Originales: Dres. José Alfie, Alberto Bonetto,  
Carlos Fustiñana, Carlos Musso

Artículos de Revisión: Dres. Paula Enz,  
Marcelo Figari, Pablo Knoblovits

Educación Médica: Dres. Marcelo Figari,  
Eduardo Durante y Lic. Silvia Carrió

Casos Clínicos: Dr. Roberto Lambertini  
Ateneo Radiológico: Dr. Roberto Lambertini

Actualización y Avances en Investigación:  
Dr. Sung Ho Hyon

Reseña Histórica: Lic. Virginia Garrote

Iconografía Dermatológica: Dra. Paula Enz

Bioética: Dra. Rosa Pace

ICBME: Dr. Sung Ho Hyon

### Consejo Editorial

Dres. Pablo F. Argibay, Enrique M. Beveraggi,  
Luis J. Catoggio, José M. Ceriani Cernadas,  
Juan A. De Paula, Roberto Kaplan,  
Marcelo Mayorga, Titania Pasqualini,  
Mario Perman, Adolfo Rubinstein,  
Jorge Sívori, Enrique R. Soriano

### Departamento de Docencia e Investigación:

Jefe: Dr. Marcelo F. Figari

Subjefe: Dr. Diego Faingold

Coordinador Área Docente: Lic. Fabiana I. Reboiras

Coordinador Área de Investigación: Dr. Luis J. Catoggio

### Coordinación Editorial:

Mariana Rapoport

### Corrección de textos:

María Isabel Siracusa

### Editor responsable:

Publicación del Departamento de Docencia e  
Investigación y del Instituto Universitario Escuela de  
Medicina, Hospital Italiano de Buenos Aires.

DDI: Gascón 450; IUHI: Potosí 4240,  
C1181ACH C.A.B.A., República Argentina.

URL: <http://revista.hospitalitaliano.org.ar>

E-mail: [revista@hospitalitaliano.org.ar](mailto:revista@hospitalitaliano.org.ar)

**Imagen de tapa y contratapa:** Grupo escultórico que corona la entrada principal del Hospital Italiano de Buenos Aires (fotografía de S. H. Hyon).

**Rómulo del Gobbo:** Escultor. Nació en Ascoli Piceno en 1859. Estudió Bellas Artes en la Academia de San Lucas de Roma. En 1887 fue nombrado profesor de escultura en la Academia de Brera de Milán. Llegó a Buenos Aires en 1888; es autor de los bajorrelieves que coronan los tímpanos de la Facultad de Medicina (hoy Facultad de Ciencias Económicas) y del nuevo Hospital Italiano, entre otras obras de valía. En el año 1900 regresó a Italia y falleció en la segunda década de este siglo.

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

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

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

**Tirada:** 1200 ejemplares

## Sociedad Italiana de Beneficencia en Buenos Aires

### Consejo Directivo Ejercicio 2009/2010

Presidente: Ing. Franco A. Livini

Vicepresidente Primero: Ing. Juan Mosca

Vicepresidente Segundo: Arq. Aldo Brunetta

Consejeros: Sr. Roberto Baccanelli  
Dr. Enrique Beveraggi  
Ing. Roberto Bonatti  
Ing. Roberto Chioccarelli  
Dr. Guillermo Jaim Etcheverry  
Sr. Renato Montefiore  
Cdr. Darío Mosca  
Sr. Eduardo Tarditi

## Hospital Italiano de Buenos Aires

Director Médico: Dr. Atilio Míguez

Director de Gestión: Ing. Horacio Guevara

Vice-Director Médico de Gestión Operativa:  
Dr. Juan Carlos Tejerizo

Vice-Director Médico de Planeamiento Estratégico:  
Dr. Fernán González Bernaldo de Quirós

Vice-Director Médico de Plan de Salud:  
Dr. Marcelo Marchetti

Vice-Director Médico Hospital Italiano de  
San Justo Agustín Rocca: Dr. Ricardo Jauregui

Directores Honorarios: Dres. Francisco Loyúdice,  
Enrique M. Beveraggi, Jorge Sívori, Héctor Marchitelli

## Instituto Universitario Hospital Italiano

Rector: Dr. Osvaldo A. Blanco

Rector Honorario: Dr. Enrique M. Beveraggi

Secretaria Académica: Dra. Elsa Mercedes Nucifora

**IDEOGRAFICA**  
SERVICIOS EDITORIALES

Telefax: 4327-1172 • [ideografica@interlink.com.ar](mailto:ideografica@interlink.com.ar)

## 30 Años de la Revista 1981-2010

En un momento de gran crecimiento institucional en el plano edilicio, asistencial y académico, nuestra Revista celebra su 30° aniversario.

Para quienes tenemos actualmente la responsabilidad de conducción de las dos expresiones docentes de la institución, el Departamento de Docencia e Investigación y el Instituto Universitario, es un momento especial que, inevitablemente, nos lleva a reflexionar sobre el significado de la Revista a lo largo de la vida de este Hospital.

En 1981, en el primer número de la Revista, decía el doctor Enrique Beveraggi, por entonces Director del Hospital: "Estos tiempos están signados, sin duda, por el apabullante avance tecnológico y la necesidad de resolver problemas coyunturales... No escapamos a las generales de la ley, y la permanencia y renovación llevan el máximo de nuestros esfuerzos. Sin embargo, nos resistimos a esta situación... y nos damos nuestro tiempo para pensar, crear, proyectar, imaginar y crecer. La presentación de la Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires es reafirmación de esta línea y ejemplo maduro de un grupo humano de trabajo que no se resigna sólo a permanecer".

Esas acertadas palabras, reflejo de una clara voluntad de superación, instrumentaron una línea editorial apoyada desde el DDI por el doctor Enrique Caruso y la licenciada Norma Hernández, y decididamente influenciada por el primer director de la Revista, el doctor Mario Perman.

En su editorial de 1981, Mario Perman imaginaba los contenidos futuros de la Revista balanceados entre artículos originales y de actualización o revisión, con un objetivo fuertemente educativo. Vislumbraba como destinatarios a los colegas que habían finalizado su formación en la institución y a aquellos que nos visitaban con frecuencia para compartir tareas asistenciales o docentes, con el objetivo de establecer un vínculo permanente, transmitirles la evolución del pensamiento médico institucional y recibir de ellos el *feedback* necesario y constructivo.

Nueve años después, en 1990, Mario se mostraba satisfecho con la continuidad lograda, aunque sentía que los contenidos no cumplían enteramente las expectativas, por lo que se inicia una renovación editorial, que incluía secciones de actualización y de metodología (estadística, informática, de investigación).

El doctor Adolfo Rubinstein asumía en 1991 la responsabilidad editorial proponiéndose mantener la continuidad lograda en los diez años previos, y le sumó en el futuro mayor periodicidad y excelencia editorial. La necesidad de formar parte de registros bibliográficos internacionales era ya un horizonte al que todo el grupo editorial aspiraba.

Se iniciaron entonces las secciones de artículos originales, avances, educación médica, metodología y estadística, a más de las clásicas editorial y cartas de lectores.

Al iniciar su período de director, el doctor Carlos Fustiñana, en 1995, reconocía todo lo actuado y logrado desde 1981 a pesar de los sucesivos períodos de crisis. Sin embargo, expresaba el convencimiento de que la crisis es una forma de vida que no debe hacernos vacilar en elegir el camino que consideramos justo y mejor. La Revista sigue adelante su misión, desde ese momento con el nombre Nexo, de fuerte contenido simbólico.

En sus editoriales Carlos Fustiñana siempre brindó una gran atención a la abundancia de la información médica y a la necesidad de contribuir, desde la Revista, a ordenar esa información desde la mejor evidencia disponible. Realzar el papel de la pregunta como elemento destacado en la formación del conocimiento científico y contribuir a la generación de genuina actividad científica institucional fueron sus máximas preocupaciones.

El inicio del siglo XXI coincide con un momento de gran actividad editorial. Nexo editaba entonces 1500 ejemplares en forma gratuita que se distribuían en todo el país, llegando a profesionales ex alumnos y amigos de la institución y a bibliotecas hospitalarias y universitarias. Un comité editorial con gran representatividad de todas las áreas institucionales revitalizaba los objetivos fundacionales y se fijaba nuevos horizontes: el compromiso de mantener la excelencia editorial, la necesidad de presentar al Hospital Italiano como una unidad de producción de conocimiento y formadora de opinión científica y la obligación de dejar constancia de los cambios del pensamiento médico institucional a lo largo del tiempo. Ya en 1999 la Revista se había incorporado a Lilacs. En 2001 se editaban tres números anuales y se publicó el número extraordinario por el Centenario de la sede actual del Hospital. El doctor Mario Sebastiani colaboraba como Director Asociado y al denodado trabajo de María del Rosario Revello y de la Lic. Virginia Garrote se sumaba Mariana Rapoport como coordinadora editorial.

En 2003 un nuevo número extraordinario celebraba los 150 años de vida institucional y en 2004 el doctor Sung Ho Hyon asumía la responsabilidad de la dirección de la Revista. El Comité Editorial se ve reforzado con nuevos elementos y se retorna el nombre original Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires.

En su editorial celebrando los 25 años, en 2005, el primer director, Mario Perman, reflexiona sobre la complejidad de la tarea editorial, que requiere dedicación, motivación, constancia, imaginación y diplomacia, entre otros atributos. Con la fuerte convicción de que la Revista había cumplido sus objetivos, reflexiona también sobre el cambio del perfil de los lectores a lo largo del tiempo y sobre la necesidad de mantener una producción editorial ajustada a sus necesidades. Cita a Alfredo Lanari, editor de *Medicina*, quien alguna vez le había comentado: "...una revista es exitosa cuando el lector la espera... y se preocupa si no llega a tiempo... y sirve de muy poco si la revista y sus contenidos no tienen un destinatario...". Asumimos la responsabilidad del Departamento de Docencia en 2004 con el convencimiento de la necesidad de proteger la tarea editorial de la Revista, como una genuina y fuerte expresión del pensamiento del Hospital.

En los últimos años el Comité Editorial ha redefinido pautas, incrementado el atractivo que la Revista tiene para el envío de artículos originales, reforzado las secciones correspondientes y mantenido la regularidad de la publicación. Además ha consolidado su excelencia académica y reforzado la evaluación de los artículos por pares, gran parte de las veces extrainstitucionales. La aspiración de ver la Revista indexada en Medline está presente en todos los responsables de la producción editorial.

Con una tirada de 1200 ejemplares y un financiamiento garantizado, la Revista es, sin duda, un pilar indiscutido de la vida académica de nuestra institución.

En el inicio de este 30° año de actividad editorial reconocemos la labor denodada de quienes nos precedieron en la conducción de las expresiones docentes del Hospital, agradecemos el compromiso y esfuerzo de todos aquellos que contribuyeron a la continuidad y excelencia de la Revista y hacemos votos por otra década de superación, excelencia y compromiso.

*Oswaldo Blanco*  
Rector del Instituto Universitario,  
Escuela de Medicina

*Marcelo Figari*  
Jefe Departamento de  
Docencia e Investigación

## Doctor José Ramírez 1943-2009

### Un homenaje a quien fue maestro de tantos médicos

El doctor José Ramírez, Pepe, fue para nosotros un maestro; él nos enseñó más que medicina con su ejemplo y sus explicaciones.

En tiempos en los que la atención médica se mide en indicadores de calidad, podemos afirmar que los pacientes que estuvieron bajo su cuidado recibieron la mejor.

Pepe Ramírez nació en San Francisco, Córdoba, y se recibió de médico con Medalla de Oro en la Universidad Nacional de Córdoba. Hizo su residencia de pediatría en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (1970-1974) y completó su formación en Nefrología Pediátrica con el doctor Holliday en la Universidad de California Los Ángeles (1974-1977), donde también se desempeñó como Profesor Asistente (1986-1987).

En 1977 es convocado por el doctor Gianantonio para acompañarlo en la fundación del Departamento de Pediatría del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Trabajó en el Hospital Italiano por más de 30 años, durante los cuales realizó una intensa actividad asistencial,

iniciando junto al doctor Jorge Ferraris el programa de trasplante renal pediátrico y una actividad académica con cotidianas conferencias y charlas, más de sesenta trabajos científicos publicados y numerosos capítulos de libros en nuestro país y en el exterior. Varias sociedades científicas contaron con su participación: fue Miembro Fundador de la Asociación Argentina de Trasplante, y Fundador y Miembro del Consejo Asesor de la *World Children Transplant Fund*, entre otras.

No solo lo extrañaremos por su saber frente a una criatura (como él solía decir) con alteraciones en su medio interno sino además por su compromiso, su apasionamiento y su humor, con el que nos acompañaba a diario.

Se había jubilado a fines de 2008. El 13 de agosto de 2009 fue nuestro invitado al espacio Salud Médica de los residentes de pediatría y le hicimos una entrevista. Unas semanas después le enviamos la crónica del encuentro por correo. Él estuvo muy agradecido por la invitación. Queremos compartir con ustedes ese momento.



Dr. José Ramírez dando una charla en el Salón del Concejo del DDI, en 1981. De derecha a izquierda, primera fila: Doctores Julio Cintioni, Cristina Cortines, Carlos Gianantonio, Jorge Ferraris y Enrique Beveraggi. Segunda fila: Doctores María Domínguez, Fernando Fábregues, Eduardo Schnitzler, Osvaldo Blanco y Horacio Lejarraga. Tercera fila: Doctor Andrés Sibbald y Sra. Lucía Baccanelli.

—¿Por qué eligió ser médico?

—De chico yo repetía las palabras de los adultos y, cuando jugaba en el patio de mi casa a operar pencas, decía cosas como “le voy a extraer el cáncer de matriz”.

Al escucharme, los vecinos le hacían comentarios a mi madre acerca de esto...

Mi padre decía que no podía ser médico porque me daban miedo los muertos. Era verdad, me daba mucha angustia cuando alguien se moría en el barrio, y mis padres lo percibían.

Me tuve que ir a estudiar a Córdoba, yo venía de una familia laburante, así que tuve que buscarme un trabajo. Empecé como ayudante de Histología, fue mi primer trabajo una vez recibido.

—¿Qué opina acerca de la relación médico-paciente?

—Luego de trabajar como docente y en un laboratorio me di cuenta de que uno es médico para trabajar con el enfermo y por eso quise ser pediatra. Comencé trabajando con el niño enfermo pero luego empecé a tratar también a niños sanos; esta es la medicina de todos los días. Además, trabajar con ellos contrarresta lo duro que es trabajar con el paciente crónico.

—¿Tiene alguna anécdota que lo haya marcado?

—Muchas... Chicos que entraban por una bronquiolitis y se morían sépticos... Me hacía cargo de cosas para las que no estaba preparado. Claro, esto forma parte de aprender mediante el hacer cosas.

Me acuerdo de cómo te “escrachaban” cuando te quedabas dormido en la historia clínica del paciente.

—¿Qué diferencias nota entre trabajar con los padres de los chicos que son pacientes crónicos y los de chicos sanos?

—Yo pongo mal los límites y dejo que me invadan los pacientes crónicos. Con los chicos sanos es más fácil, pienso en algo puntual para hablar durante la consulta y así ayudar.

—¿Qué piensa de la omnipotencia?

—Es inversamente proporcional a la edad del médico: el joven hace y resuelve todo, el viejo piensa qué puede hacer para mejorar lo que está haciendo. Cuanto más leo, menos sé. Lo importante es aprender hasta dónde puede llegar el paciente, cuándo dice basta. El médico de terapia no puede pegarse al paciente como el médico del paciente crónico, tiene otro trabajo.

Recuerdo una anécdota cuando estaba en el Hospital de Niños: una paciente terminal que se estaba muriendo pidió ver a Gianantonio a la mañana cuando recién llegara. El “Tano” fue hasta su cama y sólo permitió que lo acompañara el residente de primer año.

Cuando salió Gianantonio de la habitación, la paciente había fallecido.

Y el residente contó lo que había pasado en ese encuentro; cuando Gianantonio apareció, la paciente lo miró y le preguntó:

—“Doctor, ¿me puedo morir?”

—“Claro que te podés morir”, le dijo Gianantonio.

—¿Cree que tener una relación cercana con sus pacientes le puede jugar en contra?

—No, para mí la relación es acercarme, acariciarlo y también “retarlo” si hace falta.

Cuando yo estaba haciendo la beca en EE.UU., tuve una paciente con síndrome nefrótico con la que tenía esta relación, y cuando le dije a la madre que me volvía a la Argentina, me dijo: “Me voy con usted. Acá no le dan la humanidad y el amor que usted le da”.

Cuando ya estaba en Buenos Aires, me llamó el jefe del servicio, el doctor Holliday, porque quería avisarme que aquella niña había fallecido. Él pensaba que la familia me necesitaba. Entonces los llamé.

No se puede hacer medicina sin amor; los pacientes necesitan amor y oído, que los escuchen.

—¿Es importante para usted en esos momentos acompañar a la familia, aunque ya no haya tratamiento que sostener?

—Muy importante; siempre hay que estar ahí. Imagínate que el doctor Holliday me llamó porque él también lo creía importante.

—¿Le pasó alguna vez de retar a sus pacientes y que se enojaran?

—Yo miro bien a quién reto; en general lo hago cuando sé que va a dar resultados. La gente sabe que es de cariño.

—Los padres apuestan a usted...

—Sí, vienen a que les confirmen que, si no cambian, van a terminar donde ellos ya saben.

—¿Nunca se asustó de esa dependencia que tienen los pacientes hacia usted?

—Sí, yo creo que aposté mucho a la medicina, me lo dice mi hijo.

—¿Puede fallar acercarse tanto?

—¡No! Al paciente yo primero me lo gano, soy su amigo, soy su par, y sabe que si lo tengo que retar lo voy a hacer.

—La dependencia también es suya...

—Sí, yo no puedo dejar de trabajar, a mí me gratifica esto. Me gratifica ver cómo un chico por el que no se daba una moneda sale adelante; me gratifica que un niño de dos años le pida a la madre ir a ver al “médico viejito” porque quiere verme.

—Una paciente suya adolescente me vino a ver asustada porque quedó embarazada y estaba perdiendo el riñón y me dijo: “¿Sabe qué pasa? El riñón no es mío, es del Dr. Ramírez.”

En la vida de esa chica tenía mucho poder... ¿Alguna vez sintió que se había equivocado?

—No, y no es de omnipotencia, pero nunca me fui a casa con esa sensación.

—Usted que le tenía miedo a los muertos, ¿qué siente cuando se le muere algún paciente?

—Cuando me toca asistir a una muerte, yo tengo que estar seguro de que hice todo lo que podía hacer. No me moles-

ta la muerte cuando estoy seguro de esto. Cuando uno se pone viejo aprende que hay que darle al paciente derecho a morir.

—¿Hay algo que les quiera decir a los que recién empiezan?

—Que no le den tanto a la medicina, que se den tiempo también para ellos. Yo le di demasiado a esto... y ahora me arrepiento de no haber hecho otras cosas para mí.

Departamento de Pediatría  
Hospital Italiano de Buenos Aires



**HOSPITAL ITALIANO**  
de Buenos Aires

## LLAMADO A CONCURSO BECAS DE INVESTIGACION

La Dirección Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires, a través del Consejo de Investigación y del Departamento de Docencia e Investigación, busca promover el desarrollo de proyectos de investigación independiente en el seno de la institución.

Por este motivo, llama a nuevo concurso para el otorgamiento de **dos becas** de investigación. Los fondos provienen del “overhead” aplicado a la investigación solventada por la industria biomédica.

### Condiciones de admisión del becario

- Profesional investigador en formación, que se desempeñe en el área de la salud, involucrado en una investigación básica o aplicada a la medicina humana.
- Menor de 35 años.
- Preferentemente profesional del HI (no excluyente).
- El Director de la investigación debe ser profesional del HI (excluyente).
- En el caso de que el postulante fuera un residente en funciones del HIBA (se excluye a los jefes de residentes), éste debe contar con el aval del Responsable del Programa de su Residencia y con el del Comité de Residentes y Becarios del DDI y del IUHI

Los proyectos de investigación a ser desarrollados en la institución deberán estar aprobados, por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación (CEPI) y se deberán ajustar a las reglamentaciones del mismo.

### Presentación de la documentación

A través de un formulario electrónico que será anunciado en la página web de la institución desde el 1/06/2010 hasta el 15/07/10 inclusive.

### Informes

Secretaría de Investigación del Departamento de Docencia e Investigación.  
Tel. 54-11-4959-0200 int. 8425. Mail: [jorgelina.bragagnolo@hospitalitaliano.org.ar](mailto:jorgelina.bragagnolo@hospitalitaliano.org.ar)



# El concepto de alostasis: un paso más allá del estrés y la homeostasis

Susana D. Pilnik

## RESUMEN

En el intento de entender los procesos que favorecen el desarrollo de enfermedad y teniendo una mirada holística de la medicina, no podemos hoy entender el estrés solamente como un mecanismo de defensa del organismo frente a una agresión. Numerosas situaciones cotidianas fuerzan los mecanismos de los sistemas fisiológicos y por lo tanto las respuestas son más complejas; aparece aquí el concepto de "alostasis". Ante un agente estresor, los sistemas alostáticos nos permiten responder al estrés psíquico o físico, interno o externo, activando el sistema nervioso autónomo, el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, el sistema cardiovascular, el metabolismo y el sistema inmunitario. Frente a una situación nueva se genera una evaluación cognitiva, condicionada en cada individuo por lo genético, sus experiencias durante el desarrollo y conductas que ha ido aprendiendo a lo largo de la vida, lo que da como resultado una respuesta neuroinmunoendocrina; estas respuestas son fisiológicas y permiten la adaptación frente a situaciones de estrés. Cuando la alostasis es ineficaz o inadecuada o el agente que la motiva se prolonga en el tiempo y no se alcanza la adaptación, se produce una activación desproporcionada o ineficaz, dando lugar a lo que se conoce como "carga alostática", lo cual puede, a largo plazo, ser causa de patología tanto orgánica como psíquica.

Entender los conceptos de alostasis y carga alostática nos permite una mirada más integradora y compleja sobre temas clásicos y a veces simplificados como son el estrés y la homeostasis. La búsqueda de respuestas acerca de por qué nos enfermamos nos fuerza a pensar en la relación entre la genética, el medio ambiente y las vulnerabilidades interindividuales en el proceso de enfermar.

**Palabras clave:** estrés, alostasis, carga alostática.

## ALLOSTASIS. A STEP BEYOND STRESS AND HOMEOSTASIS

### ABSTRACT

In an attempt to understand the process of development of disease and taking a holistic view of medicine, we can no longer understand stress only as a defense mechanism of the organism against aggression. Many everyday situations force a number of physiological responses which together result in a more complex answer; here the concept of "allostasis". As a response to psychological or physical stress, internal or external, allostatic systems activate the autonomic nervous system, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, the cardiovascular system, metabolism, and the immune system. Facing a new situation generates a cognitive evaluation, which is conditioned by each individual's genetics, experiences during development, and behavior acquired throughout life, all resulting in a neuro-immune-endocrine response, which is initially physiological and yields to adaptation. When allostasis is ineffective or inappropriate, or the stressor agent extends over time, adaptation is not achieved, producing what is known as "allostatic load". In the long term, this may result in both organic and psychological disease. Understanding the concept of allostasis and allostatic load, allow us to have a more inclusive and complex insight on stress and homeostasis, a classical subject often times oversimplified. The search for answers for why we get sick forces us to think about the relationship between genetics, environment and interindividual vulnerabilities in the process of becoming ill.

**Key words:** stress, allostasis, allostatic load.

## INTRODUCCIÓN

En 1936 Selye introduce el concepto de estrés el cual representaba los mecanismos de defensa del organismo frente a una agresión. En la actualidad, ese concepto tan limitado a mecanismos cuyo objetivo es mantener la homeostasis no resulta suficiente, ya que vivimos en una sociedad en constante cambio, con tales exigencias de adaptación a nuevas situaciones internas y externas, que si los individuos no logramos esa adaptación nos enfermamos. La genética nos brinda parte de la explicación del proceso de enfermar pero no alcanza, ya que sabemos que no funciona como una "plantilla" que reproduce exactamente aquello a lo que estamos predispuestos a padecer, sino que hay circunstancias epigenéticas que favorecen o contrarrestan la aparición de enfermedades, es decir, aquellas circunstancias que prenden los programas que llevamos en nuestros genes.

La intención de esta actualización es brindar una visión holística de la medicina, sabiendo que el estrés hoy no se circunscribe solamente al trauma y que por lo tanto las respuestas a él son más complejas.

## ALOSTASIS FRENTE A HOMEOSTASIS

El húngaro Hans Selye describe en 1936 el síndrome de adaptación general, también conocido como síndrome de estrés, que consta de tres etapas en respuesta a un agente nocivo. La primera es la "señal de alarma" a partir de la cual el cuerpo se prepara para la "lucha o fuga"; en la segunda etapa, denominada de resistencia, aparecen reacciones adaptativas con alto consumo de energía. Finalmente, si la duración del estrés se prolonga, el cuerpo entra en una tercera etapa que es de agotamiento debido al deterioro del organismo por mantener esa resistencia.<sup>1</sup>

La respuesta de defensa y adaptación, programada por la naturaleza frente a agentes físicos primarios (estrés agudo), es una respuesta corta, limitada en el tiempo, que permite la adaptación del organismo y es compensadora y necesaria frente a una agresión concreta; pero hoy no es adecuada como réplica a los agentes estresantes psíquicos y sociales a los que nos vemos sometidos.

La base del modelo del síndrome de estrés descrita por Selye es la estabilidad de los sistemas fisiológicos para mantener la vida: la homeostasis, que tiene un rango estrecho de variabilidad para mantener ese equilibrio.<sup>1</sup>

En la vida moderna el concepto de estrés debe aplicarse a las innumerables circunstancias propias de la actividad cotidiana que constantemente fuerzan los mecanismos de los sistemas fisiológicos.

En 1988 Sterling<sup>2</sup> y luego en 2002 McEwen desarrollan el concepto de "alostasis". Con este término intentan reflejar de manera más eficaz las circunstancias medioambientales y los estímulos a los que se expone el individuo todos los días. Dicho en otras palabras, es el nivel de actividad necesario

del organismo para mantener la estabilidad en ambientes en constante cambio, indispensable para la supervivencia.<sup>3</sup> Los sistemas alostáticos nos permiten responder al estrés psíquico o físico, interno o externo, activando el sistema nervioso autónomo, el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, el sistema cardiovascular, el metabolismo y el sistema inmunitario con el objetivo de responder a un agente estresor. Ante un desafío se ponen en marcha dichos sistemas alostáticos que inician una respuesta de adaptación hasta lograr un nuevo punto de equilibrio. La alostasis es un concepto dinámico, es la necesidad a la que se ve forzado el organismo de cambiar los puntos de estabilidad con el fin de mantener una adaptación ante demandas constantemente variables. Es un proceso activo, que implica lograr un nuevo equilibrio.<sup>3</sup>

Lo diferenciamos de la homeostasis, la que involucra los procedimientos imprescindibles para la vida y tiene una variabilidad estrecha, y son sistemas biológicos en equilibrio. Es decir, su estado natural es la estabilidad.

Frente a una situación nueva se genera una evaluación cognitiva, que estará condicionada en cada individuo por lo genético, sus experiencias durante el desarrollo y las conductas que ha ido aprendiendo a lo largo de la vida. Esto nos da la diferencia interindividual de respuesta, el cerebro traduce esa evaluación con activación de los sistemas alostáticos y de diferentes mediadores biológicos, los que ejecutarán una respuesta neuroinmunoendocrina. Los mediadores biológicos son los glucocorticoides, las catecolaminas, los aminoácidos excitatorios, las citoquinas, el GABA, el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), etc.<sup>4</sup> Estas respuestas son fisiológicas y preparan al organismo para permitir la alostasis a los efectos de conducirnos a la adaptación frente a situaciones de estrés.

## CARGA ALOSTÁTICA (EL INICIO DE LA ENFERMEDAD)

Cuando la alostasis es ineficaz o inadecuada o el agente que la motiva se prolonga en el tiempo, no se alcanza la adaptación y se produce una activación desproporcionada o ineficaz, que da lugar a lo que se conoce como "carga alostática". Esta traduce el desgaste o agotamiento de los sistemas alostáticos y a largo plazo es causa de patología tanto orgánica como psíquica. El desgaste o agotamiento se produce como resultado de la hiperactividad crónica de los sistemas alostáticos.

En la figura 1 se grafica, según Bruce McEwen, el concepto de carga alostática.

Es importante tener en cuenta que a lo largo de nuestra vida vamos acumulando carga alostática, pero existen ciertos factores individuales que favorecen una mayor carga alostática.

La forma en que una persona percibe una determinada situación resultará de la conjunción de varios factores. Por

un lado su historia, que estará marcada por los eventos importantes en su vida, el medio ambiente y los antecedentes de traumas y/o abusos; todo ello permite la evaluación cognitiva frente a una amenaza y dará una respuesta fisiológica que llevará a la alostasis, es decir, a un nuevo punto de equilibrio, con la consiguiente adaptación; pero, si esta no se alcanza, llevará a aumentar la carga alostática. Frente a una situación de estrés la respuesta normal incluye un período de actividad durante el cual se activan todos los sistemas antes mencionados y un período de recuperación en el cual cesa dicha activación.

La carga alostática se produce cuando no existe este período de recuperación, cuando el funcionamiento es deficiente o no cesa el estímulo estresante.

Analicemos cómo puede incrementarse de diferentes maneras la carga alostática.<sup>3</sup>

*Respuesta prolongada:* es la respuesta observada en aquellas personas con permanentes situaciones de estrés, que no alcanzan a recuperarse y ya tienen que enfrentar una nueva circunstancia adversa.

*Situaciones repetidas:* el individuo no logra adaptarse a estresores del mismo tipo que se repiten en el tiempo. El ejemplo típico es el hablar en público, circunstancia que genera temor y ansiedad. Y, aunque la mayoría de las personas terminan adaptándose, hay aproximadamente un 10% que no lo logra nunca y vive cada exposición como una nueva situación de estrés. La respuesta normal está presente, pero al repetirse el evento tienen una nueva descarga de estrés, lo que no les permite adaptarse. Esto lleva a una exposición prolongada a las hormonas del estrés.

*Falta de adaptación:* se manifiesta en personas incapaces de reprimir las respuestas alostáticas una vez finalizado el estrés.

*Respuesta inadecuada:* cuando el sistema no responde adecuadamente a un estímulo "estresante", la actividad

de otros sistemas aumenta. Si la secreción de cortisol no aumenta como respuesta al estrés, aumenta la secreción de citoquinas inflamatorias, que están contrarreguladas por el cortisol.

La carga alostática además puede ser incrementada por una dieta pobre, el consumo de alcohol y tabaco o puede ser disminuida por la dieta y el ejercicio.

Aunque se ha demostrado en animales de experimentación que las respuestas alostáticas a distintos agentes estresantes no son uniformes, en muchas ocasiones sin embargo existen elementos comunes tanto físicos como psíquicos.

### ¿QUÉ SUCEDE EN NUESTRO ORGANISMO? DE LO FISIOLÓGICO A LO PATOLÓGICO

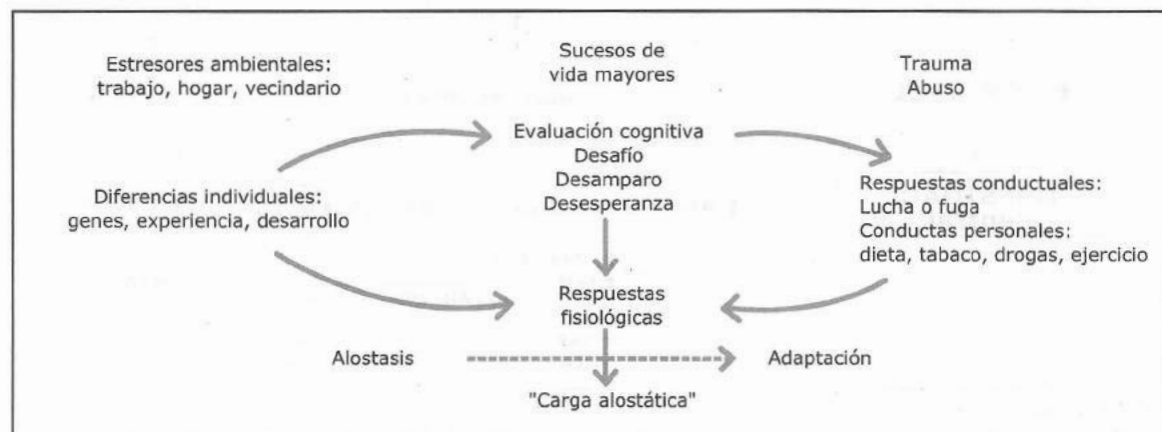
La primera respuesta frente a un agente estresante, estrés agudo, es la activación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA) con el consiguiente aumento del cortisol que a corto plazo da una respuesta metabólica aumentando la neoglucogénesis y la resistencia insulínica, elevación de la presión arterial y la preparación del sistema inmunitario para contrarrestar un posible agente patógeno.<sup>5</sup>

Asimismo, la activación del eje HHA modula respuestas conductuales y de memoria mediante su interacción con otras áreas del sistema nervioso central como son la amígdala y el hipocampo.<sup>6</sup>

Se observa además inhibición de la liberación de gonadotropinas a nivel hipotalámico e hipofisario. Los principales mediadores de la inhibición del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal que caracteriza la respuesta al estrés son las catecolaminas, la serotonina o directamente el CRH (factor de liberación de corticotrofina) a través de receptores CRH-R2, y la vasopresina.<sup>5</sup> En condiciones de estrés se priorizan los sistemas indispensables para la supervivencia, lo que explica que la reproducción sea inhibida.

Otros ejes como el hipotálamo-hipófiso-tiroideo sufren un

**Figura 1.** Efecto de los diferentes factores productores de estrés sobre la alostasis. Cuando falla la adaptación se produce un fenómeno conocido como "carga alostática".<sup>3</sup>



efecto inhibitorio. Se observa también aumento en la secreción de prolactina.

El sistema nervioso autónomo (SNA) también participa, y está representado por el locus coeruleus y un grupo de neuronas noradrenérgicas situadas en la médula y la protuberancia. Estimula además la secreción de adrenalina producida en la médula suprarrenal.

Se observa en el estrés un circuito de estimulación entre el SNA y el eje HHA, de modo que la activación adrenérgica estimula la secreción de CRH, cuyo efecto es estimular la secreción de noradrenalina. Esta a su vez activa la amígdala, principal estructura relacionada con conductas como el miedo y la aversión.<sup>4</sup>

La descarga adrenérgica como sistema de alarma tiene efectos sobre el aparato cardiovascular y también metabólicos produciendo entre otros un aumento de la glucemia, cerrando un círculo vicioso, con alteración en la coagulación, lo que lleva a incrementar el riesgo de enfermedad cardiovascular y de síndrome metabólico (Fig. 2).<sup>5</sup>

Conocemos desde hace mucho tiempo la relación entre estrés e inmunidad. Los glucocorticoides en respuesta al estrés agudo favorecen la translocación de linfocitos, monocitos y células NK a órganos específicos con el fin de contrarrestar la agresión, mientras que el estrés crónico genera una situación de inmunosupresión.<sup>7</sup>

La estimulación del SNA da lugar a un aumento de IL-6 favoreciendo un patrón proinflamatorio, se produce un desvío en la diferenciación de linfocitos Th1 hacia células Th2, promotoras de inmunidad humoral, por lo que se sugiere en el estrés crónico una menor inmunidad celular con una mayor propensión al desarrollo de cáncer.

Las alteraciones en el sueño, en una sociedad que ha perdido varias horas de descanso, llevan a una situación de estrés crónico que refuerza aún más las alteraciones de inmunidad en detrimento de la inmunidad celular. El sueño insuficiente altera el ritmo circadiano y favorece el agotamiento en los sistemas alostáticos.<sup>8</sup>

El sueño insuficiente interfiere el ritmo circadiano normal del hipotálamo, estimulando la actividad de las neuronas orexígenas. Se postula que esto puede afectar a su vez la producción de leptina, grelina y quizás otras hormonas que controlan el apetito. El desequilibrio de dichas hormonas podría favorecer o facilitar la ganancia de peso, con aumento de insulina e insulinoresistencia, lo que constituye otra vía de incremento en el riesgo de desarrollar síndrome metabólico.<sup>8,9</sup>

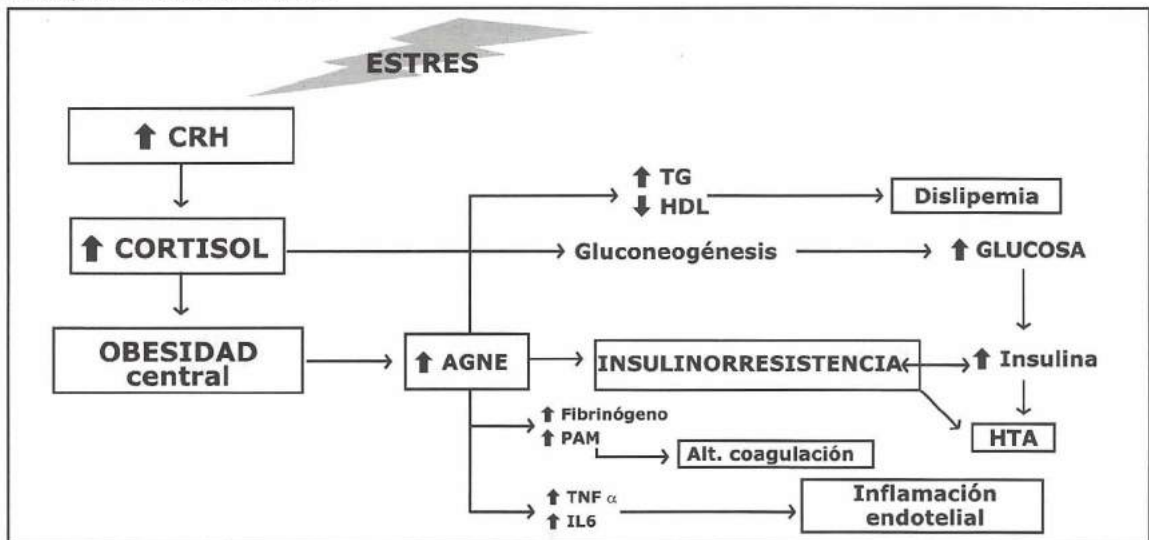
### ENFERMEDAD Y CARGA ALOSTÁTICA

La búsqueda de respuestas acerca de por qué nos enfermamos nos fuerza a pensar en la relación entre la genética, el medio ambiente y las vulnerabilidades interindividuales en el proceso de enfermar.

La naturaleza nos ha brindado un sistema de defensa frente a la agresión, pero; sostenidos en el tiempo, esos mismos mecanismos que nos protegen ceden y terminan enfermándonos.

La respuesta al estrés crónico no contrarregulada o frenada produce carga alostática e impacta en diferentes sistemas, probablemente en aquellos en los que tenemos mayor vulnerabilidad. La carga alostática podría plantearse como desencadenante en un organismo susceptible y con cierta vulnerabilidad.

Figura 2. Respuesta metabólica al estrés.



AGNE, ácidos grasos no esterificados; CRH, factor de liberación de corticotrofina; HDL, colesterol HDL; HTA, hipertensión arterial; IL6, interleuquina 6; PAM, presión arterial media; TG, triglicéridos; TNF, factor de necrosis tumoral

### ¿Cómo impacta la carga alostática?

*En el cerebro:* el cerebro también es vulnerable al cortisol; la alta secreción de cortisol puede llevar a este órgano a aumentar la actividad celular en dos áreas importantes, el hipocampo y la amígdala.

En el caso del hipocampo, el exceso de cortisol puede causar atrofia de las células e incluso daño permanente. El hipocampo y la amígdala son cruciales, no solo en las situaciones estresantes (el miedo, las emociones, la regulación de inmunidad), sino también por su influencia en funciones superiores del cerebro, tales como el aprendizaje y la memoria. Algunos autores muestran la reversibilidad de la atrofia del hipocampo una vez desaparecido el agente estresor.<sup>3</sup>

*En la conducta:* se puede observar ansiedad y depresión debido al aumento del cortisol.<sup>10</sup>

*En el aparato cardiovascular:* en respuesta al estrés hay incremento de adrenalina; el efecto fisiológico o metabólico será producir aumento de la agregación plaquetaria con aumento de fibrinógeno y hemostasis, favoreciendo el riesgo de trombosis e infarto. El aumento de actividad simpática de noradrenalina y cortisol genera una vasoconstricción periférica con aumento de la resistencia vascular que favorece el desarrollo de hipertensión arterial. Esta actividad simpática produce aumento de la frecuencia cardíaca y disminuye el umbral de fibrilación incrementando el riesgo de arritmias y muerte súbita. El aumento de la lipólisis, la obesidad central, la resistencia a la insulina y las dislipemias promueven la aterosclerosis y el infarto de miocardio.<sup>5</sup>

*En el metabolismo:* en respuesta al estrés hay aumento de la actividad simpática de la adrenalina y el cortisol que facilitarán el aumento de la resistencia a la insulina, de la glucogénesis y la glucogenólisis con riesgo de desarrollar síndrome metabólico y diabetes tipo 2.<sup>5,11</sup>

*En el sistema inmunitario:* la clave de la respuesta inmunitaria de nuestro organismo frente a las agresiones es el balance que el organismo hace entre las respuestas Th1 y Th2. Frente al estrés se liberan neurotransmisores glucocorticoides y adrenalina, lo que produce un desequilibrio de la respuesta inmunitaria de Th1 a Th2. En el estrés agudo se prioriza la respuesta Th2 ya que con esta nos preparó la naturaleza para el trauma, las hemorragias, etc. En el estrés crónico esta alteración, incremento de Th2/Th1 con detrimento de la inmunidad celular, podría ser la explicación del incremento de las enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, y tal vez podría desempeñar un papel en la aparición de células cancerígenas.

### ¿CÓMO MEDIMOS LA CARGA ALOSTÁTICA?

#### ¿HAY ALGÚN MARCADOR?

Se ha tratado de identificar algún marcador biológico de carga alostática que permita predecir el riesgo de desarrollar enfermedad.

Numerosos trabajos, fundamentalmente en cardiología,

hacen referencia a la presión arterial, el perímetro de masa grasa abdominal, el colesterol total y el HDL-colesterol, la hemoglobina glicosilada, el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S) como un marcador antagonista de carga alostática, el cortisol plasmático nocturno, la adrenalina y la noradrenalina.<sup>4</sup>

En un seguimiento de medición de estado y riesgo de salud en Costa Rica sobre una población de 3000 personas se tomaron, además de la encuesta y medidas antropométricas, indicadores que forman parte del concepto de "carga alostática". Ellos son: índice de masa corporal y relación cintura-cadera, presión sanguínea sistólica y diastólica, hemoglobina glicosilada, glucosa en ayunas, HDL/LDL y colesterol total, sulfato de dehidroepiandrosterona sérica (DHEA-S), excreción de cortisol en orina, niveles de excreción de norepinefrina y epinefrina, insulina, creatinina y proteína C reactiva.<sup>12</sup>

Otros estudios han evaluado el temperamento del individuo; la ira/hostilidad parecería ser un indicador de riesgo de carga alostática. El temperamento irascible (medible por la Escala de irascibilidad de Spielberger) ha demostrado ser el mayor elemento de riesgo de un evento coronario mayor o menor, aún más que los considerados tradicionales como el tabaquismo, la hipertensión arterial y la dislipemia.<sup>13</sup>

El estudio ARIC<sup>13</sup> en el cual se evaluó la escala de irascibilidad en pacientes hipertensos, mostró que el mayor riesgo se encontraba entre los fumadores y alcohólicos con *score* alto en dicha escala, mientras que la diferencia de riesgo entre hipertensos, diabéticos y dislipémicos no fue importante, lo que demuestra que la conducta y el carácter deben merecer mayor atención en todo abordaje preventivo.

En relación con el cáncer se midieron serotonina, feniletinamina (niveles por debajo de lo normal se correlacionan con depresión) y el metabolito urinario de adrenalina y noradrenalina (MOPEG), cuya elevación se relaciona con ansiedad. En 63 pacientes con cáncer en diferentes estadios se observó que tanto la serotonina como la feniletinamina estaban muy por debajo de los valores normales. Los autores se preguntan si este hallazgo es previo a la aparición del cáncer o es una consecuencia.<sup>14</sup>

### CONCLUSIÓN

Entender el concepto de alostasis y carga alostática nos permite una mirada más integradora y compleja sobre temas clásicos y a veces simplificados como es el estrés y la homeostasis.

Los sistemas alostáticos reflejarían un abanico de respuestas, desde aquellas requeridas para mantener variables fijas necesarias para la supervivencia hasta las más complejas que hacen a los cambios activos y permiten la adaptación. Un concepto importante es que estos sistemas trabajan en

red y no en forma lineal, y se regulan y controlan entre ellos. El concepto de alostasis representa un avance en la integración de recursos neurológicos, psicológicos, endocrinos e inmunitarios, en la necesidad de adaptación a entornos en constante cambio. Podríamos decir que la alostasis se refiere a la calidad de vida y es una concepción dinámica de la salud.

La carga alostática se está utilizando como una medida de la carga fisiológica acumulativa impuesta al cuerpo debido a no poder responder adecuadamente a las exigencias adaptativas de la vida. Podría plantearse como la consecuencia en un organismo susceptible y con cierta vulnerabilidad, que puede agravar un cuadro en remisión o dificultar la recuperación de un sujeto en tratamiento.

Deberíamos considerar el papel de la carga alostática en la génesis de algunas patologías, como la hipertensión ar-

terial, el infarto, los accidentes cerebrovasculares, el síndrome metabólico, las enfermedades inmunológicas y las enfermedades psiquiátricas, como la depresión.

Es tan importante la entrevista clínica como la observación del paciente, la medición de la circunferencia abdominal y los valores de laboratorio, considerar la alostasis y la carga alostática en la práctica clínica y en lo posible detectarla. Debemos considerar la interconsulta con especialistas (cardiólogos, psiquiatras, inmunólogos) ante la duda. Hablar con el paciente, explorar los indicadores de riesgo y proponerle medidas de cuidado y seguimiento, con el objetivo de mejorar la calidad de vida.

Ampliar nuestro horizonte en la consulta aportará un beneficio para el diagnóstico, la prevención y la evolución de los pacientes, jerarquizando la salud.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Selye H. Syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature*. 1936;138:32.
2. Sterling P, Eyer J. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. En: Fisher S, Reason J, editors. *Handbook of life stress, cognition and health*. New York: John Wiley; 1988. p. 629-49.
3. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006;8(4):367-81.
4. Bonet J. El estrés como factor de vulnerabilidad: de la molécula al síndrome [Internet]. Buenos Aires: Gador; [2003?]. [Citado: 27/04/2010]. Disponible en: [http://www.gador.com.ar/iyd/ansi\\_est/estres.htm](http://www.gador.com.ar/iyd/ansi_est/estres.htm).
5. Patchev VK, Patchev AV. Experimental models of stress. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006;8(4):417-32.
6. McEwen BS. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Res*. 2000;886(1-2):172-89.
7. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull*. 2004;130(4):601-30.
8. Cardinali D. *Manual de neurofisiología*. 9ª ed. Buenos Aires, el autor; 2005. Cap. 15, p. 239-64.
9. Chaput JP, Després JP, Bouchard C, et al. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes or impaired glucose tolerance: analyses of the Quebec Family Study. *Sleep Med*. 2009;10(8):919-24.
10. Burke HM, Davis MC, Otte C, et al. Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30(9):846-56.
11. Weiss R, Cali AM, Dziura J, et al. Degree of obesity and glucose allostasis are major effectors of glucose tolerance dynamics in obese youth. *Diabetes Care*. 2007;30(7):1845-50.
12. Méndez Chacón E; Rosero-Bixby L, Fernández Rojas X, et al. Comparación de los resultados de pruebas de laboratorio seleccionadas de un estudio poblacional de adultos mayores de Costa Rica. *Población y Salud en Mesoamérica* [Internet]. 2007 [Citado: 27/04/2010];5(1). Disponible en: <http://ccp.ucr.ac.cr/revista/volumenes/5/5-1/5-1-4/index.htm>.
13. Williams JE, Paton CC, Siegler IC, et al. Anger proneness predicts coronary heart disease risk: prospective analysis from the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation*. 2000;101(17):2034-9.
14. Queralt F, Zappala S, Ostera D. Neurotransmisores en cáncer: experiencia piloto. *Oncología Clínica* 2004;9(3):1107-9.

# Guía de manejo del dengue

Victoria Wurcel

## INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad causada por un virus, transmitida a través del mosquito *Aedes aegypti*, de hábitos domiciliarios, por lo que la enfermedad es predominantemente urbana. El mosquito se desarrolla en envases cerosos que puedan retener agua estancada, como por ejemplo floreros.<sup>1-4</sup>

Toda persona que es picada por un mosquito infectado puede desarrollar la enfermedad. El virus del dengue tiene cuatro serotipos y la infección con un serotipo confiere inmunidad permanente contra él y solo por unos meses contra los otros serotipos. De esta manera, una persona podría tener dengue hasta cuatro veces, una por cada serotipo.

El dengue es un problema creciente de salud pública en el mundo, debido a un aumento de la población de *Aedes aegypti* (por la urbanización rápida y desorganizada con insuficiente provisión de agua potable y recolección de residuos, la gran producción de recipientes descartables que sirven como criaderos de mosquitos y la resistencia del *Aedes aegypti* a los insecticidas) y a la falta de una vacuna eficaz para prevenir la enfermedad.

La enfermedad presenta un espectro clínico amplio, que puede incluir fiebre indiferenciada, fiebre con malestar general, con sangrados menores o sin ellos, los que pueden aumentar su gravedad al inducir extravasación de plasma, trombocitopenia, shock, hemorragias digestivas masivas, afectación de órganos con hepatitis, miocarditis, encefalitis y hasta la muerte.<sup>5</sup> Aunque no se dispone de un medicamento antiviral específico, no es correcto que el dengue no tenga tratamiento alguno. Esta enfermedad puede ser manejada con éxito si aprendemos a clasificar a los pacientes según los síntomas y la fase de la enfermedad que presentan, con la detección temprana de signos de alarma. El shock por dengue se puede prevenir con líquidos intravenosos (cristaloides) dados tempranamente, o tratado eficazmente para evitar otras complicaciones como hemorragias masivas, coagulación intravascular diseminada y falla multiorgánica.<sup>6</sup>

El objetivo de este artículo es contribuir con la preparación de los profesionales y servicios médicos a fin de

evitar las complicaciones y muertes relacionadas con el recrudecimiento de la epidemia de dengue en el período estival.

## DISTRIBUCIÓN

En la Argentina, durante el año 2009 se han registrado casos autóctonos\* (producidos en esa área por la presencia del vector infectante) de la enfermedad en casi todas las provincias del país, como Salta y Jujuy, Formosa, Misiones, Corrientes, Buenos Aires, Catamarca, Córdoba, Chaco, Entre Ríos, La Rioja, Santa Fe, Santiago del Estero, Tucumán, y en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.<sup>7</sup>

El comportamiento del dengue es epidémico, predomina en los meses de mayor temperatura (noviembre a mayo) y en estrecha relación con la ocurrencia de brotes en los países limítrofes.

## FORMA DE TRANSMISIÓN

El dengue se transmite a través de la picadura de la hembra del mosquito *Aedes aegypti*, que debe estar previamente infectado con el virus para transmitir la enfermedad. Los enfermos pueden infectar a los mosquitos desde un día antes de la aparición de los síntomas hasta 5-6 días después del comienzo de estos. Luego de un período de incubación de 8 a 12 días, el mosquito será capaz de infectar a un individuo susceptible y permanecerá infectante el resto de su vida. La enfermedad no se transmite de persona a persona, ni a través de objetos, aunque sí están descriptas la transmisión durante el embarazo y la vía transfusional.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Si bien una alta proporción de las personas infectadas cursarán de manera asintomática, la primera manifestación clínica suele ser la fiebre de intensidad variable. Esta se asocia a cefalea y vómitos, así como dolores corporales, cuadro denominado "dengue clásico". En los niños, es frecuente que la fiebre sea la única manifestación clínica o que se asocie a síntomas digestivos bastante inespecíficos. La fiebre puede durar de 2 a 7 días y asociarse a trastornos del gusto muy característicos. Puede haber enrojecimien-

\*Casos "autóctonos" son aquellos en los que el contagio se produjo en el área, lo que indica la presencia del vector y del virus. En los casos "importados", el paciente adquiere la enfermedad en un área distinta de aquella en la que se hizo el diagnóstico.

to de la faringe aunque otros síntomas y signos del aparato respiratorio no son frecuentes ni importantes. Puede existir dolor abdominal discreto y diarrea, esto último es más frecuente en los pacientes menores de dos años y en los adultos.<sup>8</sup> En los primeros días puede aparecer exantema en un 50% de los pacientes. Esta primera etapa suele durar 48 horas.

En pocas horas un paciente puede pasar de un cuadro leve a un cuadro grave. Al inicio de la fiebre, no es posible predecir si tendrá síntomas y signos leves todo el tiempo, o si evolucionará a una forma grave de la enfermedad. Por lo tanto, el equipo de salud debe realizar un seguimiento estricto del paciente, y este junto a su grupo familiar deben estar atentos a los signos de alarma, controlando hasta al menos 48 horas de finalizada la etapa febril. Identificar la secuencia de las manifestaciones clínicas y de laboratorio es muy importante para diferenciar el dengue de otra enfermedad que pudiera tener semejantes alteraciones (leptospirosis, meningococemia, *influenza*, sepsis, abdomen agudo, etc.) y, además, constituye la única posibilidad de detectar tempranamente cuál es el paciente que puede evolucionar o está ya evolucionando hacia la forma clínica grave de dengue hemorrágico y shock por dengue.<sup>8</sup> Entre el 3° y 6° día para los niños, y entre el 4° y 6° día para los adultos, la fiebre desciende, el dolor abdominal puede hacerse intenso y mantenido, constatarse derrame pleural o ascitis, los vómitos aumentar en frecuencia y comenzar la etapa crítica de la enfermedad, momento de mayor frecuencia de instalación del shock. También en esta etapa puede evidenciarse la hepatomegalia. La presencia de signos de alarma es muy característico del tránsito a esta etapa y anuncia complicaciones.

El hematocrito y el recuento de plaquetas son los exámenes de laboratorio clínico indispensables. El hematocrito comienza siendo normal y va ascendiendo a la vez que los estudios radiológicos de tórax o la ultrasonografía abdominal muestran ascitis o derrame pleural derecho o bilateral. La máxima elevación del hematocrito coincide con el shock. El recuento plaquetario muestra un descenso progresivo hasta llegar a las cifras más bajas durante el día del shock para después ascender rápidamente y normalizarse en pocos días. El shock se presenta con una frecuencia 4 o 5 veces mayor en el momento de la caída de la fiebre o en las primeras 24 horas de la desaparición de esta, que durante la etapa febril.

Existen signos de alarma que anuncian la inminencia del shock, tales como el dolor abdominal intenso y continuo, los vómitos frecuentes, la somnolencia y/o la irritabilidad, así como la caída brusca de la temperatura que conduce a hipotermia a veces asociada a lipotimia. Estos signos identifican tempranamente la existencia de una pérdida de líquidos hacia el espacio extravascular que, por tener un volumen exagerado y producirse de manera súbita, el

paciente difícilmente podrá compensar por sí solo. Por lo tanto, los signos de alarma indican el momento en el cual el paciente puede ser salvado si recibe tratamiento con soluciones hidroelectrolíticas en cantidades suficientes para reponer las pérdidas producidas por la extravasación de plasma, a veces agravada por pérdidas al exterior (sudoración, vómitos, diarreas).

No tienen que estar presentes, de inicio, todos los signos clínicos de shock. Basta constatar el estrechamiento de la presión arterial (PA) diferencial o presión del pulso (diferencia de 20 mm Hg o menos entre la PA máxima o sistólica y la mínima o diastólica), la cual generalmente ha sido precedida por signos de inestabilidad hemodinámica (taquicardia, frialdad, llenado capilar enlentecido, entre otros). Por tanto, no es necesario esperar la hipotensión para diagnosticar shock.

Los signos de shock, la mayoría de las veces, tienen una duración de algunas horas. Pueden apreciarse imágenes radiológicas pulmonares de edema intersticial a veces semejando lesiones neumónicas. Más adelante puede instalarse un síndrome de dificultad respiratoria por edema pulmonar no cardiogénico, con ensombrecimiento del pronóstico. Estos casos graves son más frecuentes en personas que ya padecieron dengue por un serotipo (infección primaria) y se infectan nuevamente (infección secundaria) con un serotipo diferente de aquel que le ocasionó el primer cuadro. Este fenómeno puede ocurrir hasta muchos años después de ocurrida la infección primaria, pero no implica necesariamente que toda infección secundaria conduzca a dengue grave. No obstante, también la infección primaria puede asociarse a dengue grave.

Después de la etapa crítica, el enfermo pasa un tiempo variable en la etapa de recuperación que también requiere atención médica ya que el paciente debe eliminar fisiológicamente el exceso de líquidos que se había extravasado, hasta normalizar todas sus funciones vitales; en el niño y el adulto sano esta diuresis aumentada es bien tolerada, pero hay que vigilar especialmente a cardiopatas, nefrópatas o personas ancianas. Debe vigilarse también una posible coinfección bacteriana, casi siempre pulmonar, así como la aparición del llamado exantema tardío (10 días o más). Algunos pacientes adultos se mantienen muchos días con astenia y algunos refieren bradipsiquia durante semanas (Fig. 1).

#### ¿CÓMO SE CLASIFICA EL DENGUE?

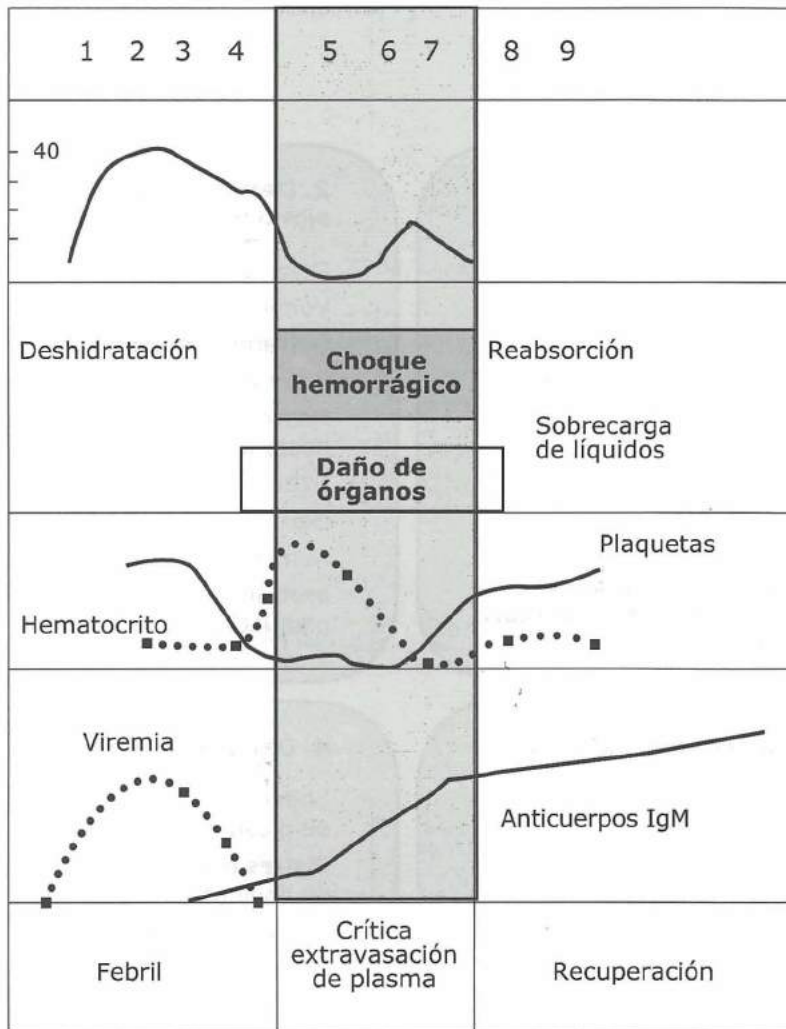
La OMS auspició un estudio internacional, llamado DENCOC<sup>9</sup> (Dengue Control), cuyo objetivo principal fue encontrar una forma de clasificar la enfermedad e identificar los signos de alarma útiles. Se obtuvo información clínica de casi 2000 casos de dengue confirmado, procedentes de siete países de dos continentes. La clasificación surgida es binaria: dengue y dengue grave (Fig. 2).



La figura 3 muestra los criterios que determinan un caso sospechoso de dengue, así como los signos que deben alertar sobre la presencia de un paciente con un compro-

miso progresivamente mayor. En la figura 4 se describe el ámbito de tratamiento recomendado, de acuerdo con el compromiso del paciente.

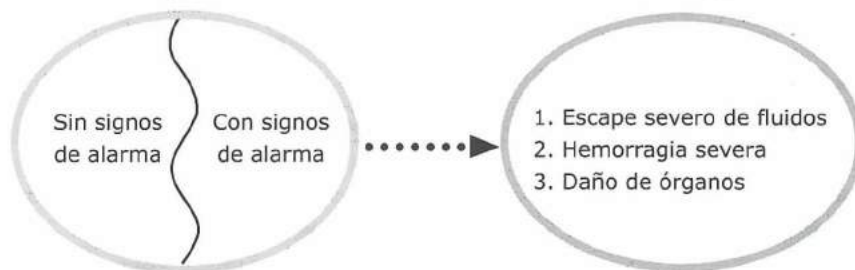
**Figura 1.** Secuencia de manifestaciones clínicas.



**Figura 2.** Clasificación del dengue.

**DENGUE ± signos de alarma**

**DENGUE grave**



**¿CÓMO SE CONFIRMA EL DENGUE?<sup>2-7</sup>**

Si la muestra se toma antes de los 5 días de iniciados los síntomas se solicitará aislamiento del virus y/o detección del genoma viral de muestras de suero y/o tejidos. Si la muestra se toma más de 5 días después de iniciados los síntomas se realizará detección de anticuerpos IgM de virus de dengue.

- Si el resultado es negativo, se descarta el diagnóstico de dengue.
  - Si el resultado es positivo, se pide una segunda muestra para confirmar mediante prueba de neutralización.
- La confirmación serológica y virológica de cada caso sospechoso de dengue no es necesaria para iniciar las medidas de control y el tratamiento del paciente. Si bien es nece-

Figura 3. ¿Cuándo sospechar dengue?

**1. Dengue: caso sospechoso**

**Síndrome febril** (fiebre de 7 días, sin afección de vías aéreas superiores ni etiología definida).

+

**Dos de los siguientes síntomas:** anorexia y náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, dolor retroorbitario, mialgias/artralgias, erupción cutánea, petequias, leucopenia, plaquetopenia.

+

**Que viva en zona endémica de dengue o con presencia de vector, o haya viajado a ella.**

**2. Dengue: determinar signos de alarma**

Dolor abdominal intenso o sostenido.  
 Vómitos abundantes y frecuentes.  
 Derrames serosos / hipoalbuminemia.  
 Sangrado mucoso.  
 Descenso brusco de temperatura, hasta la hipotermia.  
 Irritabilidad, somnolencia.  
 Hepatomegalia.  
 Aumento brusco del hematocrito asociado a descenso brusco de plaquetas.

**3. Dengue: con comorbilidades o riesgo social**

Embarazo.  
 Menores de 3 meses.  
 Adultos mayores (70 años y más).  
 Obesidad.  
 Diabetes mellitus.  
 Cardiópatas.  
 Otras condiciones clínicas (homoglobinopatías, etc.).  
 Riesgo social: vivir solo, difícil acceso al hospital, pobreza extrema.

**4. Dengue grave (1+)**

Shock hipovolémico por fuga de plasma.  
 Distrés respiratorio por acumulación de líquidos.  
 Sangrado grave.  
 Daño orgánico importante.

Figura 4. Ámbito de tratamiento recomendado.<sup>7-10</sup>

Categoría de la clasificación	Lugar de tratamiento
Dengue sin signos de alarma ni comorbilidades	Ambulatorio
Dengue con comorbilidades	Seguimiento estricto ambulatorio o Internación en Sala General
Dengue con signos de alarma	Internación en Sala General
Dengue grave	Internación en Sala de Cuidados Intensivos

sario continuar realizando análisis serológicos y moleculares para verificar si existe introducción de otro serotipo, los estudios de laboratorio en una epidemia se centralizan hacia los casos graves, atípicos o hemorrágicos y para monitorear la expansión del brote hacia nuevas áreas.

Para estos casos específicos, la Dirección de Epidemiología de cada provincia será la encargada de transmitir al personal de salud la cantidad de muestras que deberán ser analizadas, de acuerdo con el algoritmo de toma de muestras emitido por el Laboratorio Nacional de Referencia (INEVH-Maiztegui).

Mientras no se cuente con una vacuna, las estrategias de control deben estar dirigidas a:<sup>2-4</sup>

- Reducir la población de mosquitos.
- Protegerse de las picaduras mediante el uso de ropa adecuada blanca y de manga larga, uso de repelentes de larga duración sobre las partes del cuerpo expuestas (reaplicar cada 3 h) y soluciones de permetrina al 3% en la ropa (reaplicar cada 24 h), telas mosquiteros, espirales o tabletas repelentes.
- Detectar y tratar temprana y adecuadamente los casos de la enfermedad.

Hay acciones simples y económicas que pueden ayudar al control del mosquito sin utilizar productos químicos. Son las tendientes a la eliminación de potenciales criaderos del mosquito mediante la eliminación o el vaciado de tachos, latas, botellas plásticas, cubiertas en desuso, neumáticos viejos y otros recipientes que pueden contener agua.

La apropiación y empoderamiento de la comunidad en los

programas de control del dengue son requisitos fundamentales para su éxito y sostenibilidad.

### ¿CÓMO NOTIFICAR EL CASO DE DENGUE?

Síndrome febril definido como: paciente de cualquier edad y sexo que presente fiebre de menos de 7 días de duración, sin afección de las vías aéreas superiores y sin etiología definida. La notificación deberá ser individual e inmediata, en la planilla de notificación de Síndrome Febril.

Dengue clásico: si se trata del primer caso, o de los primeros casos que se registran en el área o en la temporada, en un área donde ya ha habido casos de dengue (episodio interbrote), la notificación deberá ser individual e inmediata, en la planilla de notificación de síndrome febril. Si se trata de los casos subsiguientes a otros casos ya confirmados en el área o la temporada (un episodio intrabrote), la notificación será de número de casos y debe ser enviada semanalmente a través de su carga en el Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS) o de la planilla C2 impresa. Dengue hemorrágico/shock por dengue: siempre la notificación debe ser individual e inmediata, en la ficha de notificación correspondiente. Se debe utilizar la vía más rápida disponible: teléfono, fax, correo, etc., al nivel superior que corresponda, sea el Hospital o el Área Programática. Las planillas de notificación, así como una guía de manejo del dengue para el equipo de salud se encuentran disponibles en [http://www.msal.gov.ar/htm/site/pdf/guia\\_dengue.pdf](http://www.msal.gov.ar/htm/site/pdf/guia_dengue.pdf). Para más información, el teléfono de referencia es el 0-800-222-1002.

### REFERENCIAS

1. Colombia. Ministerio de la Protección Social. Guía de atención del dengue [Internet]. [Citado: 27/04/2010]. Disponible en: <http://www.minproteccionsocial.gov.co/vbecontent/library/documents/DocNewsNo16175DocumentNo4210.PDF>.
2. Bisset JA, Rodríguez MM; Fernández D, et al. Resistencia a insecticidas y mecanismos de resistencia en *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) de 2 provincias del Perú. *Rev Cubana Med Trop* [Internet]. 2007;59(3):202-8 [Citado: 28/04/2010]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_pdf&pid=S0375-07602007000300004&lng=es&nrm=iso&tln=g=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S0375-07602007000300004&lng=es&nrm=iso&tln=g=es).
3. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds., et al. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.
4. Argentina. Ministerio de Salud. Manual de normas y procedimientos de vigilancia y control de enfermedades de notificación obligatoria: revisión nacional 2007 [Internet]. Buenos Aires: el Ministerio; [2007]. [Citado: 27/04/2010]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/htm/site/pdf/manual-normas-obligatorias.pdf>.
5. Martínez, E. Medical care organization to face dengue epidemics. *Rev Cubana Med Trop* [Internet]. 2009;61(2):1-12 [Citado: 28/04/2010]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mtr/v61n2/mtr01209.pdf>.
6. Martínez E. La prevención de la mortalidad por dengue: un espacio y un reto para la atención primaria de salud. *Rev Panam Salud Pública*. 2006;20(1):60-74.
7. Argentina. Ministerio de Salud. Dirección de Epidemiología. Enfermedades infecciosas: dengue. [Internet]. 2ª ed. Buenos Aires, el Ministerio; 2009. (Guía para el equipo de salud; No. 2) [Citado: 27/04/2010]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/htm/site/pdf/guia-dengue.pdf>.
8. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd ed. Geneva: World Health organization; 1997.
9. European Commission. DENCO study: towards successful dengue prevention and control [Internet]. [Citado: 27/04/2010]. Disponible en: [http://ec.europa.eu/research/health/infectious-diseases/emerging-epidemics/projects/149\\_en.html](http://ec.europa.eu/research/health/infectious-diseases/emerging-epidemics/projects/149_en.html).
10. Plan continental de ampliación e intensificación del combate al *Aedes aegypti*: informe de un Grupo de Trabajo [Internet]. Caracas: Organización Panamericana de la Salud; 1997. [Citado: 27/04/2010]. Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/doc407.pdf>.

# Síndrome de Marfan: actualización

Vanesa V. Lahman y María Gabriela Obregón

## INTRODUCCIÓN

En 1896, un joven pediatra francés llamado Bernard Antoine Marfan, profesor de pediatría de la Universidad de París, publicó un artículo describiendo a una niña de cinco años con los brazos extremadamente largos y lo presentó en un encuentro de la Sociedad Médica de París en el mismo año. Sesenta años más tarde, en 1955, Victor McKusick, médico y genetista del hospital Johns Hopkins de Baltimore (Estados Unidos) describió el síndrome de Marfan completo.

El síndrome de Marfan es una enfermedad genética con un patrón de herencia autosómico dominante, que compromete al tejido conectivo en forma sistémica, y con un alto grado de variabilidad clínica. Las manifestaciones típicas son las que involucran los sistemas ocular, esquelético y cardiovascular. Las mutaciones del gen Fibrillin 1 (FBN1) (OMIM \*134797), localizado en el cromosoma 15q21.1, pueden generar distintos fenotipos, desde características aisladas, hasta presentaciones neonatales graves y rápidamente progresivas que involucran múltiples órganos y sistemas. Si bien la miopía es la patología ocular más frecuente, la subluxación del cristalino (*ectopia lentis*) está presente en el 60% de los individuos afectados y es la más característica del síndrome de Marfan. De todos modos, los afectados tienen riesgo aumentado de padecer desprendimiento de retina, cataratas y glaucoma. El sistema esquelético se caracteriza por sobrecrecimiento óseo e hiperlaxitud articular. Las extremidades son desproporcionadamente largas con respecto al tamaño del tronco (dolicostenomelia). El crecimiento acelerado de las costillas puede generar *pectus excavatum* o *pectus carinatum*. La escoliosis es común y puede ser desde leve hasta grave y progresiva. El mayor grado de morbilidad y el de mortalidad temprana está dado por la enfermedad cardiovascular. Las manifestaciones incluyen: dilatación de la aorta a nivel de los senos de Valsalva, con predisposición a disección y ruptura, prolapso de válvula mitral con regurgitación o sin ella; prolapso de válvula tricúspide y aumento de la arteria pulmonar proximal. Con un manejo médico apropiado los afectados pueden tener una expectativa de vida normal.<sup>1</sup>

## GENÉTICA

El síndrome de Marfan se caracteriza por ser una enfermedad de herencia autosómica dominante. Esto implica que

el riesgo de un afectado de tener descendencia afectada es del 50% en cada gestación. En el 75% de los casos los afectados tienen un progenitor afectado y en el 25% son mutaciones *de novo* (mutación nueva, que no es heredada por los progenitores, sino que se presenta solamente en el afectado). Existe gran variabilidad interfamiliar e intrafamiliar.<sup>1</sup> La prevalencia es de 1:5000 a 1:10 000. En nuestro país no hay registros nacionales, pero se considera que hay alrededor de 6000 afectados. No hay predominio étnico o de género.<sup>2</sup> El gen FBN1 ubicado en 15q21.1 es un gen de gran tamaño (> 600 kb) y la secuencia codificante está altamente fragmentada (65 exones). Su promotor está pobremente caracterizado.<sup>1</sup> El producto de este gen es una proteína llamada fibrilina-1 constituyente de las microfibrillas que componen la matriz extracelular del tejido conectivo. En cultivos de fibroblastos se observa que los afectados tienen, por lo menos, un 50% de ausencia de microfibrillas en relación con los no afectados.<sup>3</sup> Se han descrito más de 200 mutaciones para este gen causantes del síndrome de Marfan (OMIM#154700) o de fenotipos relacionados (véase luego). Existe la correlación genotipo-fenotipo en el síndrome de Marfan. Se sabe que los casos más graves como el Marfan neonatal tienen la alteración en una región del centro del gen entre los exones 24 y 32. Como regla general, las mutaciones causadas por pérdida o ganancia de la secuencia codificante central, a través de deleciones, inserciones o errores de *splicing*, están asociados a una expresión más grave de la enfermedad. Las mutaciones generadas por un codón de terminación prematuro, y que da como resultado un transcrito mutante que es rápidamente degradado, pueden estar asociadas a una condición leve en la que se dificulte hallar los criterios diagnósticos.<sup>1</sup>

## DIAGNÓSTICO

Si bien existe la posibilidad de realizar estudios moleculares para identificar la mutación del gen FBN1, es muy complejo realizarlo por las características del gen previamente descritas, y por la cantidad de mutaciones posibles. Con la búsqueda de mutaciones y la secuenciación se puede llegar a la detección de un 70-93% de los casos. El diagnóstico actualmente se basa en la sumatoria de criterios mayores y menores que se desprenden de la evaluación clínica de los pacientes, y, en algunos casos, está apoyado por la biología molecular.

### CRITERIOS MAYORES (≥ 2 CRITERIOS MAYORES HACEN DIAGNÓSTICO)

- Dilatación o disección aórtica a nivel de los senos de Valsalva.
- Cuatro de ocho criterios esqueléticos: *pectus excavatum* o *carinatum* que requieran cirugía, escoliosis > 20° o espondilolistesis, dolicoestenomelia con aracnodactilia, signos del pulgar y de la muñeca, extensión del codo < 170°, pie plano, acetábulo anormalmente profundo con signos de erosión acelerada en cualquier grado (por Rx), aumento de la envergadura respecto de la talla.
- Ectasia dural lumbosacra (RNM o TC).
- *Ectopia lentis*.
- Historia familiar de síndrome de Marfan (familiar afectado).

### CRITERIOS MENORES (1 CRITERIO MAYOR Y 2 O MÁS CRITERIOS MENORES HACEN DIAGNÓSTICO)

- *Pectus excavatum* de moderada severidad.
- Hiperlaxitud articular.
- Paladar alto con superposición de piezas dentarias.
- Apariencia facial (dolicocefalia, hipoplasia malar, enoftalmos, retrognatia, fisuras palpebrales hacia abajo).
- Neumotórax espontáneo o bullas apicales.
- Prolapso de válvula mitral.
- Dilatación de arteria pulmonar sin causa aparente en menores de 40 años.
- Calcificación del anillo mitral en menores de 40 años.
- Dilatación/disección de la aorta descendente torácico-abdominal en menores de 50 años.
- Córnea chata, aumento de la longitud axial del globo ocular, iris hipoplásico o músculo ciliar hipoplásico.
- Estrías atróficas sin causa aparente.
- Hernia incisional o recurrente.

### ENFERMEDADES RELACIONADAS

Los siguientes son otros fenotipos asociados con mutaciones en FBN1:

- Síndrome de prolapso de válvula mitral (con afectación esquelética o sin ella) OMIM #157700.
- Aneurisma aórtico con otras características de síndrome de Marfan.
- Características esqueléticas aisladas que predominan en el síndrome de Marfan.
- *Ectopia lentis* familiar OMIM #129600.
- Síndrome de Shprintzen-Goldberg (se caracteriza por presentar signos clínicos de síndrome de Marfan con craneosinostosis) OMIM #182212.
- Fenotipo MASS (prolapso Mitral, agrandamiento Aórtico no progresivo y hallazgos en piel (Skin) y esqueléticos (Skeletal) OMIM #604308.
- Síndrome de Loeys-Dietz (también llamado Furlong) OMIM #609192.

### DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

- Aneurismas o disección de aorta torácica familiar OMIM #607086.
- Síndrome de Ehlers-Danlos OMIM#130050.
- Aracnodactilia contractural congénita (CCA) OMIM #121050.
- Homocistinuria OMIM #236200.
- Síndrome de Stickler OMIM #108300.
- Síndrome de X Frágil OMIM #300624.

### EMBARAZO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE MARFAN

Las mujeres afectadas que están embarazadas son de alto riesgo obstétrico. Tienen mayor probabilidad de dilatación o disección aórtica durante la gestación e incluso en el posparto inmediato. Esto es más relevante especialmente en mujeres que comienzan el embarazo con una dimensión aórtica máxima superior a los 4 cm.

### CONTROLES MÉDICOS PARA EL SEGUIMIENTO

Hoy sabemos que la interdisciplina es mandatoria y más aún en enfermedades que tienen afectación multiorgánica. Por eso, debemos tener en cuenta que los controles deben ser realizados por médicos especializados que conozcan esta enfermedad. Es ideal contar con un equipo que incluya genetista, psicólogo, ortopedista, oftalmólogo, cardiólogo, cardiocirujano, nutricionista y odontólogo.

Se deberán realizar los siguientes controles:

- Ecocardiograma y control por cardiólogo. La raíz aórtica deberá ser interpretada sobre la base de parámetros tomados según edad y tamaño corporal.
- Rx de manos, pies y columna y control por ortopedista.
- Evaluación oftalmológica para detección de subluxación de cristalino y cataratas, realizado por biomicroscopía (lámpara de hendidura), medición de la presión intraocular por riesgo de glaucoma, evaluar fondo de ojo por riesgo de desprendimiento de retina, detectar vicios de refracción especialmente en niños por el riesgo de ambliopía.

### TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES

Oculares: muchas veces solo se corrige con lentes. Otras se requiere cirugía. Una lente artificial puede ser implantada luego del crecimiento completo. Una corrección refractiva en niños es mandatoria por el riesgo de ambliopía. Cardiovasculares: la cirugía de aorta está indicada cuando se exceden los 5 cm en adultos y adolescentes, si hay un incremento del diámetro de 1 cm al año, o si hay una regurgitación progresiva. Hay que instaurar una terapéutica más agresiva respecto del tratamiento quirúrgico, cuando se trate de una familia con antecedentes de disección aórtica temprana. Cuando se presenta una insuficiencia cardíaca congestiva refractaria al tratamiento farmacológico, puede ser necesaria una cirugía.

Esqueléticas: puede ser requerida la estabilización de la columna a causa de la escoliosis. Si el *pectus excavatum* es grave necesitará corrección quirúrgica. Por pie plano es frecuente que los pacientes presenten dolores en las piernas y calambres, por lo que estaría indicada la corrección con plantillas. Rara vez está indicada la cirugía. Con respecto al crecimiento acelerado raramente se utiliza el tratamiento hormonal.

Dentales: pueden requerir el uso de expansores de paladar. Otras:

La ectasia dural es generalmente asintomática. No hay terapias eficaces para las que son sintomáticas. Las hernias suelen recurrir luego de la cirugía. Las mallas de soporte minimizan el riesgo. El neumotórax puede ser un problema recurrente. Su manejo requiere tratamiento quirúrgico con remoción de bullas.

### PREVENCIÓN

La medicación con betabloqueantes reduce el estrés hemodinámico. El verapamilo es una alternativa si no se pueden usar betabloqueantes (asma bronquial) o no son bien tolerados. La profilaxis para endocarditis está indicada previa a tratamientos dentales.

Se sugiere no realizar deportes competitivos, de contacto, ejercicios isométricos ni actividades que causen lesión o dolor de articulaciones. Evitar fármacos que estimulen el sistema cardiovascular como descongestivos. La cafeína puede agravar la tendencia a las arritmias. Para pacientes con tendencia a neumotórax se prohíbe el uso de instru-

mentos de viento (ventilar contra resistencia) o ventilación con presión positiva.<sup>1</sup>

### PERSONAJES CÉLEBRES CON SÍNDROME DE MARFAN

El síndrome de Marfan no se diagnosticó hasta el siglo XX, pero especulaciones que surgen sobre figuras históricas revelan que posiblemente Niccolò Paganini, el faraón Akenaton y la reina María de Escocia (María Estuardo) hayan padecido esta enfermedad.<sup>2,5</sup>

El presidente Abraham Lincoln también tenía un fenotipo de síndrome de Marfan, pero se sugirieron estudios moleculares de su ADN que aún no fueron concluyentes. Probablemente haya sido un síndrome de Stickler o un Marfan-like.<sup>4</sup> Al actor Vincent Schiavelli se le diagnosticó este síndrome y a muchos otros famosos deportistas y músicos.<sup>5</sup>

### CONCLUSIONES

Conocer esta entidad es importante, tanto para los médicos clínicos de adultos y pediatras, como para los especialistas. Siempre se sugiere un abordaje multidisciplinario dada la afectación multiorgánica.

Es relevante tener en cuenta que los criterios clínicos son muy útiles al momento de definir el diagnóstico, pero son edad-dependientes. Esto significa que muchos pacientes en pediatría reúnen algunos criterios, que sin embargo no alcanzan para definir la afectación, y, con el seguimiento longitudinal, se puede definir o descartar la enfermedad, a veces apoyándose en las técnicas de biología molecular.

### REFERENCIAS

1. Dietz HC. Marfan syndrome [Internet]. En: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, editors, et al. GeneReviews. Seattle: University of Washington; 1993-2001 April 18. [Actualizado: 2009 Jun 30; citado: 25/08/2009]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=marfan>.
2. Asociación Amar. Síndrome de Marfan [Internet]. [Buenos Aires]: [la Asociación]; 2007. [Citado: 28/08/2009]. Disponible en: <http://www.marfan.org.ar/>.
3. Dietz HC, Pyeritz RE. Marfan syndrome and related disorders. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, eds., et al. The metabolic and molecular bases of inherited disease (OMMBID). New York: McGraw-Hill; 2001. Cap. 206.
4. Kroen C. Abraham Lincoln and the 'Lincoln sign'. Cleve Clin J Med. 2007;74(2):108-10.
5. National Marfan Foundation [Internet]. New York ; 2010. [Citado: 28/08/2009]. Disponible en: <http://www.marfan.org/marfan/>.

# El libro hipocondríaco del siglo XXI

Eduardo Giordanino

## LAS FORMAS DEL LIBRO

*El libro matará al edificio.*

*La imprenta matará a la iglesia.*

Victor Hugo, Notre-Dame de Paris, V, 2

Hoy tenemos libros con varias formas y formatos: de papel, digitales, que circulan por monitores. Borges dijo una vez: "he oído hablar de libros sagrados, pero nunca de radios sagrados o televisores sagrados".

En la Universidad de Illinois, poco después de nacida Internet (aún sin bautizar), en 1971 comenzó el Proyecto Gutenberg, una biblioteca digital gratuita de grandes obras en formato de texto plano. Diez años después apareció un diccionario electrónico editado por Random House, considerado como el primer libro electrónico comercial. En 1997 se presentó el DOI en la Feria de Frankfurt, un sistema administrador de derechos digitales que permite controlar la distribución, uso y acceso de los recursos electrónicos.

Durante estas cinco décadas han circulado comentarios apocalípticos e integrados frente a los nuevos formatos del libro, entre ellos la famosa frase del arcediano de *Notre-Dame de Paris* refiriéndose a las catedrales: los libros matarán a la arquitectura. Frase reformulada varias veces: la televisión matará a la radio, la computadora matará al libro, el video matará al cine, el DVD matará al cine... Fue usada también para dar marco a un célebre congreso sobre el futuro del libro (Nunberg, 1998).

En este horizonte de eventos, consideramos que el libro es hipocondríaco, pues cree estar enfermo. Si estuviera enfermo, habría menos ejemplares en existencia; contrariamente a ello, continuamente aparecen más libros, gracias a la grafomanía universal (verdadera pandemia). Pero analicemos el sintagma "libro hipocondríaco", comenzando por la condición. Según el *Manual Merck*, "la hipocondría es un trastorno en el cual una persona refiere síntomas físicos y está especialmente preocupada porque cree firmemente que corresponden a una enfermedad grave" (1999). Los síntomas equivaldrían a las creencias de ciertos sectores editoriales, y consisten en que "las preocupaciones de la persona por la gravedad de la enfermedad están basadas a menudo en una incorrecta interpretación de las funciones normales del organismo" (*ibid.*).

En nuestra lengua la definición de libro ha sido más desafortunada.

Según la primera acepción del DRAE (Diccionario de la Real Academia Española), un libro es un "Conjunto de muchas hojas de papel u otro material semejante que, encuadernadas, forman un volumen".

Según esta acepción, un cuaderno escolar lleno de palotes y garabatos sería un libro. Pero también lo sería un muestrario de telas. La segunda acepción dice que un libro es una "Obra científica, literaria o de cualquier otra índole con extensión suficiente para formar volumen, que puede aparecer impresa o en otro soporte. *Voy a escribir un libro. La editorial presentará el atlas en forma de libro electrónico*".

La RAE no detalla cuál es la "extensión suficiente" (en centímetros, páginas o palabras) necesarias para formar "volumen" (cuya definición tendríamos que consultar); a su vez esta obra podría aparecer impresa o "en otro soporte", con lo cual el diccionario impreso de la RAE quizá fuera un libro.

En España, una nueva concepción de la lectura y del libro fue reflejada en la sanción de la Ley N° 10 de 2007 sobre la lectura, el libro y las bibliotecas. La ley define el libro como "obra científica, artística, literaria o de cualquier otra índole que constituye una publicación unitaria en uno o varios volúmenes y que puede aparecer impresa o en cualquier otro soporte susceptible de lectura" (España, 2007), siguiendo a pie juntillas la definición del diccionario de la Academia. El salto del papel a lo digital se logra con dos palabras: "otro soporte". En la Argentina, la Ley N° 25.446 de Fomento del libro y la lectura (2001) no brinda una definición; simplemente da una enumeración que cubre a "los libros, fascículos e impresos similares, cualquiera sea su género y soporte". Incluye los "componentes de las ediciones [...] cualquiera sea su soporte, siempre que los mismos constituyan una unidad de venta". La ausencia de definición permite el ingreso del ídolo del mercado.

Entonces, considerando que no sabemos qué es un libro, ¿podríamos preguntarnos qué es un libro electrónico? De las variadas definiciones existentes, elegimos la de Franganillo (2008): "Material capaz de almacenar y transmitir un cierto conjunto de información (puede ser tangible o intangible)".

El concepto de intangibilidad podría llevarnos a Hegel (quien sostuvo que quemar los ejemplares de papel no bastaba para eliminar las obras de pensamiento, mehez eternos). Recordemos que, aunque los *bytes* no sean “tangibles”, hasta ahora no existen separados de los discos duros, los DVD o los *pendrives*. Los recursos (objetos, libros) electrónicos tienen una realidad física, mal que les pese a los abogados, tan adeptos a hablar sobre la “intangibilidad” del espacio informático.

Hace doce años Spina y Giordanino rescataban los rasgos más significativos del *e-book*: 1) la facilidad para cambiar y actualizar la información contenida, 2) la capacidad para almacenar información, que afecta los tipos y uso y 3) la interactividad. Según ambos autores, “el concepto de libro electrónico nació relacionado específicamente con desarrollos tecnológicos en el ámbito de la informática, dando origen a una nueva forma de edición sin papel. Baker define el libro electrónico como ‘una colección de páginas de información dinámica e interactiva implementadas en una metáfora de libro’” (1998).

En las definiciones estudiadas vemos la presencia constante del libro como una herramienta de información, como fuente autorizada de información. Así, en el imaginario colectivo, hay un correlato entre buscar información y buscar libros.

El libro siempre estuvo ligado a la tecnología, siempre hubo un aprovechamiento de los materiales y una solución ergonómica. Así ocurre desde los libros de barro usados en Sumeria, el papiro en Egipto, el códex en Roma, el pergamino en Europa, el papel y la imprenta después de Gutenberg. La aparición de otras máquinas de reproducción posibilita otros medios de circulación de la información. En las últimas tres décadas del siglo XX sufrimos la famosa “neurosis de la fotocopia”: buscar, comprar y acumular las fotocopias de los textos equivalía a poseer el conocimiento inmerso en la información fotocopiada. “Al salir de la biblioteca con un manojito de fotocopias, uno tiene la certeza de que normalmente nunca podrá leerlas todas, ni siquiera podrá más tarde encontrarlas” (Eco, 1986). De esta neurosis ligada al soporte papel, pasamos al entorno digital y hoy sufrimos la neurosis del PDF: recuperamos y guardamos innumerables archivos PDF, creyendo que nos apropiamos de su contenido intelectual.

La neurosis del PDF nos contagia fobia a los formatos: del ya conocido PDF pasamos por HTML, DOC, DOCx, PPT, RTF, XML y un largo etcétera. La epidemia sigue: debido a que la información crece exponencialmente, sufrimos de *infoxicación*: intoxicación producida por la sobreabundancia de información (Cornella, 1994). Si bien siempre ha habido demasiado para leer, es cierto que en nuestro contexto actual de conexión continua a las redes, “la facilidad de acceso tiende a exacerbar la impresión de sobrecarga, en lugar de aliviarla”, como acertadamente se-

ñala Nunberg (1998). La infoxicación es el fenómeno cuyos orígenes fueron señalados por Simon (1971) cuando afirmó que “una riqueza de información crea una pobreza de atención”, y que fue enunciado por Dogbert como “la información bombardea tu cerebro como una manguera arroja agua en una taza de té” (Adams, 2000).

La producción de libros crece exponencialmente, siguiendo la ley de Price (1973), con una producción mundial anual que supera el millón de títulos. Según datos recopilados por Zaid (1996), el ritmo de crecimiento de los títulos es cinco veces mayor que el de crecimiento poblacional. A este fenómeno se lo denominó, en la década de 1970, la “explosión del libro”. Siempre habrá más libros que no podremos leer, son los demasiados libros que menciona Zaid. El total mundial acumulado se calcula en más de 75 millones de obras. La tabla 1 muestra la evolución del acumulado de títulos a nivel mundial.

#### LA FORMA DE LOS LIBROS ELECTRÓNICOS

Hay dos acepciones principales cuando se usa el sintagma “libro electrónico”. La primera tiene un correlato directo con la noción “antigua” de libro que considera al libro electrónico como una obra que un editor (autor-lector) dispone en Internet o que puede adquirirse en una librería virtual.

En la Argentina, algunas librerías y editoriales en línea ya ofrecen libros en formatos electrónicos, por ejemplo: *Leer-e*, *CapítuloDos*, *Voces del Sur*, etcétera.

La segunda acepción se refiere a los dispositivos lectores de libros electrónicos, que son aparatos que permiten leer y almacenar libros en versiones digitales que usan la tecnología de tinta electrónica. Entre ellos: *Kindle* de Amazon, *I-Rex*, *Sony Reader*. Aceptan varios formatos, como PDF, HTML, y poseen ranuras para tarjetas de memoria. Las dimensiones varían entre los 17 y 27 cm de alto, 2 cm de espesor y sus pantallas tienen un tamaño de 6 a 10 pulgadas.

Tabla 1. Títulos de libros, nivel mundial (acumulativo)

Año	Títulos
1550	35 000
1650	150 000
1750	700 000
1850	3 300 000
1950	16 000 000
2000	52 000 000
2009	75 000 000

Fuente: Zaid, 1996. Elaboración propia.



### LAS NUEVAS FORMAS DE EDICIÓN

Además de las formas de edición electrónica, que ya cuentan con manuales y estilos, debemos considerar los estilos de impresión, entre los que destacamos el POD (*Print on Demand*): “impresión a pedido”. Es un procedimiento de producción a mitad de camino entre el libro electrónico y el libro impreso por el cual puede “editarse” un texto sin necesidad de imprimirlo, al menos hasta que se produzca la venta de ejemplares en concreto.

La impresión a pedido invierte el paradigma editorial tradicional “impriman y distribuyan”, ya que primero se distribuye y luego se imprime.

Entre las principales ventajas del POD figuran: la posibilidad de imprimir tiradas reducidas (un solo ejemplar), el fenómeno de “stock cero” (no hace falta depósito y la distribución es más sencilla), la facilidad de actualización (importante en los libros de texto), simplificación del testeado del producto (permite correcciones). Puede señalarse desde el punto de vista de la producción su alto costo inicial, pero este luego se va reduciendo.

### LA COMUNICACIÓN EN LAS REDES SOCIALES

La *Web social* o *Web 2.0* es un concepto creado por Tim O’Reilly para referirse a una segunda generación en la historia de la Web basada en las comunidades de usuarios y en una gama especial de servicios, como las redes sociales, los *blogs*, los *wikis* o las *folclonomías*, que fomentan la colaboración y el intercambio ágil de información entre los participantes. La *Web 2.0* es un concepto que apunta a una forma de construir sitios y aplicaciones web “que tienen en cuenta a los usuarios no como meros receptores de información sino como creadores de la misma”, donde interactúan con el sistema y entre ellos (Serrano Cobos, 2006). Concepto que se pone de moda desde el año 2000 en adelante, y se usa en contraposición a la “Web 1”, que hace referencia a las páginas HTML estáticas, distintas de las de la *Web 2.0*, cuyos sitios funcionan más como punto de encuentro, a diferencia de los *websites* tradicionales creados entre 1989 y 1999.

A partir del desarrollo de la *Web 2.0*, las formas de comunicación cambiaron de manera radical. En este contexto fluctuante, las empresas se suman con nuevas estrategias de marketing más eficaces y menos costosas (Calcagno Quijano, 2009). El mundo editorial incursiona en la *Web 2.0* con *Facebook*, *Youtube* y los *blogs*.

### DEL BLOG AL LIBRO “DE PAPEL”

El origen del término *blog* procede de los cuadernos de viaje usados en los barcos y que el capitán guardaba en la bitácora. *Blog* surge de la suma de *web* y *log* (*weblog* = *blog*). Por lo general los *blogs* acumulan entradas en forma cronológica, dejando visible siempre la más reciente; las anotaciones (“posteos”) más antiguas quedan archivadas por mes y año. Actualmente cumplen un papel retroa-

limentador de la industria editorial, ya que a partir de un *blog* puede generarse un libro (de papel). Entre numerosos ejemplos podemos citar: *Más respeto que soy tu madre*, de Hernán Casciari y *El cuaderno*, de José Saramago. Junto a los *blogs* debemos considerar los *websites de lectores*, creados y mantenidos por los lectores, que son puntos estratégicos de marketing para las empresas. Como caso representativo mencionamos “El rincón romántico” (<http://www.elrinconromantico.com/>), dedicado a la novela romántica. Incluye noticias, novedades, reseñas críticas, rankings como “Las 100 mejores novelas románticas”, preparado a partir de los votos de las lectoras participantes.

Un lugar destacado en este análisis corresponde a los *websites* de autores, por caso el de José A. Millán dedicado a su obra *El candidato melancólico* (<http://jamillan.com/candidato/indexnw.htm>), que contiene dos secciones principales: una con acceso al índice, la introducción y un capítulo de muestra; otra con un concurso de etimologías y *blog* sobre etimologías con comentarios de los lectores. Millán pidió a la editorial que los gastos de promoción se invirtieran en el desarrollo de una página web que él mismo moderaría y que estaría dedicada al mundo de las etimologías. Mediante juegos, concursos y curiosidades, este *website* sigue activo y cuenta con miles de seguidores que participan activamente sumando contenidos.

### GOOGLE LIBROS, LIBRERÍA Y BIBLIOTECA EN LÍNEA 24/7

La iniciativa *Google Libros* es una de las más innovadoras y polémicas de Internet. Según Sergey Brin, cofundador y presidente de Tecnología de Google, “el objetivo de Google consiste en organizar información proveniente de todo el mundo y hacerla accesible y útil de forma universal. Hoy, junto con autores, editores y bibliotecas, hemos dado un gran salto adelante en el cumplimiento de esta misión” (Google, 2009).

La búsqueda de libros de Google funciona igual que una búsqueda en la *web*. Cuando se hace una búsqueda en Google, los términos son buscados en su base de datos índice de los libros. Los resultados pertinentes se incluyen en el listado, y al clickear en alguno se accede a las páginas relevantes del libro. Se puede consultar información del libro (hojearlo), así como enlaces para comprarlo, consultarlo o pedirlo en préstamo.

Hay tres tipos de acceso al contenido de los libros: 1) libros publicados y protegidos por derechos de autor. Son aquellos que los editores aún venden de forma activa, que se ven en la mayoría de las librerías. En este acceso se permite, por acuerdo con los editores: “vista previa” y “compra”; 2) libros descatalogados protegidos por derechos de autor. Estos libros no se publican ni se comercializan de forma activa, la única forma de encontrarlos es buscarlos

en bibliotecas o librerías de segunda mano. Con este acceso Google propone previsualización y compra; 3) libros no protegidos por derechos de autor. Este acuerdo no afecta la forma de mostrar los libros; Google permitirá que los usuarios lean, descarguen e impriman estos libros.

Con esta poderosa herramienta de Google, en septiembre de 2009 se puede buscar en el texto completo de unos siete millones de libros. El proyecto está pasando por un periodo de prueba, en particular debido a su innovadora tecnología de escaneo de textos.

El corazón de este proyecto de Google se basa en un recurso del pasado, formado por todos los libros publicados. El enemigo presente es la *Open Book Alliance*, formada por Microsoft, Yahoo! y Amazon.com (sus principales competidores). El objetivo futuro es vender libros digitales. En palabras de Brin, "si bien este acuerdo nos beneficia a todos, los principales beneficiarios son los lectores, que tendrán al alcance de la mano la tremenda cantidad de información que se encuentra en los libros de todo el mundo".

#### AMAZON: REGISTROS DE LIBROS ENRIQUECIDOS

Las innovaciones que introdujo Amazon como librería en línea son tantas que podría dedicarse un libro de comercialización entero a su análisis (por supuesto ya existen varios). La primera innovación fue incluir los comentarios de los lectores. Posteriormente agregaron varias funcionalidades que convierten a sus registros en descripciones bibliográficas más informativas que las de los propios editores y de las bibliotecas.

La tabla 2 esquematiza las principales herramientas informativas de Amazon.

Cada una de estas herramientas posee submenús con otros abanicos de posibilidades de información. Por ejemplo, la herramienta "Dentro de este libro" (*Inside this book™*) nos informa sobre las oraciones más importantes, brindán-

**Tabla 2.** Herramientas informativas de Amazon

- Imagen y descripción general del ítem
- Look inside! (hojear el libro)
- Comprado frecuentemente con...
- Los clientes que compraron este título también compraron...
- Reseñas del editor
- Detalles del producto (datos bibliográficos)
- Sobre el autor
- Dentro de este libro (frases, estadísticas, páginas, búsquedas)
- Citas (libros que cita y libros que lo citan)
- Libros sobre temáticas similares
- Productos asociados al tema
- Etiquetas de usuarios relacionadas con el tema
- Reseñas de los usuarios/consumidores
- Discusiones de los usuarios
- Buscar ítems similares por categoría (encabezamientos de materia)
- Buscar ítems similares por tema (descriptores)

Fuente: Amazon (2009), elaboración propia.

donos acceso a una lista de títulos sobre temas similares, una concordancia (con la "nube" de palabras), estadísticas del texto, acceso a páginas seleccionadas y un buscador. Esta herramienta contiene las siguientes funcionalidades:

1. *Primera oración*: la primera frase del libro junto a un enlace para leer la primera página.
2. *Frases principales*: las frases principales se construyen a partir de las frases destacadas y a partir de las frases estadísticamente improbables.
3. *Páginas de muestra*: cuando pasa el puntero sobre la imagen de la tapa aparecen enlaces a distintas partes del libro, como la tapa y contratapa, el índice, la tabla de contenido y fragmentos
4. *Citas*: si un libro cita a otros libros, se ofrece una lista; si es citado por otros libros, se exhibe un listado junto a enlaces al libro donde aparece la cita.
5. *Libros sobre temas relacionados*: esta funcionalidad usa "oraciones clave" para identificar libros que traten acerca de la misma temática o usen frases similares.
6. *Estadísticas del texto*: una colección de datos sobre el texto de un libro, como la cantidad de palabras y párrafos, y el tipo de legibilidad. Incluye datos interesantes para editores, como la cantidad de caracteres con espacios; y otros divertidos, como la cantidad de palabras por dólar; o la famosa "nube de palabras" (forma visual de la concordancia, que permite apreciar fácilmente la frecuencia de las palabras).

Señalemos también que en Amazon muchos títulos se presentan en distintos formatos: rústica, tapa dura, de lujo, Kindle Book, en audio en CD o en archivo para descargar.

#### LAS TENDENCIAS EN EDICIÓN DE LIBROS ELECTRÓNICOS

En España, entre los datos más significativos encontramos que durante el año 2008, el total de la producción española editorial aumentó un 7.7% con respecto al año anterior: 95 508 libros editados, frente a 88 679 de 2007 (véase Tabla 3); mientras que en la edición en otros soportes, la edición electrónica ha tenido un aumento del 5.2% respecto al año anterior.

Según la misma fuente, en 2009 la producción en otros soportes alcanzó los 13 250 títulos, como se ve en la tabla 4. En el año 2009, la edición española en otros soportes (Fig. 1) muestra un salto cuantitativo notable, con un incremento del 52% (13 250 soportes en 2009 frente a 8715 en 2008). En tanto que la denominada "edición electrónica" ha tenido un aumento del 48% con respecto al año 2008. Es significativo el aumento de la edición electrónica en el sector editorial español.

#### EL LIBRO ELECTRÓNICO EN LA ARGENTINA (ALGUNAS CIFRAS)

En la Argentina en el año 2008 la producción total del sec-

tor editorial fue de 20 038 títulos, con más de 82 millones de ejemplares. El 96% de la producción se imprime en papel y el 4% restante, con soporte distinto del papel. En algunos casos eufemísticamente, ya que se incluyen en este apartado las ediciones en Braille, que son en soporte papel. De acuerdo con los datos ofrecidos por la Cámara Argentina del Libro, el 4% de la producción en otros soportes está formado por unos 800 títulos, del cual la mayoría son libros en soporte digital. Estas cifras se mantienen estables en los

últimos diez años, con el CD-ROM como soporte preva-  
leciente. En cambio los libros que podríamos mencionar como “propiamente electrónicos”, clasificados como “E-book” e “Internet” superan apenas los 200 títulos (Tabla 5). El análisis de los distintos soportes muestra algunas incon-  
sistencias en el registro de la producción, según las cate-  
gorías presentadas. Las categorías confunden el formato con el soporte: la categoría “video” es imprecisa, pues ese formato puede publicarse en distintos soportes (VHS, CD-

**Tabla 3.** España, datos globales de la edición. Evolución 2004-2009

Concepto	ISBN inscriptos					
	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Producción de libros en soporte papel	77 367	78 986	82 940	88 679	95 508	96 955
Producción de libros en otros soportes	4840	5349	4500	8091	8715	13 250
Total:	82 207	84 335	87 440	96 770	104 223	110 205

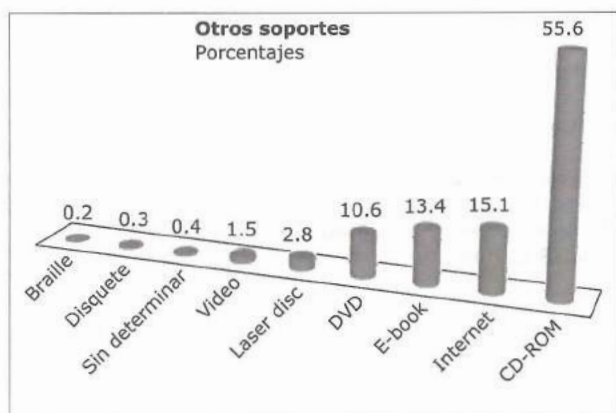
Fuente: España. Ministerio de Cultura. Subdirección General de Promoción del Libro, la Lectura y las Letras Españolas. En línea: <http://www.mcu.es/libro/MC/PEE/estadisticas/globalesEvo.html> Consultado 19/3/2010.

**Tabla 4.** España, edición en otros soportes. Evolución 2004-2009

Soporte	ISBN inscriptos					
	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Edición electrónica	4478	5178	4318	8029	8447	12 514
Microformas	10	25	11	0	0	0
Videolibro	169	55	8	4	2	546
Audiolibro	181	91	163	58	266	189
Diapositivas	2	0	0	0	0	1
Total:	4840	5349	4500	8091	8715	13 250

Fuente: España, Ministerio de Cultura. Panorámica de la Edición en España <http://www.mcu.es/libro/MC/PEE/estadisticas/soportesEvo.html> Consultado 10/9/2009 y 19/3/2010

**Figura 1.** Argentina, 2008. Edición en “otros” soportes.



Fuente: Cámara Argentina del Libro, 2009 <http://www.editores.org.ar/estadisticas.html> Consultado 10/9/2009

**Tabla 5.** Edición en otros soportes en la Argentina, 2008

Soporte	Unidades	%
CD-ROM	445	55.6
Internet	121	15.1
E-book	107	13.4
DVD	85	10.6
Laser Disc	22	2.8
Video	12	1.5
Sin determinar	3	0.4
Disquete	2	0.3
Braille	2	0.2
TOTAL	799	99.9

Fuente: Elaboración propia basada en datos de la Cámara Argentina del Libro, 2009.

ROM, DVD). Entre los soportes aparecen los Laser Discs, discos ópticos analógicos de 30 cm de diámetro, que fueron los antecesores tecnológicos del CD-ROM y el DVD. Los Laser Discs están fuera del mercado; sin embargo, aparece en esta categoría un 2.8% del subsector "Otros soportes". Es altamente improbable que se hayan publicado 22 obras en Laser Disc.

Otra confusión entre formato y soporte es "E-book": ¿es un TXT, un XML, un PDF o un RTF? ¿Se tratará de un formato propietario, legible solamente en ciertos dispositivos, como Kindle? ¿O será un audiolibro?

La "categoría" Internet empeora las cosas, porque podría entenderse que un website tenga ISBN. O que alguno de los libros registrados como "E-book", por ejemplo, un PDF, entre también en esta categoría.

La observación no es un dato menor, ya que sumando las dos categorías mal diferenciadas se trata del 28% de la producción anual en "otros soportes".

Recordemos que un libro es un libro independientemente del formato en que se edite (rústica, tapa dura, PDF).

Debemos señalar que tanto en España como en la Argentina no se registran los datos relativos a los títulos para POD: en los formularios de registro de nuevos títulos en las agencias del ISBN no hay un campo para señalar esa modalidad. Según Sánchez Paso, "seguramente no lo haya porque su aspecto final no difiere en nada de los libros tradicionales, por lo que es fácil suponer que este tipo de

libros se encuentran en ese limbo en el que la concepción del mismo se aprovecha de los nuevos procedimientos de edición, pero se vuelca sobre formatos tradicionales porque, al fin y al cabo, se imprime, y la estadística del ISBN ya no se entretiene en distinguir los libros que están impresos en serigrafía, offset o impresión digital" (2004).

### CONCLUSIÓN: MÁS Y MÁS LIBROS DE PAPEL, Y MÁS LIBROS ELECTRÓNICOS

Hay distintas formas del libro, pero el formato electrónico es el que provoca hipocondría en algunos sectores de la producción editorial. Si el libro estuviera realmente enfermo, habría menos libros. Sin embargo, la producción mundial de libros crece exponencialmente, en todos los formatos. Aunque en la Argentina la edición electrónica aumente su producción en los próximos años, será difícil seguir su evolución mientras exista una tipificación inadecuada al momento de registrar el ISBN. Según los datos analizados, los editores están produciendo cada vez más títulos digitales, y estos nuevos formatos deben ser registrados con estadísticas claras que permitan un relevamiento completo de la producción. Hace tiempo que el libro nace automatizado, su versión en papel seguirá prevaleciendo y sobreviviendo varias décadas más, en las que también irá aumentando la producción de títulos digitales, siguiendo la ley del crecimiento exponencial de la información.

### BIBLIOGRAFÍA

-Adams S. Dilbert, fugitivo de la policía cubicular. Barcelona: Granica; 2000.  
 -Calcagno Quijano JI. Nuevas formas de edición y comunicación: un panorama". Apunte de cátedra, Registro y organización de materiales editoriales. Universidad de Buenos Aires; Facultad de Filosofía y Letras; 23 abril 2009.  
 -Cornella A. Los recursos de información. Madrid: McGraw-Hill; 1994.  
 -Diccionario de la Real Academia Española. Disponible en: <http://www.rae.es>.  
 -Eco U. De biblioteca. Revista de la Universidad Nacional (Colombia). 1986;1(6):5-11.  
 -Eco U. Epílogo. En: Nunberg G, comp. El futuro del libro. Barcelona: Paidós; 1998.  
 -Merck: el manual Merck de diagnóstico y tratamiento. 10ª ed. Madrid, Harcourt; 1999. Archivo electrónico (archivo HTML compilado).  
 -España (2007). Ley 10/2007 de 22 de junio, de

la lectura, del libro y de las bibliotecas. Boletín Oficial de España, n. 150 (23 junio 2007), p. 27140-50.  
 -Franganillo J. La industria editorial frente al libro electrónico. El profesional de la información. 2008;17(4):416-7.  
 -Google. Acuerdo de la búsqueda de libros de Google [Internet]. 2009. [Citado: 09/09/2009]. Disponible en: <http://books.google.com/intl/es/googlebooks/agreement/>  
 -Nunberg G. Adiós a la era de la información. En: Nunberg G, comp. El futuro del libro. Barcelona: Paidós; 1998.  
 -Price DJ. Hacia una ciencia. Barcelona: Ariel; 1973  
 -Sánchez Paso JA. La impresión bajo demanda [Internet]. XX Encuentro sobre la Edición, Universidad Internacional Menéndez Pelayo (UIIMP), 7-9 julio 2004. [Citado: 09/02/2010].

Disponible en: <http://jamillan.com/spaso.htm>.  
 -Serrano Cobos J. Pasado, presente y futuro de la Web 2.0 en servicios de información digital [Internet]. BiD: textos universitarios de biblioteconomía i documentació. 2006;(17). [Citado: 09/02/2010]. Disponible en: <http://www2.ub.edu/bid/>.  
 -Simon HA. Designing organizations for an information-rich world. En: Greenberger M. Computers, communication, and the public interest. Baltimore, MD: The Johns Hopkins Press; 1971. p. 40-1.  
 -Spina D, Giordanino E. El libro: desde el papiro hasta el byte. Guía de la 24ª Feria del Libro. Buenos Aires: Fundación El Libro, abril 1998, p. 89-92.  
 -Zaid G. Los demasiados libros. Barcelona: Anagrama; 1996.

# Hiperpotasemia refractaria: su fisiopatología y tratamiento

Carlos Guido Musso, Jerónimo Aguilera Diaz, Manuel Vilas, María Badolato, Alberto Bonetto, Daniel Luna, Luis Algranati y Ricardo Jauregui

## INTRODUCCIÓN

El potasio es uno de los principales componentes del organismo; su contenido corporal es de aproximadamente 3700 mmol en el adulto sano, de los cuales la mayor parte se localiza en el compartimento intracelular, especialmente en los músculos. En contraste, su contenido extracelular es tan solo de 50-70 mmol. La hiperpotasemia, definida como el ascenso del potasio sérico por encima de 5.5 mmol/L, es uno de los trastornos del medio interno más frecuentes y de mayor relevancia médica. Por dicho motivo presentamos a continuación un caso clínico de hiperpotasemia refractaria que constituye una excelente oportunidad para revisar los mecanismos fisiológicos que regulan el metabolismo de este catión.<sup>1,2</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino, de 66 años, con antecedentes de hipertensión arterial controlada con dieta hiposódica, que ingresó por guardia en nuestra institución derivado de otro centro, con diagnóstico de accidente cerebrovascular isquémico de tronco encefálico. Durante la internación, el paciente evolucionó con mal manejo de secreciones y trastornos deglutorios, razón por la cual se le practicó una traqueostomía y una yeyunostomía, respectivamente. Una vez superada la fase aguda de la enfermedad, el paciente fue trasladado al Centro Médico Agustín Rocca para iniciar tratamiento de rehabilitación. Comenzó entonces con tendencia a la hiponatremia (natremia: 128 mmol/L), insuficiencia renal (creatininemia: 1.3 mg/dL y uremia 120 mg/dL) no oliganúrica, e hiperpotasemia (potasemia: 6.5 mmol/L) refractaria a medidas inductoras tanto de redistribución (salbutamol, insulina) como de excreción (furosemida). Su hiponatremia era asintomática y cursaba con líquido extracelular bajo (sequedad axilar, hipotensión relativa, taquicardia) a pesar de lo cual no resolvió con aporte de solución fisiológica endovenosa. Se sospechó entonces un disturbio electrolítico mediado por resistencia o déficit de aldosterona, razón por la cual luego de obtener muestra de sangre para medición de aldosteronemia, se le suministraron 100 mg de hidrocortisona endovenosa. Cuatro horas después, se documentó franca mejoría de la uremia (60 mg/dL) y natremia (132 mmol/L),

así como normalización de su potasemia (4.1 mmol/L) y creatininemia (0.8 mg/dL). El dosaje de aldosteronemia fue elevado: 580 pg/dL.

## DISCUSIÓN

La principal fuente de ingreso de potasio en el organismo la constituye la dieta. Normalmente, en el período posprandial, el potasio absorbido se desplaza rápidamente al compartimento intracelular por acción de la insulina. Este fenómeno permite mantener normal la potasemia por un lapso de 6-8 horas luego del cual el riñón ya puede comenzar a excretar el eventual exceso corporal de potasio generado por la ingesta.<sup>3,4</sup> Dado que el riñón es el principal órgano excretor de potasio, la insuficiencia renal constituye la situación clínica de mayor riesgo de desarrollar hiperpotasemia. Existen al menos dos mecanismos de adaptación que tienden a evitar la elevación del potasio sérico en dicho contexto. Por un lado, la activación por estímulo hiperpotasémico directo de la bomba Na-K ATPasa en las células del epitelio tubular renal y colónico distal, y por otro lado la liberación de aldosterona por parte de la adrenal, que por su parte estimula la secreción renal y colónica de potasio. Sin embargo, para que el aumento en la secreción renal de potasio antes mencionado se concrete, es necesario que exista una adecuada oferta de sodio a los túbulos colectores renales, desde el momento en que la reabsorción distal de sodio propicia la instalación de un gradiente transluminal negativo, el cual deviene el motor fundamental para la secreción tubular distal de potasio.<sup>4</sup> El mecanismo de adaptación al potasio mediado por aldosterona es el que permite al paciente portador de insuficiencia renal crónica no terminal (filtrado glomerular mayor de 10 mL-min) poder excretar la carga dietaria de potasio y mantener así la situación de normopotasemia durante muchos años. A medida que la falla renal progresa, la cantidad de potasio excretado por cada nefrón se incrementa. La hiperpotasemia estimula la secreción de aldosterona aumentando entonces la excreción fraccional de potasio.<sup>5</sup>

Es decir que la estimulación de la bomba Na-K ATPasa, ya sea por estímulo hiperpotasémico directo o mediado por aldosterona, es el principal mecanismo de adaptación

responsable del incremento de la secreción tubular de potasio en situaciones de exceso corporal del catión.

En el caso clínico antes mencionado, el paciente instaló una insuficiencia renal aguda, acompañada de una potasemia inadecuada con respecto al nivel de filtrado glomerular y una hiponatremia con contracción del líquido extracelular, todos cambios sugestivos de una falla suprarrenal, donde además su hiperpotasemia no cedió pese a la implementación de medidas de redistribución (insulina, etc.) ni de aumento en la excreción urinaria de potasio (furosemida). Por todo lo antes mencionado se interpretó

este cuadro de hiperpotasemia refractaria como secundario a una insuficiencia suprarrenal relativa en un anciano sometido a una situación de estrés.<sup>6,7</sup>

### CONCLUSIÓN

La aldosterona es una hormona fundamental en la regulación del metabolismo del potasio y la posibilidad de su disfunción debe siempre tenerse presente en todo cuadro de hiperpotasemia refractaria a las medidas convencionales para su control.

### REFERENCIAS

1. Tannen R. Potassium disorders. En: Kokko J, Tannen R, eds. Fluids and electrolytes. Philadelphia: Saunders; 1996. p. 111-99.
2. Rose B, Post T. Homeostasis del potasio. En: Rose B, Post T, eds. Trastornos de los electrolitos y del equilibrio ácido-base. Madrid: Marbán; 2002. p. 372-402.
3. Rose B, Post T. Introducción a los trastornos del balance de potasio. En: Rose B, Post T. eds. Trastornos electrolíticos y del equilibrio ácido-base. Madrid: Marbán; 2002. p. 826-8.
4. Musso C. Potassium metabolism in patients with chronic kidney disease (CKD), Part I: patients not on dialysis (stages 3-4). *Int Urol Nephrol.* 2004;36(3):465-8.
5. Musso C. Potassium metabolism in patients with chronic kidney disease. Part II: patients on dialysis (stage 5). *Int Urol Nephrol.* 2004;36(3):469-72.
6. Palmer B F. Potassium: key physiologic principles; hypokalemic and hyperkalemic disorders. *HDCN.* 2004;2:20-4.
7. Musso C, Reynaldi J. Fisiología del metabolismo del potasio. En: Michelángelo H, Musso C, Weissbrod D, eds. Medio interno. Buenos Aires: delhospitaleiciones; 2009. (Clínicas de Medicina Interna del Hospital Italiano). p. 105-10.

## Tumores laterales del cuello

Roberto Lambertini, Ana del Valle Jaen, Cristina Besada y Juan José Larrañaga

Paciente de sexo femenino, de 46 años, que es derivada al sector de Cirugía de Cabeza y Cuello de nuestra Institución, por una tumoración de lento crecimiento en el sector lateral derecho del cuello. En el examen físico se palpa una masa duro-elástica con leve movilidad lateral. La paciente no presenta antecedentes de jerarquía y como único síntoma relata una leve disfonía.

Se plantea el diagnóstico diferencial entre las causas más frecuentes de masas laterocervicales, como adenomegalia (linfoproliferativa o metastásica), quiste branquial, paraganglioma (glomus) y schwannoma (neurilemoma).

Con el objeto de caracterizar el hallazgo se solicita una ecografía, la cual informa la presencia de una lesión sólida hipovascularizada con eje mayor longitudinal, que mide 70 mm de diámetro máximo y se ubica por detrás de los vasos yúgulo-carotídeos a los cuales separa entre sí (Fig. 1).

La ausencia de hipervascularización descarta el glomus y la estructura sólida al quiste branquial, por lo que se solicita una punción biopsia guiada por ultrasonido con el fin de determinar una de las otras posibilidades (adenomegalia o neurilemoma).

Se efectúa entonces una punción histológica bajo anestesia local y guía ecográfica sin complicaciones. Cabe señalar

que durante el procedimiento ocurrieron episodios de tos cuando la aguja de biopsia tomó contacto con la lesión.

La anatomía patológica informa fragmentos de tejido denso con células fusiformes y núcleos elongados dispuestos en haces. Hallazgos compatibles con schwannoma (Fig. 2).

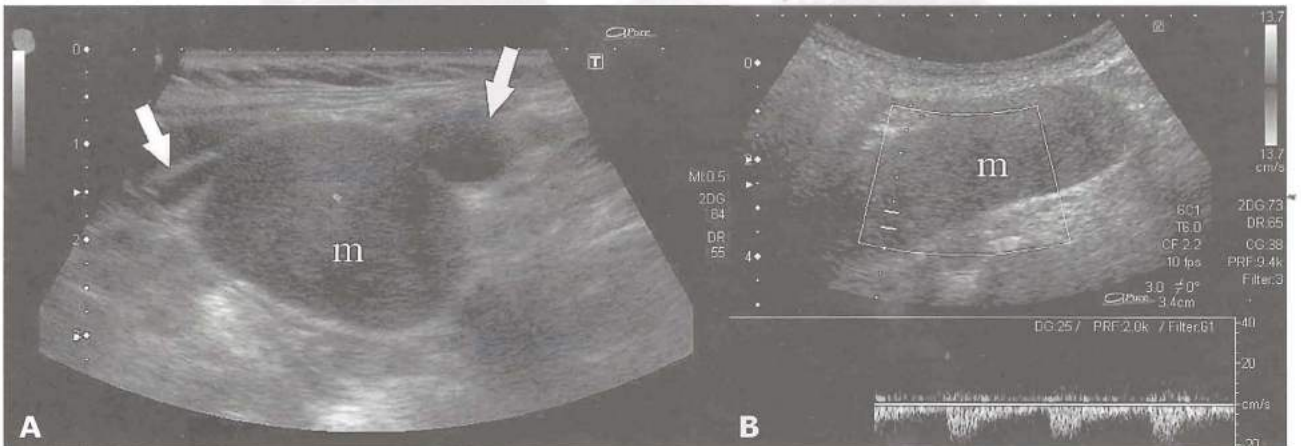
Debido a diversos hallazgos, como la localización del tumor, el desplazamiento de vasos yúgulo-carotídeos, la presentación clínica (disfonía) y la tos generada durante la biopsia, se determina pertenencia del schwannoma al nervio vago.

Con este resultado se decide la resección total del tumor y se solicita una resonancia nuclear magnética (RNM) para seleccionar, sobre la base de los distintos parámetros anatómicos, la técnica quirúrgica más apropiada (Fig. 3). La RNM confirma la presencia de una masa sólida de bordes netos hiperintensa en T2, que se tiñe intensamente con gadolinio sin signos que indiquen componente hipervascular y se localiza en la vaina carotídea produciendo separación de los grandes vasos.

### DISCUSIÓN

Entre las masas que afectan al cuello, los schwannomas son de las menos frecuentes. Se trata de tumores raros, de

**Figura 1.** Ultrasonido de cuello. **A.** Corte transversal de alta definición que muestra una masa sólida ubicada en la vaina carotídea desplazando a la vena yugular a la izquierda y a la carótida a la derecha (flechas), característico de los schwannomas del vago. **B.** Corte longitudinal de baja frecuencia con Doppler espectral que muestra masa hipovascular de gran tamaño (7 cm). La existencia de escasos elementos vasculares con flujo arterial en el interior de la lesión permite asegurar su naturaleza sólida y descartar un glomus. m= masa (schwannoma).



naturaleza benigna, que afectan a los nervios periféricos y se originan en las células de Schwann, las cuales recubren el nervio y producen su vaina de mielina. Muy raramente (menos del 1%) pueden ser malignos (schwannoma maligno o neurofibrosarcoma).

Cerca del 40% se presentan en la cabeza y cuello pudiendo afectar cualquier parte de su anatomía (partes blandas, órbita, labios, glándulas salivales, etc.).

Son más frecuentes entre los 20 y 60 años de edad y en un 5% de los casos pueden presentarse en forma múltiple asociados a una neurofibromatosis.

Debido a que por lo general no se acompañan con déficit neurológico, su diagnóstico se torna dificultoso.

Los schwannomas que comprometen al nervio vago son tumores parafaríngeos, habitualmente asintomáticos, de crecimiento lento, y miden entre 0.5 y 3 cm aunque pueden alcanzar gran tamaño (5-7cm). Se los palpa por lo general a lo largo del borde del músculo esternocleidomastoideo, y puede desplazárselos lateralmente (transversal al trayecto del nervio de origen). En ocasiones pueden manifestarse por ronquera y durante la palpación pueden dispararse episodios de tos, lo cual es un signo altamente sugestivo de schwannoma del vago.

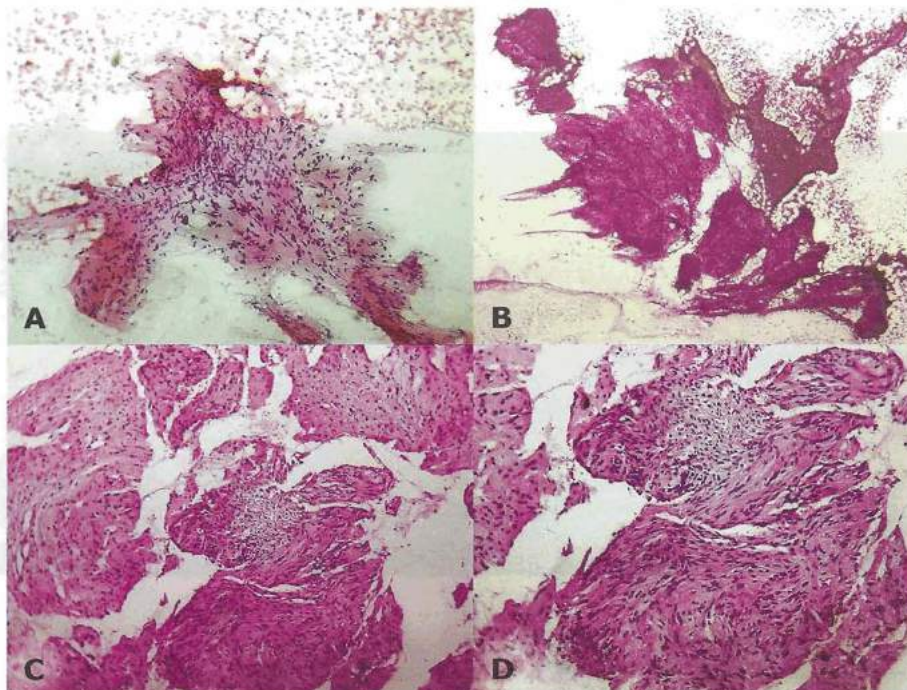
El ultrasonido (US) es el método de primera línea para la caracterización de la mayoría de las masas cervicales de-

bido a su gran definición, versatilidad y bajo costo. Permite diferenciar nódulos sólidos de quistes y, a través del Doppler, determinar el grado de vascularización. Los schwannomas, mediante ultrasonido, se visualizan como masas sólidas homogéneas isoecogénicas con respecto al músculo, de bordes definidos y eje mayor longitudinal (véase Fig. 1B). Al examen Doppler color muestran muy escasa vascularización (véase Fig. 1A), lo que nos permite diferenciarlos de los paragangliomas (glomus) de similar topografía pero sumamente vascularizados. En ocasiones pueden contener áreas quísticas (schwannoma quístico) o sangrado intralesional.

Debido a que el nervio vago está situado profundamente en la vaina carotídea, entre la vena yugular interna y la arteria carótida, la presencia de una masa expansiva a dicho nivel produce la separación o el distanciamiento de esos elementos vasculares entre sí. Este hallazgo característico, visible tanto con US como con RNM (véanse Figs. 1A y 3A), permite determinar pertenencia vagal y diferenciarlo del schwannoma del simpático, el cual desplaza el paquete vascular completo en sentido anterior, debido a su ubicación posterior (criterios de Furukawa).

El uso de la punción con aguja fina (PAAF) es motivo de controversia ya que, según muchos autores, resultan inconclusas. En nuestra experiencia, la PAAF ha sido de-

**Figura 2.** Anatomía patológica de la PAAF, (punción aspiración con aguja fina). **A.** Citología coloreada en diferido con hematoxilina y eosina, donde se puede visualizar células fusiformes de núcleos elongados dispuestas en haces. Estos hallazgos permiten orientar hacia el diagnóstico de schwannoma. **B.** citología coloreada en el momento de la punción con "coloración 15" para evaluar suficiencia del material. **C.** Muestra procesada como biopsia incluida en formol. Se identifica un fragmento de tejido denso con células fusiformes y núcleos elongados dispuestos en haces. Se confirma el diagnóstico citológico. **D.** Igual a "C" pero con mayor aumento.





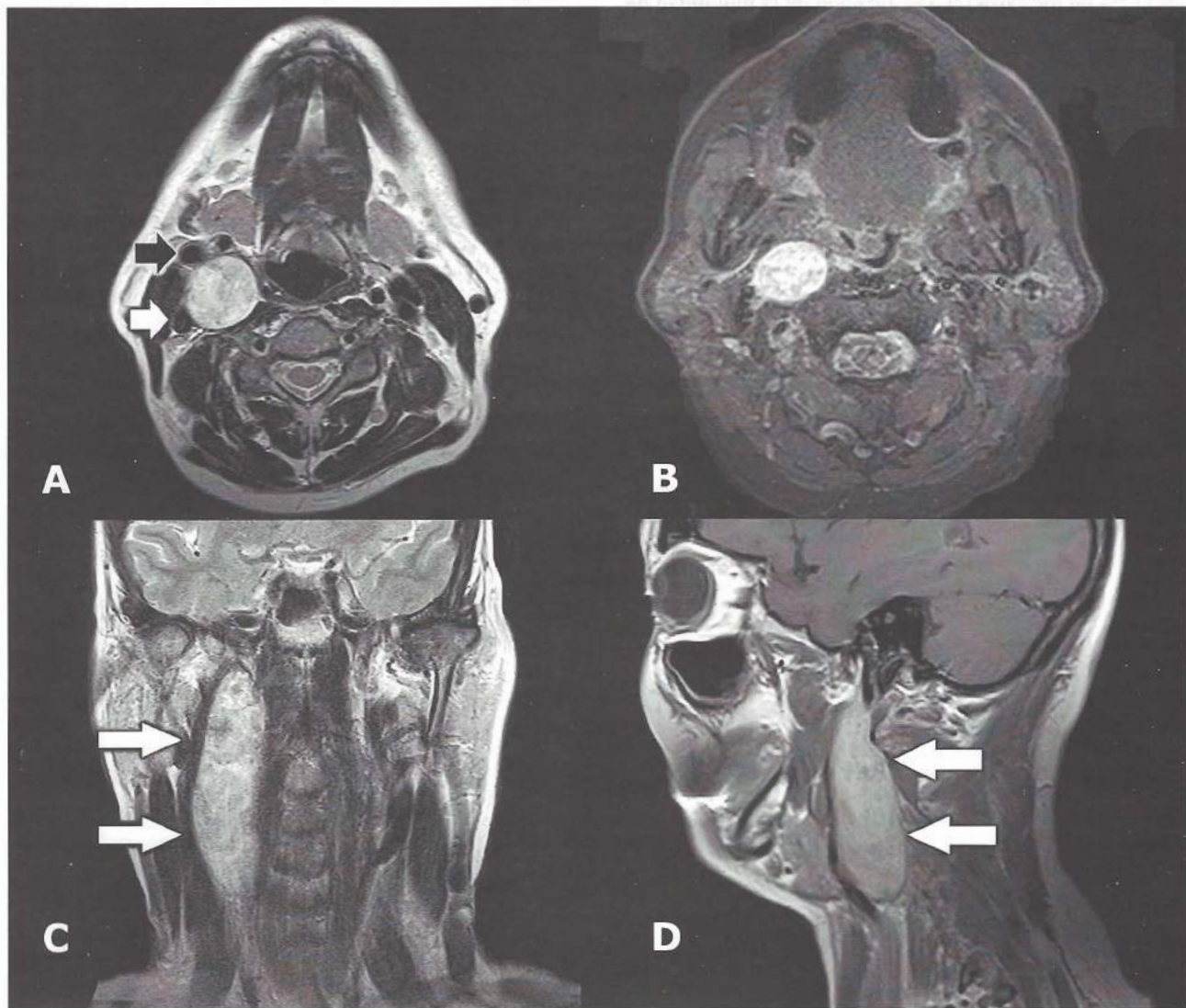
cisiva, ya que hemos obtenido el diagnóstico en la totalidad de los schwannomas biopsiados (tanto del vago como del plexo braquial). El uso de agujas finas histológicas (Franseen 20 Gauge), bajo anestesia local, permitió obtener muestras suficientes para fijar en parafina y llegar al diagnóstico. En el caso de los tumores del plexo braquial, debe aplicarse gran cantidad de anestésico local debido al intenso dolor con irradiación al brazo que produce el contacto con la aguja (patognomónico).

La resonancia magnética, aun cuando también contribuye en la fase diagnóstica, cumple su papel fundamental en la planificación quirúrgica, gracias al exquisito detalle anatómico de sus imágenes y a la posibilidad de mostrar

la lesión en todos los planos (multiplanar) (véase Fig. 3). Existe consenso en la literatura en cuanto a considerar a la RNM un método indispensable para determinar el tipo de abordaje quirúrgico para la resección de este tipo de tumores.

Histológicamente los schwannomas están constituidos por elementos fusocelulares y una matriz fibrilar dispuesta en haces entrecruzados (véase Fig. 2). Hay típicamente dos patrones estructurales: formas hiper celulares y compactas (Antoni A) o hipocelulares y más laxas (Antoni B). En raras ocasiones se presentan schwannomas de rápido crecimiento asociado a una histología agresiva, con mayor pleomorfismo y celularidad.

**Figura 3.** RNM de cuello con gadolinio. **A.** Secuencia T2 axial que muestra la presencia de una formación redondeada hiperintensa ubicada en el espacio carotídeo derecho la cual desplaza el espacio parafaríngeo y la arteria carótida interna en sentido anterior (flecha negra) y la vena yugular interna en sentido posterolateral (flecha blanca). **B.** STIR axial. Se observa un marcado aumento de la señal, homogéneo, sin evidencias de vacío de flujo que indique componente hipervascular. **C.** Corte coronal en T2 que muestra la formación en su extensión rostrocaudal (flechas blancas). **D.** Corte sagital T1 poscontraste que demuestra el intenso refuerzo homogéneo posgadolinio (flechas blancas).



El tratamiento de elección es la resección completa del tumor y el objetivo primario debe ser la preservación del segmento neural. Tanto la biopsia a cielo abierto como la resección parcial deben evitarse para no dificultar la resección completa (fibrosis y adherencias). En aquellos casos en que no es posible preservar la continuidad del segmento nervioso, se resecará la porción comprometida efectuándose una anastomosis "end to end".

La certeza en el diagnóstico prequirúrgico y del nervio comprometido es muy importante ya que, debido a la naturaleza de la lesión, su resección puede derivar en secuelas neurológicas. Tratándose de un tumor benigno de carácter indolente, debe asesorarse al paciente acerca de los riesgos que conlleva la intervención para permitirle tomar una decisión informada. Incluso en algunos casos aislados, la cirugía podría no ser recomendada.

Las complicaciones posquirúrgicas más frecuentes son la ronquera y la parálisis definitiva de las cuerdas vocales (12% de los casos). La evaluación de la movilidad de

las cuerdas vocales es una buena estrategia prequirúrgica, ya que nos permite además constatar la integridad de las cuerdas vocales contralaterales, de valor pronóstico en la terapia de rehabilitación.

#### CONCLUSIÓN

Los schwannomas son tumores neurogénicos benignos que pueden afectar el cuello y que, debido a su rareza, generalmente no se consideran dentro de los diagnósticos diferenciales de las masas cervicales. A causa de su escasa manifestación clínica, su diagnóstico se basa enteramente en los métodos por imágenes. El ultrasonido, la PAAF y la resonancia magnética son las herramientas que permiten tanto el diagnóstico como la planificación quirúrgica. Tratándose de lesiones de los nervios periféricos, su resección está potencialmente vinculada a secuelas neurológicas, por lo cual se requiere un completo e informado consentimiento por parte del paciente.

#### LECTURAS RECOMENDADAS

- Biswas D, Marnane CN, Mal R, et al. Extracranial head and neck schwannomas: a 10-year review. *Auris Nasus Larynx*. 2007;34(3):353-9.
- Chiofalo MG, Longo F, Marone U, et al. Cervical vagal schwannoma. A case report. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2009;29(1):33-5.
- Colreavy MP, Lacy PD, Hughes J, et al. Head and neck schwannomas: a 10 year review. *J Laryngol Otol*. 2000;114(2):119-24.
- Furukawa M, Furukawa MK, Katoh K, et al. Differentiation between schwannoma of the vagus nerve and schwannoma of the cervical sympathetic chain by imaging diagnosis. *Laryngoscope*. 1996;106(12 Pt 1):1548-52.
- Leu YS, Chang KC. Extracranial head and neck schwannomas: a review of 8 years experience. *Acta Otolaryngol*. 2002;122(4):435-7.
- Saito DM, Glastonbury CM, El-Sayed IH, et al. Parapharyngeal space schwannomas: preoperative imaging determination of the nerve of origin. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133(7):662-7.

# Reemplazo hepático extracorpóreo no biológico: tipos e indicaciones

Adrián Gadano, Guillermo Rosa Diez, Gustavo Greloni, Omar Galdame, Sebastián Marciano, Sergio Gianassi, Salomón Algranati y Pablo Argibay

## INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, el trasplante ortotópico de hígado ha sido el tratamiento de elección para pacientes con insuficiencia hepática severa, en sus formas tanto aguda como crónica. Sin embargo, la escasez de órganos disponibles y la alta mortalidad asociada a estas patologías han determinado la necesidad de buscar tratamientos para pacientes que se encuentran esperando trasplante en situación crítica. Por esto, en los últimos años han surgido distintas alternativas terapéuticas con el objetivo de que funcionen como "puente" al trasplante hepático o como tratamiento sustitutivo hasta la recuperación espontánea de la función hepática.<sup>1</sup> Las técnicas de soporte hepático artificial son métodos que fueron ideados inicialmente para reemplazar funciones del hígado en casos de insuficiencia hepática aguda; actualmente se amplía su indicación a pacientes con enfermedad hepática crónica descompensada.

Para comprender el funcionamiento de los métodos de soporte hepático hay que tener en cuenta que en la insuficiencia hepática fracasan todas las funciones del hígado. Al estar alterados los mecanismos detoxificadores, se acumulan en el plasma sustancias hidrosolubles (o no unidas a albúmina, como el amonio) e hidrofóbicas (o unidas a albúmina, no removibles por la diálisis, como la bilirrubina y los ácidos biliares), además de diversas citoquinas y mediadores inflamatorios que pueden exacerbar el daño en el propio hígado y en otros órganos.

Los distintos métodos de soporte hepático pueden agruparse en no biológicos o biológicos.<sup>1</sup> Los primeros incluyen técnicas de aféresis, adsorción, y distintas modalidades de diálisis (aisladas o combinadas), cuyo objetivo es extraer de la sangre o del plasma del paciente las sustancias tóxicas acumuladas. Los segundos agregan el uso de tejido hepático funcional (líneas celulares de hepatocitos, hígado de cerdo, etc.) sumando a la función detoxificadora de los métodos no biológicos, la función metabólica y sintética del hígado. Los métodos biológicos son más difíciles de implementar y tienen potencial riesgo de transmitir enfermedades infecciosas.

En el presente artículo solo haremos referencia a los métodos no biológicos.

## PRINCIPIOS BIOFÍSICOS Y TIPOS DE SOPORTES HEPÁTICOS NO BIOLÓGICOS: DESDE EL INICIO DE LA HEMODIÁLISIS A LA ACTUALIDAD

Hoy por hoy, la hemodiálisis es una técnica de reemplazo renal ampliamente difundida, aplicada tanto en pacientes con insuficiencia renal aguda como con enfermedad crónica terminal. Desarrollada desde principios del siglo XX, tiene como principios biofísicos básicos la difusión y la convección. La primera hace referencia al pasaje de solutos a través de una membrana semipermeable por un gradiente de concentración; la segunda, al pasaje de solutos por un gradiente de presión (arrastre por solvente). Las membranas para hemodiálisis actuales (filtros o dializadores) se caracterizan por ser absolutamente sintéticas y biocompatibles (no son derivadas de celulosa y no desencadenan reacción inflamatoria) y son particularmente convectivas, lo que favorece el pasaje de moléculas de tamaño intermedio (citoquinas,  $\beta_2$  microglobulina, etc.).<sup>2</sup> En el caso de la falla hepática fulminante asociada a insuficiencia renal, las terapias hemodialíticas continuas o extendidas (hemodiálisis extendida, hemofiltración continua, etc.) son las recomendadas para el reemplazo renal,<sup>3</sup> dado que permiten un mejor manejo del edema cerebral con respecto a las hemodiálisis intermitentes o cortas; esto es el resultado de una menor velocidad de cambio de los niveles plasmáticos de urea, de osmolaridad, y de la mayor estabilidad hemodinámica e hipotermia de las técnicas continuas o extendidas.

Pero más allá del tipo de hemodiálisis o el principio biofísico en juego (difusión y convección), existe una limitación en común: solo extraen solutos hidrosolubles y no unidos a albúmina. Por ello, el uso de la hemodiálisis es insuficiente como terapia de reemplazo hepático.<sup>1</sup> Se requieren métodos cuyos principios permitan extraer solutos hidrofóbicos y unidos a albúmina. Entre estos se destacan:

- Extracción directa del plasma o albúmina unida a los solutos.
- Adsorción directa de los solutos unidos desde la sangre, el plasma o la albúmina.
- Difusión facilitada (indirecta): consiste en utilizar un baño de diálisis con albúmina, de este modo, el circuito con albúmina permite entonces realizar una difusión

facilitada (por presión oncótica) de las sustancias ligadas a la albúmina; los solutos en cuestión se separan de la albúmina del paciente y posteriormente, a través del pasaje de una membrana de diálisis sustancia, se unirían a la albúmina del baño de diálisis para ser eliminadas (Fig. 1).

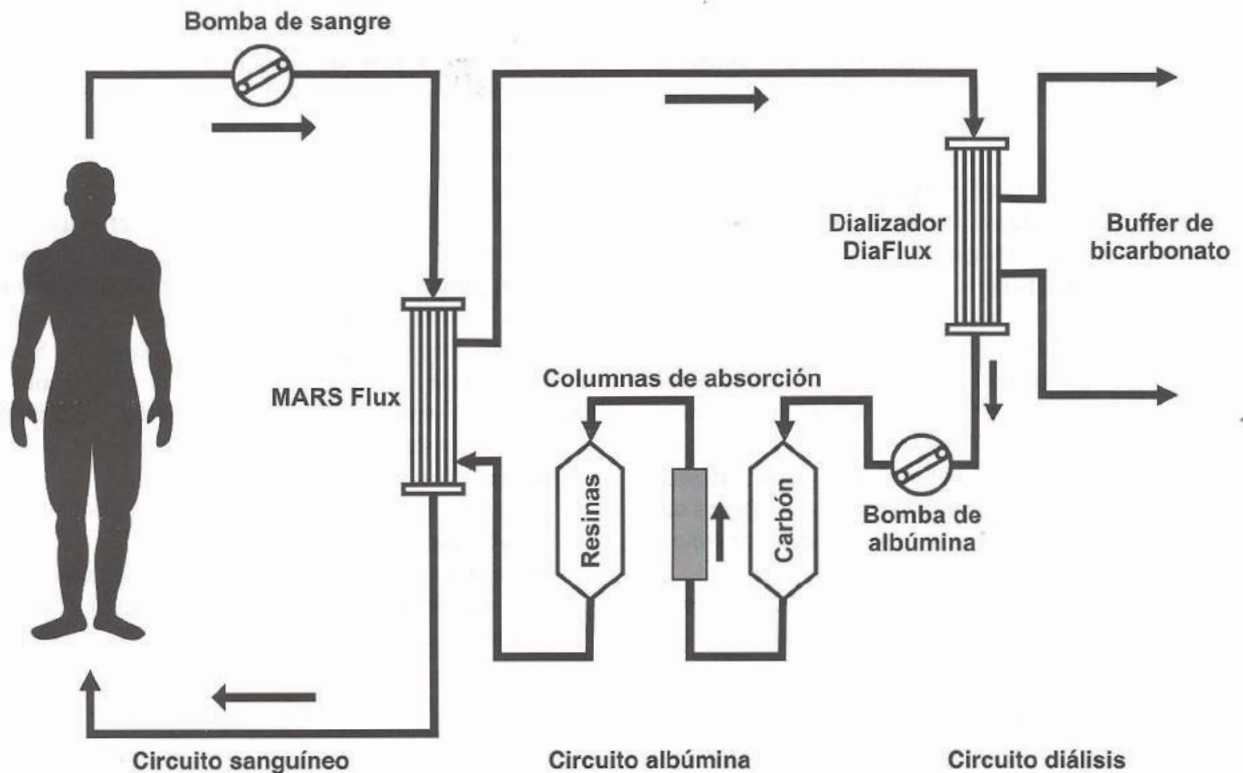
La plasmaféresis y la hemoperfusión fueron las primeras técnicas utilizadas como terapia de reemplazo hepático extracorpóreo no biológico (RHENB). La primera comprende la extracción directa de plasma, la segunda consiste en la adsorción de los solutos liposolubles de la sangre a través de un cartucho de carbón activado. Ambas técnicas han mostrado una eficacia relativa y no exenta de complicaciones (infecciones, plaquetopenia e hipoglucemia).<sup>1</sup> Posteriormente se desarrollaron otras técnicas, como el MARS (*Molecular Adsorbents Recirculating System*), el SPAD (*Single Pass Albumin Dialysis*) y, más recientemente, el PROMETHEUS, y son las RHENB más utilizadas y evaluadas en los últimos años.<sup>4</sup>

#### SISTEMA MARS (MOLECULAR ADSORBENTS RECIRCULATING SYSTEM)

El MARS consiste esencialmente en un sistema de detoxificación que utiliza un equipo estándar de hemodiálisis o de hemofiltración al que se le agrega un módulo que per-

mite adaptar un circuito intermedio con albúmina humana a concentraciones del 10-20% (Fig. 1). El circuito con albúmina permite entonces realizar una difusión facilitada (por presión oncótica) de las sustancias ligadas a la albúmina. Combina, pues, una hemodiálisis convencional capaz de eliminar las sustancias hidrofílicas, y la diálisis con albúmina para eliminar las sustancias unidas a la albúmina (hidrofóbicas).<sup>1</sup> La sangre del paciente llega primero a un filtro donde se enfrenta, membrana mediante, con un baño de diálisis de 600 ml de albúmina en continuo recirculado a través de una membrana solo permeable a moléculas menores a 50 kDa (la albúmina tiene un peso molecular de alrededor de 67 kDa). De este modo, las sustancias unidas a albúmina y las sustancias libres difunden a través de la membrana uniéndose, en el caso de las primeras, a la albúmina exógena. El dializado con albúmina cargado con las sustancias hidrosolubles y las unidas a la albúmina forma el componente del segundo circuito que pasa luego en forma sucesiva por el compartimento sanguíneo de un filtro de diálisis convencional que extrae las sustancias hidrofílicas, y por dos cartuchos (uno de resinas y otro de carbón activado) que extraen las sustancias unidas a la albúmina. De este modo, la albúmina exógena se recicla para cumplir nuevamente con su función.<sup>1</sup> La sesión dura aproximadamente 6-8 horas por día.

**Figura 1.** Esquema del MARS. Un circuito con albúmina es interpuesto entre el paciente y un baño de diálisis convencional (en paralelo). La albúmina se depura a través del uso de dos columnas absorbentes.



La mayoría de los estudios que evaluaron MARS fueron en pacientes con insuficiencia hepática aguda sobre hepatopatía crónica (IHAC) e incluyeron poca cantidad de pacientes, por lo que los resultados deben interpretarse teniendo en cuenta esta limitación.

Solo hay dos estudios aleatorizados que evaluaron supervivencia. Uno de ellos, desarrollado en pacientes con síndrome hepatorenal que recibieron tratamiento médico convencional o MARS.<sup>5</sup> Este trabajo mostró un aumento de la supervivencia en el segundo grupo. El otro estudio, pero en pacientes con IHAC, mostró un resultado similar.<sup>6</sup> Como efectos adversos se informaron inestabilidad hemodinámica transitoria y trombocitopenia.

### SPAD (SINGLE PASS ALBUMIN DIALYSIS)

La diálisis con albúmina de paso único (SPAD) tiene como ventaja su simple aplicación ya que utiliza un equipo de diálisis convencional y no requiere ningún módulo especial. Básicamente como en el caso del MARS, su principio biofísico es la difusión facilitada por el uso de un baño de diálisis con albúmina. A diferencia del MARS, el dializado generado se descarta. Por tal razón este sistema no requiere un circuito interpuesto con cartuchos adsorbentes como los que se utilizan en el MARS ya que la albúmina no se recicla. Esta técnica puede realizarse de manera ais-

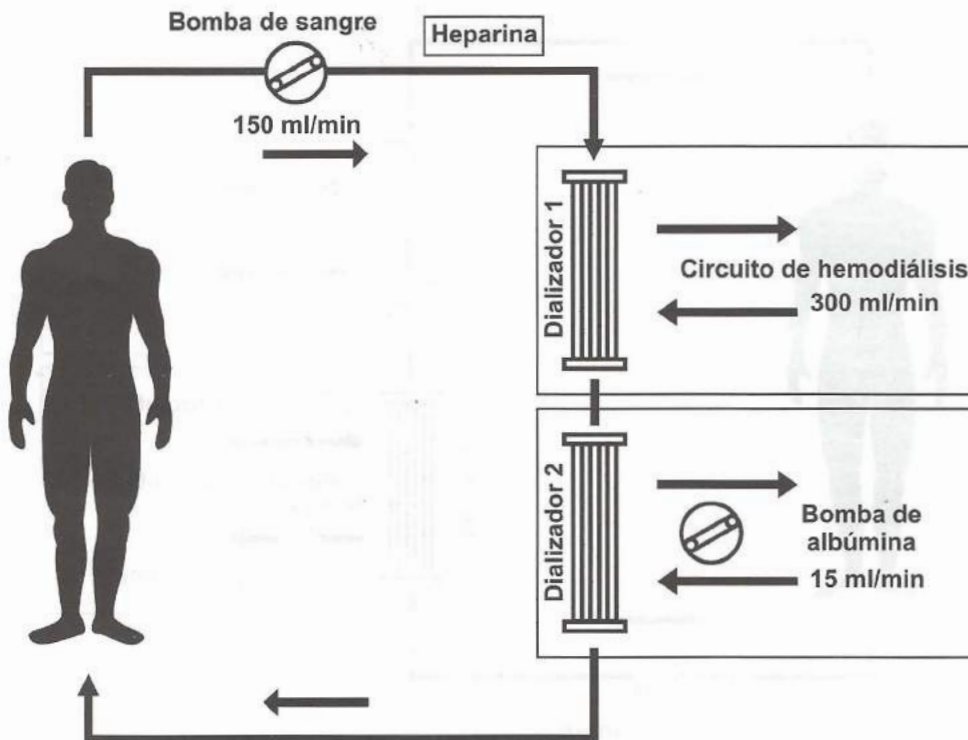
lada adaptando cualquier máquina de hemodiálisis o hemofiltración,<sup>7,8</sup> o combinada con una hemodiálisis extendida (*Single Pass Albumin Extended Dialysis* o SPAED)<sup>9</sup> para lo cual se requiere agregar al circuito un filtro de hemodiálisis de alto flujo (Fig. 2).

La desventaja de estas técnicas (SPAD o SPAED) es que requieren gran cantidad de albúmina, lo que incrementa los costos, pero, en cambio, el circuito es de rápida instalación y el costo del material descartable es significativamente menor que el de los otros métodos no biológicos. Dos estudios experimentales (in vitro) compararon los costos y la eficacia del SPAD con respecto al MARS,<sup>10,11</sup> y si bien coincidieron en que el SPAD podría ser más eficaz que el MARS en remover ciertas sustancias (como la bilirrubina y los ácidos biliares), los resultados fueron controvertidos.<sup>10,11</sup> Por otro lado, la experiencia clínica publicada con respecto a SPAD en la literatura solo incluye informe de casos.<sup>7-9</sup>

### SISTEMA PROMETHEUS

Este es el último sistema desarrollado. Está formado por dos circuitos en serie (Figs. 3 y 4). El primero de ellos consiste en el fraccionamiento selectivo de la albúmina del paciente a través de un filtro especial (filtro Albuflow); la albúmina separada (albuminoféresis) se depura entonces

**Figura 2.** Esquema del SPAED. La hemodiálisis y la diálisis con albúmina se realizan en serie, utilizando el mismo circuito extracorpóreo. El baño de diálisis con albúmina se descarta luego del paso por el filtro o dializador.



de las sustancias unidas a ella, de manera directa a través de la adsorción realizada por dos cartuchos con resina específicos (Prometh 01 con resina neutra y Prometh 02 con resina de intercambio aniónico). Una vez detoxificada, la albúmina del paciente retorna al circuito sanguíneo, con lo cual se cierra el primer circuito. La sangre del paciente ingresa entonces en un filtro de alto flujo (Dializador FX) donde se realiza la hemodiálisis y se eliminan las sustancias hidrofílicas (segundo circuito).<sup>1</sup>

La ventaja de este sistema sobre el MARS y el SPAD radica en que es un método de extracción directo, ya que no requiere un circuito de albúmina exógena y, si bien puede observarse un descenso leve de la albúmina plasmática del paciente al finalizar la diálisis, su reposición requiere menor dosis que la utilizada por los sistemas de diálisis de albúmina.

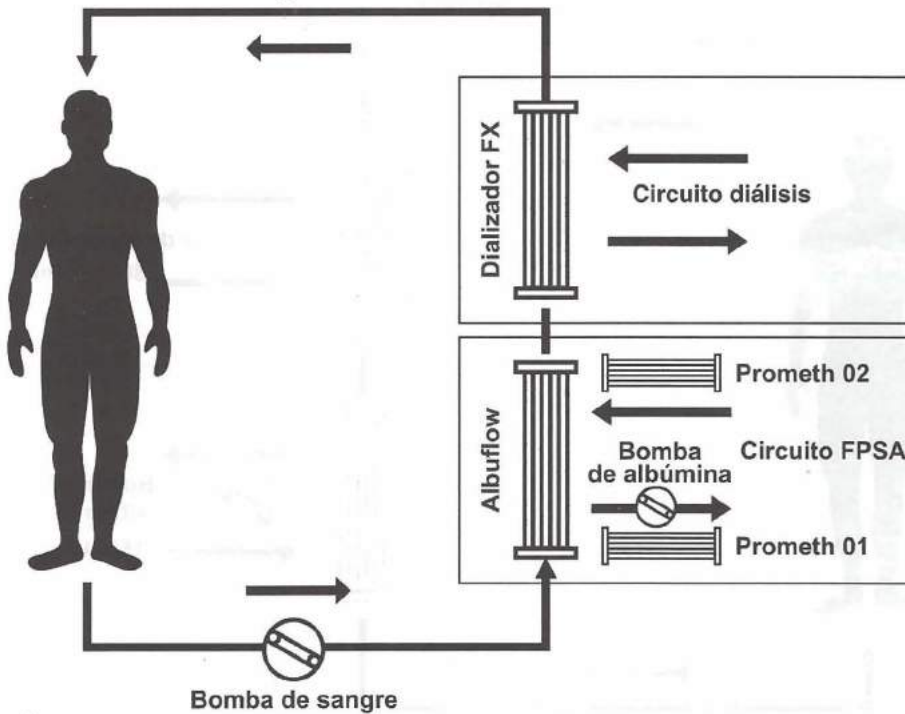
La primera publicación acerca del uso de Prometheus corresponde a una paciente que se presentó con falla hepática aguda secundaria a intoxicación con cocaína y éxtasis.<sup>12</sup> La resolución del cuadro con el uso de esta nueva modalidad motivó el desarrollo de estudios posteriores. Un estudio piloto inicial<sup>13</sup> en ese mismo año evaluó, entre otros aspectos, la seguridad del método en 11 pacientes con IHAC. Ningún paciente presentó efectos adversos importantes. Se observó leucocitosis reactiva y leve tendencia a la hipotensión arterial, efectos adversos esperables con

cualquier tipo de diálisis. En este estudio, a diferencia de otros informes, no se observó trombocitopenia.

Prometheus fue comparado con MARS en un estudio retrospectivo en 18 pacientes con IHAC.<sup>14</sup> Ambos métodos demostraron ser seguros y eficaces en disminuir los niveles tanto de sustancias adheridas a albúmina como de sustancias libres, con una tendencia a la superioridad de Prometheus sobre MARS. No se pudieron sacar conclusiones con respecto al aumento de la supervivencia por las características del trabajo y la heterogeneidad de los pacientes. Con respecto a la seguridad de los métodos, ambos fueron seguros en líneas generales. Se observó leve trombocitopenia en ambas ramas del estudio y dos pacientes tratados con MARS presentaron mayor sangrado. Otros estudios mostraron similares resultados.<sup>15-17</sup>

Recientemente ha finalizado el estudio HELIOS en el cual se evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con Prometheus en 77 pacientes con insuficiencia hepática aguda sobre hepatopatía crónica, en forma prospectiva, aleatorizada y controlada.<sup>18</sup> Los resultados de este estudio han mostrado que Prometheus aumenta significativamente la supervivencia de estos pacientes cuando presentan una función hepática muy afectada (expresada por un *score* de MELD de 30 o superior) o cuando presentan síndrome hepatorenal. Prometheus podría constituirse en una herramienta terapéutica de gran valor en este grupo de pacientes.

**Figura 3.** Esquema del PROMETHEUS. La hemodiálisis y la depuración hepática se realizan en serie, utilizando el mismo circuito. La albúmina del paciente es separada de manera selectiva por el filtro Albuflow, para ser depurada por dos columnas absorbentes y luego ser reincorporada al paciente.



## INDICACIONES

Las indicaciones propuestas para el uso de RHENB incluyen:

### a. Insuficiencia hepática aguda (IHA) e insuficiencia hepática aguda sobre hepatopatía crónica (IHAC)

Este ha sido el escenario sobre el cual más se ha evaluado el empleo de las distintas modalidades, principalmente en IHAC.<sup>6,18-20</sup> Su uso pretende reemplazar la función hepática hasta que se pueda realizar un trasplante o eventualmente hasta que se produzca la regeneración espontánea del hígado. Esto es particularmente ventajoso para aque-

llos pacientes con IHAC y contraindicación para el trasplante, ya que podrían recuperar la función hepática una vez resuelta la causa que motivó la descompensación (p. ej., hemorragia digestiva, sepsis, etc.).

### b. Síndrome hepatorenal

En este caso la aplicación de los RHENB permitiría la eliminación y/o el metabolismo de las sustancias vasoconstrictoras responsables del deterioro de la función renal.<sup>5,18,21</sup>

### c. Hepatitis alcohólica aguda

En la hepatitis alcohólica aguda se desencadena una respuesta inflamatoria desmedida que potencia y perpetúa el daño producido por el alcohol en el hígado. La posibilidad de eliminar y/o metabolizar estos mediadores inflamatorios por los métodos de soporte hepático podría ser de utilidad en el manejo de esta entidad. Por otra parte, la insuficiencia renal, complicación frecuente de la hepatitis alcohólica aguda, también podría beneficiarse de la utilización de un soporte extracorpóreo.<sup>22</sup>

### d. Encefalopatía hepática

El uso de terapias de soporte hepático artificial ha sido poco evaluado para el tratamiento de la encefalopatía hepática. Su empleo podría ser beneficioso ya que, al eliminar las sustancias tóxicas de la circulación, acortaría la hospitalización, el tiempo de permanencia en unidades de cuidados críticos, el requerimiento de asistencia respiratoria mecánica y podría evitar los efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central.

### e. Otras posibles indicaciones

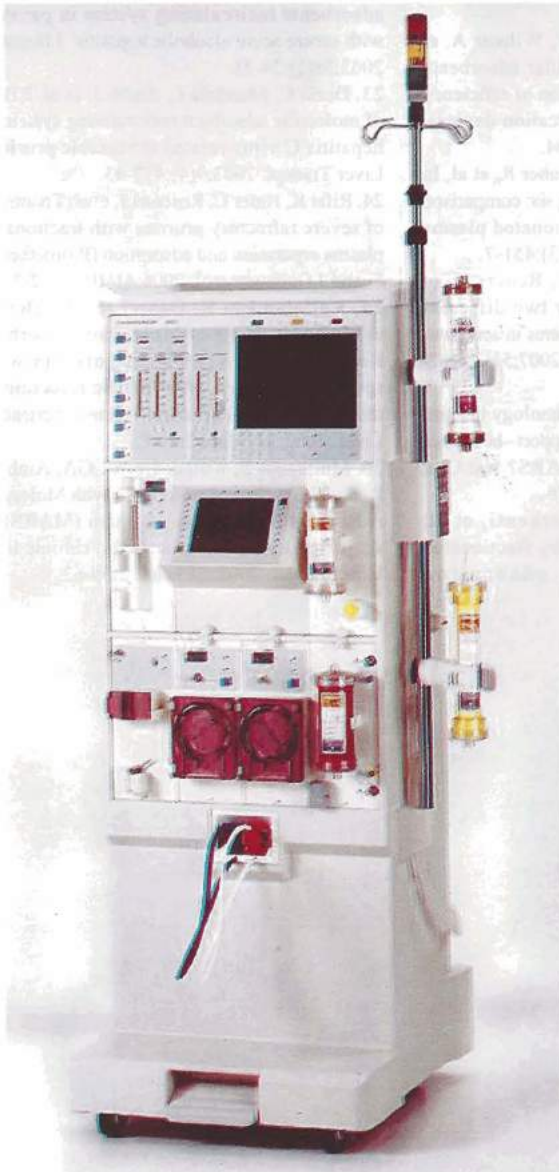
La utilización de las distintas técnicas descriptas ha sido también aplicada en casos aislados en las siguientes situaciones:

- Enfermedad colestásica y prurito intratable.<sup>23,24</sup>
- Insuficiencia hepática posterior a resección hepática o trasplante hepático.<sup>20,25,26</sup>

## CONCLUSIONES

La mortalidad en pacientes con insuficiencia hepática aguda o aguda sobre hepatopatía crónica es aún muy alta. El tratamiento más eficaz es el trasplante hepático, el cual, siendo un recurso limitado, hace necesario considerar otras opciones terapéuticas como puente al trasplante o a la recuperación de la falla hepática (soporte hepático extracorpóreo). Entre los soportes hepáticos no biológicos, el MARS, el SPAD y el PROMETHEUS, por su eficacia en términos de depuración bioquímica y parámetros clínicos, son los métodos más utilizados en los últimos años. Estudios prospectivos recientes han dado cuenta de su potencial terapéutico en estos pacientes y los posiciona como herramientas de gran valor en el manejo de pacientes seleccionados.

Figura 4. Equipo completo del PROMETHEUS.



## REFERENCIAS

1. Rosa Diez G., Gadano A. Reemplazo hepático extracorpóreo. En: Do Pico JL, Greloni G, Giannasi SE, et al. Nefrología crítica. Buenos Aires: Journal; 2009. p. 512-9.
2. Cameron S. Breve historia de la hemodiálisis (1850-1970): hombres, materiales e ideas. En: Jofré R, López Gómez JM, Luño J, et al. Tratado de hemodiálisis. Madrid: Jims; 2006. p. 1-37.
3. Davenport A. Continuous renal replacement therapy for liver disease. *Hemodial Int.* 2003;7(4):348-52.
4. Sen S, Williams R, Jalan R. Emerging indications for albumin dialysis. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(2):468-75.
5. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl.* 2000;6(3):277-86.
6. Heemann U, Treichel U, Looock J, et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology.* 2002;36(4 Pt 1):949-58.
7. Kreymann B, Seige M, Schweigart U, et al. Albumin dialysis: effective removal of copper in a patient with fulminant Wilson disease and successful bridging to liver transplantation: a new possibility for the elimination of protein-bound toxins. *J Hepatol.* 1999;31(6):1080-5.
8. Chawla LS, Georgescu F, Abell B, et al. Modification of continuous venovenous hemodiafiltration with single-pass albumin dialysate allows for removal of serum bilirubin. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(3):e51-6.
9. Rosa Diez G, Greloni G, Gadano A, et al. Combined extended haemodialysis with single-pass albumin dialysis (SPAED). *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(9):2731-2.
10. Sauer IM, Goetz M, Steffen I, et al. In vitro comparison of the molecular adsorbent recirculation system (MARS) and single-pass albumin dialysis (SPAD). *Hepatology.* 2004;39(5):1408-14.
11. Peszynski P, Klammt S, Peters E, et al. Albumin dialysis: single pass vs. recirculation (MARS). *Liver.* 2002;22 Suppl 2:40-2.
12. Kramer L, Bauer E, Schenk P, et al. Successful treatment of refractory cerebral oedema in ecstasy/cocaine-induced fulminant hepatic failure using a new high-efficacy liver detoxification device (FPSA-Prometheus). *Wien Klin Wochenschr.* 2003;115(15-16):599-603.
13. Rifai K, Ernst T, Kretschmer U, et al. Prometheus-a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. *J Hepatol.* 2003;39(6):984-90.
14. Evenepoel P, Laleman W, Wilmer A, et al. Prometheus versus molecular adsorbents recirculating system: comparison of efficiency in two different liver detoxification devices. *Artif Organs.* 2006;30(4):276-84.
15. Krisper P, Haditsch B, Stauber R, et al. In vivo quantification of liver dialysis: comparison of albumin dialysis and fractionated plasma separation. *J Hepatol.* 2005;43(3):451-7.
16. Stadlbauer V, Krisper P, Beuers U, et al. Removal of bile acids by two different extracorporeal liver support systems in acute-on-chronic liver failure. *ASAIO J.* 2007;53(2):187-93.
17. Krisper P, Stauber RE. Technology insight: artificial extracorporeal liver support--how does Prometheus compare with MARS? *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007;3(5):267-76.
18. Rifai K, Kribben A, Gerken G, et al. Extracorporeal liver support by fractionated plasma separation and adsorption (PROMETHEUS®) in patients with acute-on-chronic liver failure (HELIOS Study): a prospective randomized controlled multicenter study. *J Hepatol.* 2010;52 Suppl 1:S3.
19. Steiner C, Mitzner S. Experiences with MARS liver support therapy in liver failure: analysis of 176 patients of the International MARS Registry. *Liver.* 2002;22 Suppl 2:20-5.
20. Grodzicki M, Kotulski M, Leonowicz D, et al. Results of treatment of acute liver failure patients with use of the Prometheus FPSA system. *Transplant Proc.* 2009;41(8):3079-81.
21. Rifai K, Manns MP. Review article: clinical experience with Prometheus. *Ther Apher Dial.* 2006;10(2):132-7.
22. Jalan R, Sen S, Steiner C, et al. Extracorporeal liver support with molecular adsorbents recirculating system in patients with severe acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2003;38(1):24-31.
23. Doria C, Mandalá L, Smith J, et al. Effect of molecular adsorbent recirculating system in hepatitis C virus-related intractable pruritus. *Liver Transpl.* 2003;9(4):437-43.
24. Rifai K, Hafer C, Rosenau J, et al. Treatment of severe refractory pruritus with fractionated plasma separation and adsorption (Prometheus). *Scand J Gastroenterol.* 2006;41(10):1212-7.
25. Kellersmann R, Gassel HJ, Bühler C, et al. Application of Molecular Adsorbent Recirculating System in patients with severe liver failure after hepatic resection or transplantation: initial single-centre experiences. *Liver.* 2002;22 Suppl 2:56-8.
26. Mullhaupt B, Kullak-Ublick GA, Ambühl P, et al. First clinical experience with Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) in six patients with severe acute on chronic liver failure. *Liver.* 2002;22 Suppl 2:59-62.



# El paciente en el centro de la escena. Evolución histórica y vigencia actual de la concepción hipocrática de la medicina

Marcelo Boer y Laura Bortolin

Dedicatoria: A Claudio Fogel. En memoria de su visión integradora, global y extraordinaria del ser humano. Por su constante ejemplo, hoy presente. Por compartir con nosotros su calidez de maestro y enseñarnos “hacia dónde”. Somos conscientes de lo que hubiera disfrutado haciendo la revisión final del presente trabajo. Y a todos aquellos capaces de seguir sus enseñanzas y el camino que él inició.

Después de 2500 años la doctrina hipocrática conserva un interés tanto histórico como actual, con ideas que siguen siendo fundadas y que colaboran en la interpretación y visión global de los pacientes. Haciendo alusión a la herencia médica, citaremos a algunos de los médicos “hipocráticos”.

Paolo Rossi señala: “los criterios de selección de ejemplos históricos no proceden del análisis histórico sino que preceden a este; el filósofo puede aprender de la historia solo y exclusivamente lo que precedentemente ha puesto en ella”.

Sir William Osler, en su obra *Aequanimitas and Other Addresses* de 1904, señala que “en medio de todas las mudanzas y vicisitudes de veinticinco siglos, nunca han faltado en nuestra profesión hombres que hayan vivido según los ideales griegos”.

Con referencia a la adquisición de conocimientos y habilidades, es válido recordar las palabras de Maquiavelo en *El príncipe*, acerca de la importancia de no dejar de lado las enseñanzas de nuestros maestros: “mis conocimientos [...] adquiridos a través de una amplia experiencia de las cosas modernas y una repetida lectura de las antiguas”.

T.H. Huxley, en 1887, nos dice que “el pensamiento revivificado de la Antigua Grecia ha demostrado ser una expresión más adecuada del orden universal de las cosas que cualquiera de los esquemas aceptados por la credulidad y bien recibidos por la superstición de setenta generaciones posteriores de hombres”.

## GRECIA, EL PUNTO DE PARTIDA

Probablemente el nacimiento del pensar teórico se vio favorecido por la pequeñez del marco político en el que ocurrió: la ciudad-estado, una nación del tamaño de un pueblo

mediano. Hay un dato social decisivo para la posibilidad del nacimiento de las ideas filosóficas y del pensar teórico en general en la Grecia Antigua: la ausencia de una clase sacerdotal depositaria de unos libros sagrados que cerrarían el paso a la libre búsqueda de respuestas mediante la reflexión racional, y la novedosa “humanización” de los dioses griegos. Un mundo sin dogmas, sin guardianes de la verdad, y sin un Estado prepotente y por ende suspicaz ante las ideas.

Antes de Alcmeón y de Hipócrates, la medicina había sido en todo el planeta una mezcla de empirismo y magia, con mayor o menor predominio de uno o de otra, y más o menos sistemáticamente trabada con la visión religiosa del mundo propia del pueblo en cuestión.

Es necesario considerar que la medicina no fue en Grecia una profesión entre otras, sino que tuvo allí un papel que jamás ha vuelto a representar: medicina y filosofía se asimilan por su doble condición de saber y sabiduría, ciencia y forma de vida, cuya unidad fue el ideal de la cultura clásica.

Demócrito nos enseña que “la medicina cura las enfermedades del cuerpo, la filosofía libera el alma de las pasiones”. En los *Diálogos*, Platón pone en boca de Sócrates: “Estas dos artes piden un análisis exacto de la naturaleza, uno de la del cuerpo otro de la del alma;... para dar al cuerpo salud y fuerza..., y dar al alma convicciones y virtudes”.

Escribonio Largo (siglo I d.C.), en *De remediis*, considera por primera vez a la medicina una profesión, en el sentido sacerdotal de “vocación” y de obligación moral con las virtudes necesarias para su desempeño.

Mencionaremos a continuación algunos de los máximos logros del hipocratismo:

El primero de ellos: la introducción de un punto de vista científico.

Carlos Gianantonio rescata la vigencia de esta postura cuando dice que “[el ejercicio de la medicina] se trata del empleo adecuado del conocimiento y de la técnica, de la clara definición de los objetivos y del debate y análisis para cada situación, del dilema de los medios y de los fines en el plano de la ética. Las raíces del conocimiento aplica-

do, lejanas con frecuencia del niño mismo y aun de la medicina, deberán tener, como siempre, su libre y apasionada unión con la búsqueda del conocimiento y la verdad". Otros dos aportes hipocráticos al enriquecimiento de la medicina fueron: la iniciación de la literatura científica médica y de los archivos clínicos y la creación de un método racional basado en la observación y descripción cruda y minuciosa de los hechos, con una actitud positiva, rigurosa y ética, con espíritu autocrítico y de duda permanente. En este aspecto Maimónides (Córdoba, 1135 d.C.) estimulaba a sus discípulos a observar y razonar críticamente: "Si alguien te afirma que tiene prueba de su propia experiencia de algo que necesita para confirmar su teoría, aun cuando sea una persona de gran autoridad, seriedad y moralidad, deberás dudar... Examina cuidadosamente sus teorías y sus creencias así como las cosas que declara haber visto. Porque una voluntad fuerte puede llevar a una persona a hablar erróneamente, especialmente durante una discusión..."

"Concédeme, Dios mío, indulgencia y paciencia con los enfermos... Haz que sea moderado en todo, pero insaciable en mi amor por la ciencia. Aleja de mí la idea de que lo puedo todo. Dame la fuerza, la voluntad y la oportunidad de ampliar cada vez más mis conocimientos, a fin de que pueda procurar mayores beneficios a quienes sufren. Amén!"

En *De dignitate et augmentis scientiarum*, Francis Bacon enumerará, entre los aspectos que a su juicio eran deficientes en la medicina de su tiempo, el abandono del método descriptivo-histórico de Hipócrates. Thomas Sydenham

(1624-1689) asumió plenamente el método baconiano y adscribió a la filosofía empirista moderna con el objetivo de "restaurar" la medicina. Llegó a decir: "Anatomía... ¡Tonterías!... cualquiera puede disecar igual de bien una articulación. Todo eso son tonterías, usted debe ir junto al lecho del enfermo, es allí únicamente donde puede aprender sobre la enfermedad".

A su vez, el empirismo de la medicina de Sydenham inspiró profundamente a John Locke (1632-1704), quien dijo de Sydenham: "Observar detalladamente la historia de las enfermedades, con todos sus cambios y circunstancias, es un trabajo de tiempo, precisión, atención y juicio". Fue de esta manera como Thomas Sydenham estableció las bases de la medicina clínica moderna.

Citando a William Osler, "debemos ciertamente tener un legítimo orgullo de nuestra apostólica herencia. Escuelas y sistemas florecieron y se desvanecieron... las filosofías de una época se transformaron en absurdos para la época siguiente y las locuras de ayer se han convertido en la sabiduría de mañana.

A través de largos siglos se fueron desarrollando lentamente los conocimientos que ahora nosotros nos apresuramos a olvidar [...] Es época árida aquella en que los grandes hombres del pasado gozan de escasa estimación. Solo mediante el método histórico pueden los problemas de la Medicina ser afrontados provechosamente".

Hipócrates afirmaba que el médico debe actuar en forma flexible y racional, considerando todo lo que pueda percibir con los sentidos y el pensamiento, basándose en su propia experiencia. Su principio básico es ser útil y "pri-



The Doctor (1891), por Sir Luke Fildes

mum non nocere". Al respecto señala Carlos Gianantonio: "La solución de los problemas de salud de un niño origina otros problemas diferentes. Hay una especie de secuencia dialéctica en la medicina y la solución de algo en un individuo engendra un nuevo problema que suele tener otra categoría, otro nivel, y que puede ser mayor que el problema resuelto. Es necesario saber y detectar precozmente cuáles van a ser las consecuencias de los problemas que resolvemos. La base de todo conocimiento real radica en la insistencia razonada para investigar, que mejor que la anotación casual de los síntomas consiste en repasar esos síntomas una y otra vez, hasta que comiencen a sobresalir con su valor real en el cuadro clínico por sí mismos". Hipócrates virtualmente fundó el método del estudio a la cabecera del enfermo, que ha sido el método distintivo de todos los grandes clínicos, desde Sydenham, Boerhaave y Heberden hasta Charcot y Osler.

Es Sydenham quien postuló el retorno al hipocratismo, al contacto inmediato y constante con la realidad del enfermo. La fama de Sydenham surgió tras su muerte y, sobre todo, gracias al holandés Hermann Boerhaave (1668-1738), quien se aparta de la iatroquímica y la iatromecánica que amenazaban a la medicina de la época, y asocia el programa de Sydenham a la enseñanza junto a la cama del enfermo, mientras que insiste en la realización de necropsias para buscar la lesión anatómica. Al respecto dice Gianantonio: "El tipo más importante de toda iatrogenia es el desconocimiento del paciente como persona, es decir, la aplicación fría de una medicina habitualmente científica o científicista, muy frecuentemente teñida de una tecnología completa. Lo que sucede es que al buscar la resolución de un problema médico en ocasiones se producen injurias colaterales de una gravedad a veces increíble. Si bien debe haber siempre un pequeño escalón en la relación médico-paciente, ese escalón no debe crecer al punto de engendrar un abismo entre el paciente y el médico que impida toda relación humana y comprensiva".

El mérito de Hipócrates se sintetiza en el empleo de la mente y de los sentidos como instrumentos de diagnóstico, su transparente honradez y su elevada concepción de la dignidad de la vocación del médico, su enorme seriedad y su profundo respeto por los pacientes. Centraba toda su atención en el paciente, en sus reacciones individuales a la enfermedad. El paciente era lo importante, la enfermedad no era una entidad sino un estado fluctuante. La reacción al tratamiento era individual y particular. La curiosidad constante y el interés universal, así como una actitud receptiva a nuevas visiones y tolerante con aquello diferente de lo propio eran también características de la medicina hipocrática. Sydenham era un insatisfecho de la medicina de su tiempo. Decía que los defensores de esa escuela se alejaban de la experiencia clínica y asignaban a las enfermedades "fenómenos que jamás han acontecido, como no sea en sus propios cerebros".

Rechazaba sobre todo los primeros principios galénicos insuficientemente fundados. Al preguntársele una vez qué libro de medicina le parecía recomendable respondió: "Lea el *Don Quijote*". Es un filólogo español, Larramendy, quien se gana la inmortalidad con su rotunda afirmación "el que solo medicina sabe ni medicina sabe". Dice Osler: "Un médico necesita tanto la cultura como los conocimientos profesionales. Debe poseer la ciencia de Harvey y el arte de Sydenham y no carecer de esas sutiles cualidades del corazón y de la mente que tanto importan en la vida".

La terapéutica hipocrática era poco invasiva, calmaba el dolor y fortalecía el cuerpo y el espíritu para ayudar a reestablecer el equilibrio perdido mediante el poder curativo de la naturaleza, desde un punto de vista holístico, considerando los aspectos psicológicos y físicos. Los hipocráticos fueron los primeros en ver más allá del aspecto netamente físico del paciente y tomar en cuenta las dimensiones psicológica, antropológica y filosófica, como elementos igualmente representativos y relevantes, claramente indisolubles de la unicidad e integridad del hombre. En 1927, von Weiszäcker define la medicina como "antropológica, además de su calidad humanística, depende del interés del médico por su paciente, vale decir de la realización de su vocación en el plano científico, artístico y personal. La medicina antropológica es una manera de pensar y actuar en medicina".

Esta nueva filosofía de la ciencia, en el campo de la medicina, asocia la biología con las ciencias sociales, conformando lo que se denomina ciencia única de la persona, fundamento científico del modelo médico antropológico e integral.

Dice Gianantonio: "Un pediatra que no educa a sus pacientes y familias, que no detecta riesgos y capacidades y que por lo tanto no previene ni promueve, el que no supervisa el crecimiento y el desarrollo del niño y su entorno, aquel que solo busca enfermedades, terminará por imaginarlas o crearlas".

Los factores psicosociales, la forma en que el niño y la familia se adaptan a la enfermedad y el manejo de la situación por los profesionales, familia e instituciones, son parte de la enfermedad y no solo un elemento modulador. La causa más común de iatrogenia es la ignorancia médica o el desconocimiento. Luego sigue la omnipotencia, la tecnificación excesiva y las presiones socioeconómicas que tienden a masificar, despersonificar y automatizar la medicina.

Y es Kant quien señala que el objetivo es el propio hombre: "Fin y no medio". Maimónides implora a Dios que "en el enfermo vea siempre al hombre" y agrega "quien salva una vida humana, salva la humanidad entera".

El profesor Khon Loncarica definió la medicina como una filosofía que utiliza conocimientos científicos. Y Benjamin Collins Brodie nos dice: "El problema del hombre

no puede resolverse mediante un solo aspecto del saber". El pronóstico es un fenómeno intelectual que considera el proceso de la enfermedad y gran número de signos diferentes y cambiantes. De modo semejante, la dirección del tratamiento en una enfermedad aguda no consiste en la aplicación automática de reglas rígidas. Toda enfermedad tiene su propia naturaleza. Sydenham definió la enfermedad como un esfuerzo activo de la propia naturaleza del enfermo para conseguir la curación. Y en este esfuerzo "la naturaleza se somete a sí misma a un cierto método tan estrictamente como lo hace con las plantas e incluso los animales [...] encontramos razones para creer que esta enfermedad es una especie tan convincente como las que tenemos para creer que una planta es una especie".

Formuló claramente el programa que debían seguir los médicos clínicos: "Es necesario que todas las enfermedades sean reducidas a especies ciertas y definidas. Los fenómenos claros y naturales de cada una deben anotarse exacta y minuciosamente". Creyó que para escribir la "historia natural" de las enfermedades había que prescindir de cualquier hipótesis previa.

Carlos Gianantonio nos dice: "Una profesión como la nuestra, que realmente está impregnada de un espíritu muy elevado, merece ser analizada con profundidad, con afecto, merece ser cuidada porque realmente la posibilidad de que la humanidad disponga de una actividad así,

en la cual puede depositar con alguna confianza el temor, el dolor, la enfermedad, la muerte y obtener una respuesta coherente es algo tan valioso que merece y acentúa nuestro compromiso".

La medicina hipocrática, holística y humanitaria, altruista e integral, al colocar al paciente en el centro de la escena, encuentra en contemporáneos como Gianantonio y en sus antecesores a lo largo de 2500 años, los bastiones que sostuvieron sus valores, ideales, enseñanzas, visiones y principios, logrando mantenerla vigente hasta la actualidad. Es tarea nuestra volver atrás y retomar las enseñanzas de nuestros maestros, para valorar las cuestiones de la práctica médica que, pareciendo simples, revisten vital importancia desde la óptica de la persona que es el paciente. Quisiéramos concluir reflexionando acerca del concepto de persona, recordando que debería ser este el motor de toda acción médica. Sobre este tema, Pedro Laín Entralgo dice: "Instalado en un rinconcito de su galaxia, materialmente hecho de micro y macromoléculas, células, tejidos y órganos, viviendo en el cosmos como un peculiar retoño evolutivo y específico de la amplia superfamilia homínida, libre en su medida y a su modo, dotado de intimidad personal y propia, capaz de envolver el universo que ve y todos los universos posibles con la invisible red de su pensamiento, el hombre real, el hombre de carne y hueso".

## BIBLIOGRAFÍA

- Garrison FH. Historia de la medicina. México: Interamericana; 1966.

- Guthrie D. Historia de la medicina. Barcelona: Salvat; 1947.

- Mainetti JA. Ética médica: introducción histórica. La Plata: Quirón; 1989.

- Meeroff M. Cambio de modelo médico: de la medicina biológica a la medicina

bioantropológica: fundamentación científica [Internet]. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Medicina Antropológica; [2001?]. [Citado: 27/04/2010]. Disponible en: <http://www.sama.org.ar/>.

- Pérez Tamayo R. El concepto de enfermedad. México: Fondo de Cultura Económica; 1988.

- Sagan C. Sombras de antepasados olvidados.

Buenos Aires: Planeta; 1993.

- Sánchez González MA. Historia, teoría y método de la medicina: introducción al pensamiento médico. Barcelona: Masson; 1998.

- Valverde JM, et al. Historia del pensamiento. Buenos Aires: Hyspamérica; 1983.

## Pápulas pruriginosas en piernas

David A. De Luca, Paula A. Enz y Ricardo L. Galimberti

### CASO CLÍNICO

Se presenta una paciente de 47 años, de sexo femenino, con antecedentes de obesidad y oligomenorrea. Concurrió a la consulta por una dermatosis pruriginosa en miembros inferiores. No recibía tratamiento por su patología al momento de la consulta.

Al examen físico presentaba pápulas poligonales, eritematovioláceas, hiperqueratósicas y brillantes que conflúan formando placas extensas, algunas cubiertas por costras, intensamente pruriginosas, en la región pretibial (Fig. 1) y la pantorrilla (Fig. 2) de ambas piernas, de un año de evolución. El resto del tegumento y de las mucosas no presentaba particularidades.

En el laboratorio presentaba hemograma, hepatograma, funciones renal y tiroidea normales. En el proteinograma se observó leve aumento de las gammaglobulinas: 1.7 g/l policlonal.

Se efectuó una biopsia de piel para estudio histopatológico que demostró acantosis irregular, hiperqueratosis y glóbulos amorfos eosinofílicos a nivel de la dermis papilar que, con las tinciones PAS (ácido peryódico de Schiff) y Rojo Congo, fueron positivas. Dichas tinciones evidenciaron el depósito de material amiloide.

Con la clínica y la histopatología se confirma el diagnóstico de *amiloidosis liquenoide* o *liquen amiloide cutáneo* (LAC).

Se indicó tratamiento con clobetasol 0.05% crema y anti-histamínicos sedativos vía oral sin buenos resultados. Por dicho motivo, se indicó fototerapia con luz ultravioleta B de banda angosta (Narrow Band UVB 311 nm); realizó 20 sesiones con una dosis total 17.3 J/cm<sup>2</sup>. Al finalizar el tratamiento, la paciente presentó mejoría del 50% de las lesiones cutáneas con involución total del prurito que era su mayor queja sintomática.

Luego de 1 año de realizada la fototerapia, la paciente permaneció estable con mínimo prurito.

### COMENTARIOS

El LAC es un tipo de amiloidosis localizada exclusivamente cutánea, que se caracteriza por la presencia de pápulas intensamente pruriginosas.<sup>1</sup>

La etiología de LAC es desconocida; sin embargo, es el resultado final de la evolución de una amiloidosis maculosa. Existen dos variantes clínicas de las amiloidosis cutáneas primarias localizadas: la amiloidosis maculosa y LAC. Ambas surgen como un proceso gradual, en el que el rascado provoca inicialmente una amiloidosis maculosa y su persistencia da lugar a la aparición de la pápula liquenificada que es el marcador del LAC.<sup>2</sup> Ambos procesos pueden coexistir en un mismo paciente (forma bifásica) por lo que se consideran variantes de un solo proceso patológico.

**Figura 1.** Pápulas eritematosas aisladas y confluyentes formando placas.



**Figura 2.** Pápulas eritematosas liquenoides típicas.



Afecta a adultos entre la quinta y sexta década de la vida.<sup>1</sup> Se observa predominantemente en personas de origen oriental, asociado al uso de cepillos con fibra de nailon durante el baño y sobre todo para el rascado.<sup>3,4</sup> Presenta variación estacional, pero es más frecuente durante los inviernos secos.

En el LAC es característica la presencia de pápulas eritematoparudzas, hiperqueratóticas, intensamente pruriginosas, que pueden estar excoriadas y cubiertas por costras serohemáticas. Ocasionalmente, las pápulas tienden a confluír formando placas.<sup>1,5</sup> Las pápulas suelen distribuirse en forma simétrica, en área pretibial y ocasionalmente se extienden a pantorrillas, tobillos, dorso de pie o muslos. El LAC evoluciona en forma crónica por años. Histológicamente muestra una epidermis con hiperplasia e hiperqueratosis ortoqueratótica. En la dermis, se encuentran depósitos de amiloide limitados a la parte superior de la dermis en forma homogénea, dando aspecto globular (cuerpos amiloides).<sup>6</sup>

El amiloide depositado en la dermis sería producto de la queratina desnaturalizada por el daño epidérmico y apoptosis queratinocítica por el rascado cutáneo.<sup>3</sup> Este amiloide puede hacerse evidente con técnicas como PAS, Rojo Congo, Tioflavín T y Violeta cristal. En el caso de la tinción con Rojo Congo, se observa refringencia bajo microscopio de luz polarizada, dando coloración verdosa.<sup>1</sup> El liquen amiloide debe diferenciarse del liquen plano hipertrófico y del liquen simple crónico ya que comparten el prurito; sin embargo, a nivel histopatológico son dife-

rentes. Otros diagnósticos diferenciales incluyen el prurigo nodular, la mucinosis papular, el penfigoide ampollar variedad nodular y la epidermolisis ampollar pretibial pruriginosa. En todos estos casos, es necesario el estudio histopatológico para poder establecer el diagnóstico de certeza.<sup>2</sup> Existen factores genéticos en LAC por lo que no es infrecuente la aparición de esta patología en otros miembros familiares. Además esta enfermedad puede asociarse a esclerosis sistémica, cirrosis biliar primaria, lupus eritematoso sistémico, paquioniquia congénita y la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2.<sup>4</sup>

El tratamiento consiste en evitar el rascado a fin de disminuir la formación de nuevas lesiones. Para ello, los antihistamínicos sedativos son ideales para disminuir el prurito. Otras opciones consisten en el uso de glucocorticoides tópicos de mediana y alta potencia o inhibidores de la calcineurina, como el tacrolimus 0.1% en ungüento.<sup>7</sup>

La fototerapia UVB de banda angosta es eficaz en el tratamiento de LAC, debido a que disminuye el prurito y puede lograr la involución completa de las lesiones, especialmente en zonas del cuerpo con menor temperatura.<sup>8</sup>

Se han informado casos en los que el acitretín en dosis de 30 mg diarios durante al menos 3 meses resultó eficaz para disminuir el prurito y lograr involución parcial de las lesiones de LAC.<sup>9</sup>

Otras terapéuticas que fueron comunicadas para el tratamiento son el baño PUVA asociado a acitretín<sup>10</sup> y algunos tipos de láseres como el Q-switched o Nd:YAG.<sup>11</sup>

## REFERENCIAS

- Lagorio L, Castellano I, Kien MC, et al. Liquen amiloide. *Dermatol Argent*. 2003;9(1):40-2.
- Requena L. Liquen amiloide. En: Herrera Ceballos E, Moreno Carazo, et al. *Dermatopatología: correlación anatomopatológica*. Barcelona: Área Científica Menarini; 2007. Cap. 80.
- Breathnach SM. Amiloidosis de la piel. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al. *Fitzpatrick dermatología en medicina general*. 6ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2005. Cap. 148.
- Salim T, Sheno SD, Balachandran C, Mehta VR. Lichen amyloidosis: a study of clinical, histopathologic and immunofluorescence findings in 30 cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2005;71(3):166-9.
- Cabrera HN, Gatti CF. Manifestaciones cutáneas de las enfermedades sistémicas. En: *Dermatología de Gatti-Cardama*. Buenos Aires: El Ateneo; 2003. Cap. 35.
- McKee PH. *Pathology of the skin with clinical correlations*. 2ª ed. Barcelona: Mosby-Wolfe; 1996. 7.14-7.15
- Castanedo-Cazares JP, Lepe V, Moncada B. Lichen amyloidosis improved by 0.1% topical tacrolimus. *Dermatology*. 2002;205(4):420-1.
- Parsi K, Kossard S. Thermosensitive lichen amyloidosis. *Int J Dermatol*. 2004;43(12):925-8.
- Choi JY, Sippe J, Lee S. Acitretin for lichen amyloidosis. *Australas J Dermatol*. 2008; 49(2):109-13.
- J. Grimmer T, Weiss L, Weber D, et al. Successful treatment of lichen amyloidosis with combined bath PUVA photochemotherapy and oral acitretin. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32(1):39-42.
- Ostovari N, Mohtasham N, Oadras MS, et al. 532-nm and 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser therapy for reduction of pigmentation in macular amyloidosis patches. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(4):442-6.

# Actitudes ante la muerte en el *Homo Sapiens* (a propósito del programa de Directivas Anticipadas)

Andrea Mónica Solans

El desafío es múltiple: atravesados por las vicisitudes cotidianas, inmersos por momentos en la sensación de “no tener tiempo” para jugar con nuestros hijos e hijas, ni para ir a ver a la abuela que está enferma, menos para hacer lo que nos gusta o nos hace bien, ni siquiera para comer o descansar... en este contexto, pensar que sí tenemos tiempo para reflexionar es un desafío. Por otra parte, en una sociedad donde es tan promocionado el eslogan “anti-age” como valorada la “eterna juventud” proponer la reflexión sobre la conciencia de muerte parecería por contrasentido un trabajo difícil. Y aún más, si queremos detenernos a pensar el propio final. Pero, justamente, quizá por lo encubierto de estos temas puede resultar interesante descubrir y apreciar canales de expresión sobre ellos.

El registro arqueológico y etnográfico, así como la literatura y el cine, nos muestran una variedad de imágenes y descripciones acerca de las distintas experiencias de enfermedades y de actitudes ante la muerte que los seres humanos han tenido en distintos tiempos y espacios. En este sentido, la conciencia de la muerte propia es un hecho antropológico que demuestra el salto cualitativo que se desarrolla a partir del advenimiento del *Homo Sapiens* allá lejos, en la Prehistoria. En nuestra especie, ya desde aquellos tiempos remotos, las enfermedades y la muerte no se destacan sólo por ser hechos biológicos sino por erigirse como hechos socioculturales dotados de significación. De este modo, cada grupo social percibe las enfermedades y la muerte a través de sus propios sistemas de pensamiento. En todos los grupos humanos la muerte se encuentra impregnada de significación. Supone un complejo sistema de creencias, genera una enorme riqueza de ritos (comportamientos) y moviliza en el grupo social mecanismos para paliar el daño provocado por la pérdida de sus miembros. Los procedimientos más frecuentes para superar la angustia que produce son la construcción de mitologías —que promueven múltiples rituales— y la intelectualización, especialmente a partir de la filosofía.

En este sentido, los modos de morir al igual que el enfermar pueden ser pensados como hechos sociales respecto de los cuales los grupos construyen acciones y saberes, y no sólo son procesos definidos profesional e institucionalmente. En las sociedades occidentales durante la Edad Media, por ejemplo, la muerte estaba domesticada, domada, en tan-

to se encontraba regulada por un ritual consuetudinario. Muerte en la casa, austeridad, acompañamiento familiar; cercana y atenuada; eran algunas de las características del ideario y los comportamientos ante la muerte en esa época. En los siglos XVIII y XIX vemos emerger en esas mismas sociedades una nueva actitud ante la muerte, que corresponde al modelo moral, estético y social del Romanticismo. Encontramos entonces una exaltación y dramatización de la muerte, que pasa a ser representada como algo cautivante e impresionante. Este dolor apasionado de los que sobreviven pone al descubierto un sentimiento de intolerancia ante la separación y la ausencia del otro. En este sentido, se la va despojando cada vez más de su carácter habitual y trivial.

Al mismo tiempo, el cuerpo humano pero también su propia existencia y la conducta se van insertando en una red de medicalización cada vez más densa y más amplia donde la investigación médica se torna más penetrante y minuciosa. Se procura administrar, aumentar, establecer regulaciones precisas sobre la vida. Las instituciones de salud se expanden en gran medida. Los nacimientos, los decesos, las epidemias y la longevidad se tornan objeto de control y de saber médico y están fuertemente conectados con problemas económicos y políticos.

Un nuevo tipo de morir aparece en el siglo XIX en algunas sociedades industrializadas más técnicamente avanzadas del mundo occidental. La muerte tiende a ser expulsada ya que existe un fuerte rechazo hacia ella y se la enmascara tras la enfermedad. Esta actitud ante la muerte fue gestándose con anterioridad como consecuencia de la medicalización de la vida.

Hoy en día las defunciones son precedidas en gran parte de los casos por enfermedades y los médicos se encuentran en estrecho contacto con la muerte. Desde mediados del siglo pasado se concibe el hospital como espacio central de la muerte. En este sentido, el sistema biomédico ha pasado a controlar casi exclusivamente el proceso de morir de las personas, sin estar por ello suficientemente preparado para incorporar a la muerte tanto en su discurso como en su práctica.

Se ha instalado, por ejemplo, el disimulo de la relación moribundo-entorno que tiene por efecto apartar al enfermo de los signos del desenlace fatal. A pesar de que se sa-

be que el paciente se está muriendo, todos sus allegados e incluso el médico actúan como si se tratase de una enfermedad que será superada.

A su vez, el hospital no es solo el lugar donde uno se cura o donde se muere a causa de un fracaso terapéutico: es el lugar de la muerte normal, prevista y aceptada por el personal médico. El hospital se convierte así en la expresión institucional del modelo mecanicista del cuerpo. Como resultado de ello, la muerte pasa de ser concebida como un problema humano y religioso a un problema de funcionamiento del cuerpo.

La muerte aparece caracterizada como fenómeno técnico transmitido por el médico o el equipo clínico muchas veces como culminación de un prolongado tiempo de internación durante el cual se produce un proceso de fragmentación del cuerpo humano y de sucesión de una serie de etapas en las que no sabemos ya cuál es el instante que deja al moribundo sin conciencia o sin aliento. Una cadena de intervenciones durante semanas, que pueden llegar

a ser meses, para mantener la vida hasta el advenimiento de un momento que ha alterado y perdido su sentido.

¿Qué entiende cada uno por muerte digna? ¿A qué se denomina encarnizamiento terapéutico? ¿Enfermedades terminales? ¿Intervenciones para el mantenimiento con vida? ¿Cuidados paliativos?

¿Cómo y en qué circunstancias han transcurrido el final de la vida nuestros padres y abuelos?

¿Cómo deseáramos transitar el margen final de nuestra vida? ¿Podemos imaginarlo? ¿Cuáles son nuestros miedos?

¿Queremos expresar cómo pretendemos ser tratados en el final de nuestra vida?

¿Nos sentimos escuchados?

Quizá las Directivas Anticipadas que propone el Hospital Italiano de Buenos Aires sea una excusa para pensar(nos) como partícipes de una cultura y poder reflexionar sobre los propios cuidados, los temores y la atención especial que queremos se respete en el momento terminal y sobre la posibilidad de comunicarlo.

## BIBLIOGRAFÍA

-Abt A. El hombre ante la muerte: una mirada antropológica [Internet]. Trabajo presentado en: XII Congreso Argentino de Cancerología. 2006 Ago 11-12; Buenos Aires. [Citado: 28/04/2010]. Disponible en: <http://www.cedie.org.ar/socargcancer.org.ar/archivos/eventos/El%20hombre%20ante%20la%20muerte.pdf>.

-Ceriani Cernadas C. Notas histórico-antropológicas sobre las representaciones

de la muerte. *Arch Argent Pediatr.* 2001;99(4):326-36.

-Epele M. Una aproximación antropológica a la enfermedad terminal. En Alvarez M, Barreda V, comps. *Cultura, salud y enfermedad: temas de antropología médica.* Buenos Aires: Instituto Nacional de Antropología y Pensamiento Latinoamericano; 1995. p. 157-61.

-Foucault M. Derecho de muerte y poder sobre

la vida. En su: *Historia de la sexualidad 1. La voluntad del saber.* Buenos Aires: Siglo XXI; 2002.

-Menéndez EL. La enfermedad y la curación: ¿qué es la medicina tradicional? *Alteridades (UAM-Iztapalapa)* [Internet]. 1994 [Citado: 28/04/2010];4(7):71-83. Disponible en: <http://www.uam-antropologia.info/alteridades/alt7-8-menendez.pdf/>.



## Las caras de Sísifo<sup>1</sup> (Ficción bioética)

Pablo F. Argibay

Para C., que me acompaña diariamente...

*La idea de la muerte purifica y hace las veces de jardinero que arranca las malas hierbas en su jardín. Pero ese jardinero siempre quiere estar solo y se enfada si los curiosos miran por encima de su muro. Así, yo oculto el rostro tras mi sombrilla y mi abanico para que la idea de la muerte pueda hacer apaciblemente su labor de jardinero en mí.*

Emil Cioran<sup>2</sup>

Venía caminando por Coronel Díaz, luego de participar en unas jornadas de bioética. Más perturbado que distraído me dejaba llevar por mis piernas atravesado en mi cabeza por una discusión reciente. En realidad estaba más enojado conmigo mismo que con mi ocasional interlocutor o la discusión en sí. La cosa no había tenido mucho sentido y me acordé de Robert Nozick y sus *Explicaciones filosóficas*.<sup>3</sup> Nozick plantea en la introducción que, cuando una persona argumenta, en realidad está tratando de convencer al otro de algo de lo que ese otro tal vez no quiera ser convencido. En fin..., que luego de mi conferencia, un alumno me hizo el planteo de una bioética universal a lo cual respondí en forma bastante descortés que el concepto de ética universal era al menos incoherente con dos conceptos: el de individuo y el de persona, ni que hablar con el de familia, barrio, comunidad, contexto, cultura en fin... Seguí argumentando que no se podía anteponer constructos sumamente abstractos como el de "humanidad" o "universalidad" al más concreto de "ser individual". Apabullado por la vehemencia y por el tono de la respuesta, el alumno se retiró de la discusión con un cabizbajo silencio, más abrumado que convencido.

El Parque Las Heras se acercaba y su verde disipó un poco mi angustia. Mi amigo Charlie decía que había leído un

libro en el cual se planteaba que la finalidad del psicoanálisis sería que cada uno se convierta en su propia madre y su propio padre. Tal vez, la finalidad del enseñar sea que cada uno se convierta en su propio maestro, no como autorreferencia, pero sí como motor de su propia búsqueda. No es aplastando con argumentos y datos inútiles como se podría lograr aquello. Llegué a Las Heras y Coronel Díaz y sin saber muy bien por qué, me senté en el pastito del parque. No sé si por el calor, la humedad o la modorra propia de un postalmuerzo tardío y mi cansancio interior, entre despierto y dormido me sacudió un tumulto dentro de la Penitenciaría Nacional. A través de las desmoronadas paredes no se veían presos en el patio donde una vez fue fusilado Severino Di Giovanni. El aspecto era más bien desolado y triste..., paradójico, ¿no?, pero nada más triste que una cárcel vacía. Será que podemos imaginar tanto dolor pasado y ya se sabe que la imaginación del dolor puede más que el dolor mismo. Como quiera que sea, frente a un inmenso paredón de fusilamiento solo se veía a un niño, grandes manos, cuerpo de adulto, mirada brillante y concentrada. Casi con una febril obsesión intentaba detener con sus grandes manos el ocaso del sol. La inmensa bola rojiza se quería escabullir junto con la tarde misma y el niño con sus manotas se aferraba como intentando apresar por sus costados una de esas gigantescas esferas usadas para hacer gimnasia. Y no es que no lo lograra, parecía una lucha de titanes, las manos se agrandaban a medida que se aferraban y el sol se corporizaba en mil formas intentando desprenderse del abrazo. Finalmente, la bola pudo más y se fue con lo que quedaba de la tarde. Pero... ¿de dónde el tumulto? Detrás de mí las celdas, inmensos pequeños cubículos de tres por tres, estaban tan vacías como descascaradas de cal sus paredes. Las puertas de reja oxidadas y con los cerrojos descorridos hace rato que habían perdido su autoritaria imponencia y los camas-

1. Sísifo es una metáfora utilizada desde hace años por filósofos diversos y, sintéticamente, descripta en el artículo de Carlos Muso y Paula Enz, en el número de Junio de 2009 de la "Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires". Tal vez el filósofo más conocido por su utilización de la figura de Sísifo sea Alberto Camus (1913-1960). En su "Le Mythe de Sisyphée" utilizó a Sísifo como metáfora del esfuerzo inútil e incoherente del hombre moderno y plantea el tema del suicidio como cuestión filosófica imperativa. Pero Sísifo tiene muchas caras, aún la de un melancólico niño.
2. Acerca de Isabel de Austria en conversación con Verena von der Heyden-Rynsch. En: Cioran EM. Conversaciones. Barcelona: Tusquets; 1996.
3. Robert Nozick. Philosophical explanations. Boston: Belknap Press; 1983.

tros estaban desvencijados y apenas cubiertos por restos de colchones. Los minúsculos inodoros habían olvidado su capacidad de heder y una costra entre verdosa, negra y rojiza los cubría. Delante de mí, el niño no lucía desolado con la partida del sol y ahora que sus rayos enceguedores se habían ido se podía observar a ambos costados del paredón de fusilamiento a una muchedumbre, más gimiendo que enardecida. El tumulto original, más parecido al de un clásico de domingo que al de un recreo de presos, iba difuminándose en un unísono llanto como proveniente de mil cunas carentes de cuidados. Vestía la multitud harapos que algún día fueron blancos y ahora apenas grises atravesados con descoloridos negros. Estaban de rodillas, oraban o al menos eso parecía. El niño, antes Hércules con sus manazas, ahora parecía más bien un anciano pequeño, cuerpo menudo y arrugado, ojos apagados, manos diminutas. Miraba a ambos lados a ambas multitudes. La mirada era de misericordia, arrepentimiento y pena, y, sin embargo, detrás de esos globos opacos se veía un apenas destellar, como de sabiduría. Mañana comenzaremos de nuevo, dijo. Y entonces pareció darse cuenta de mi presencia. ¡Ah!, el médico, comentó como al pasar y sin sonrisa de bienvenida. Parecía un director de escuela esperando en su despacho para dar un sermón al niño revoltoso del día. ¿Qué has visto aquí esta tarde?, preguntó sin siquiera saludar, como si nos conociéramos desde antes de yo haber nacido. Futilidad, dije sin pensar. Un esfuerzo vano, tal vez inútil, continué un poco vacilante. En definitiva yo había presenciado una pelea no tan desapareja y mi juicio era más racional que empírico. ¿Futilidad? ¿Esfuerzo vano?, contestó el niño. ¿Pero no eres acaso sacerdote de una corporación que diariamente practica con una dedicación casi fundamentalista el vano esfuerzo de detener la muerte, más que de acompañar a aquellos que se van? Ahora el niño sonreía y su cuerpo adquiría vitalidad. ¿La muerte?, la muerte es mi enemiga y la de aquellos a los que trato, dije con altanera certeza y agregué: ¿No trata de eso la medicina? ¿Pero qué tiene que ver la muerte con este acto tuyo y quiénes son estos despojos gimientes ahora y enardecidos hace apenas un rato? Presos no están, eso es fácil verlo. Las celdas están abiertas y el gran portón del penal es una ruina oxidada y caída. Están presos, dijo el niño. Y más presos aún porque se sienten libres. Están en la peor de las mazmorras: están en la ignorancia. Y su algarabía, si eso es motivo de tu curiosidad, se debe a que los posee un miedo atroz a la oscuridad. Es que los pobres creen que con la luz ven y nada pueden temer ya que pa-

ra ellos ver es conocer. Los aterra el mundo de lo oscuro donde todo se mezcla y nada es claro. Esos hombres parecían en éxtasis, ya que yo, un preso más entre los presos, tengo asignada la tarea de detener al sol en su diaria huida. Fracaso cada día, ya que la oscuridad es el destino y la luz solo un préstamo diario. Sin embargo ellos tienen fe y ya se sabe que la fe es hija boba de la ignorancia. Pero, pareces diferente, protesté con energía. Hay algo de sabiduría en ti, dije. No soy tan diferente, respondió el niño con tristeza. Ellos no saben. Yo sé, pero jamás he podido conciliar lo que siento con lo que sé. Pero volvamos a tus actos frente a la muerte. Tal vez esos actos expliquen por qué debes estar aquí como chivo emisario de la corporación. Nuevamente, la cara de director de escuela disgustado. No tengo nada que explicar, dije con enojo. Soy médico y mi labor consiste en luchar por la vida, prolongarla hasta los límites. Detener la muerte hasta donde se pueda. Hacer que todo embrión nazca y todo adulto viva un poco más. No importa cómo ni para qué, la vida es sacra. ¿Tu labor?, contestó el niño en un susurro. Tu acción humana periódica, supervisada, dotada de sentido, ironizó ahora. Tu acción, prosiguió, como toda acción humana es producto o de la ignorancia o de la incoherencia. Estos presos son ignorantes y actúan creyendo ser parte de un propósito. Pasan gran parte de su vida temiendo a la oscuridad, se lamentan y al final se conforman otorgándoles un sentido a sus actos. ¿Y tú?, protesté, aunque previendo la respuesta. Yo no juzgo, dijo; yo hace tiempo que entendí el sinsentido y la nada, pero conviven en mí sensaciones ancestrales y el saber. Quieren que detenga el sol y lo intento, aun sabiendo lo absurdo de la acción. De alguna manera, en este lugar donde nuestra condena es a prisión eterna, mis acciones son también humanas. Pero, dijo señalando arriba, casi comienza un nuevo día y debo dormir. Espero que tan solo hayas aprendido algo. Que la muerte está en el universo antes que la vida, que se la debe respetar, aunque a veces reprender y detener..., solo a veces. ¡Tan pocas veces! Tantas otras hay que acompañarla y respetarla, sacar del camino que nos conduce a ella el dolor y el sufrimiento estériles. La muerte es parte de la vida. La muerte, querido médico, es necesaria para la vida. Pero ¿y la corporación?, balbuceé en vano, ya que un agente de policía, alertado por los vecinos que vieron dormir a un vagabundo tan bien vestido en su impecable parque, intentaba despertarme. Abrí los ojos y la luz de la luna iluminaba el frontispicio de la Academia Nacional de Medicina.

*Buenos Aires, abril de 2009*

# Oncología molecular: desde la investigación básica hacia la aplicación clínica

Mariano A. Kahan

## INTRODUCCIÓN

Una nueva disciplina, la oncología molecular, se define a sí misma. Derivada de la oncología tradicional, la rama de la medicina que se dedica al estudio y tratamiento del cáncer, la oncología molecular, se sienta en el cruce de la ciencia básica y la investigación clínica, nutriéndose de otras disciplinas como la biología celular, la bioquímica, la genética, la inmunología, la biología molecular y la microbiología, para determinar los mecanismos moleculares de la iniciación del cáncer, progresión y metástasis, lo cual en definitiva nos conducirá al desarrollo de nuevas tecnologías de diagnóstico y a terapias individualizadas. En la actualidad se conocen las bases moleculares que determinan las transformaciones malignas que conducen al desarrollo del cáncer. Son muchos los elementos que participan y se relacionan entre sí para poder generar estos cambios, de ahí que el cáncer se conozca como una enfermedad de origen multifactorial. Conocer las bases moleculares de esta enfermedad tan compleja optimiza el diagnóstico y su tratamiento.

El cáncer es el resultado de dos procesos sucesivos: el aumento de la proliferación de un grupo de células hasta formar un tumor o neoplasia y la posterior adquisición, por parte de estas células, de capacidad invasiva que les permite migrar desde su lugar de origen a otros tejidos u órganos. La incidencia del cáncer ha aumentado en las últimas décadas: es una de las causas más frecuentes de mortalidad y ocupa un segundo puesto en los países desarrollados detrás de las enfermedades cardiovasculares, si bien es cierto que, en aquellos países donde el control sanitario es mayor, en los últimos años ha habido una disminución de la mortalidad debido a los grandes avances en el tratamiento terapéutico y en el diagnóstico temprano.

En general, los tumores son el resultado del desajuste de los mecanismos normales que controlan el crecimiento, la localización y la mortalidad de las células. Esta pérdida en los mecanismos normales de control ocurre a nivel genético e implica cambios o mutaciones en tres amplias categorías de genes: protooncogenes, genes supresores de tumores y genes reparadores del ADN. Para entender o estudiar la carcinogénesis hay que tener en cuenta su alta complejidad, la cual se refleja en la gran heterogeneidad y variabilidad morfológica y pronóstica de los tumores y

el elevado número de alteraciones moleculares oncogénicas descritas. Estas seguirán aumentando conforme se avance en el conocimiento de nuevas moléculas o nuevas funciones de moléculas ya conocidas, cuya activación o inactivación puedan afectar los procesos de proliferación y diferenciación celular, ya sea a nivel del ciclo celular, a nivel de apoptosis, etcétera.

Podemos considerar el cáncer como una enfermedad genética esporádica, excepcionalmente hereditaria. El proceso de formación de un tumor consiste en la acumulación de múltiples alteraciones en el genoma de las células que forman dicho tumor. Existen dos posibles conjuntos de alteraciones genéticas: cambios en la secuencia del ADN y cambios epigenéticos que afectan la expresión de genes que controlan aspectos de la actividad celular.

## HACIENDO MEMORIA

Cuando los historiadores de la ciencia miran hacia atrás en el siglo XX y tratan de evaluar los frutos que nos dejó la aplicación de la biología molecular y celular al estudio de las enfermedades humanas, resalta el mejor entendimiento de la biología del cáncer como uno de los hitos de ese período.

El descubrimiento de la estructura y la química del ADN y las investigaciones genéticas subsiguientes han derivado a una mejor comprensión de los mecanismos de la biología humana y la función de los genes. Esto llevó al descubrimiento de los oncogenes y genes supresores de tumores, los cuales junto con las mejoras introducidas en la citogenética dieron lugar a una amalgama que derivó en la noción actual del cáncer como consecuencia de la ruptura de los mecanismos homeostáticos normales de una célula. Posteriormente, la elucidación del control genético sobre el ciclo celular y cómo algunos oncogenes monitorean distintos aspectos de la actividad celular, permitiendo a las células entrar en el ciclo celular o dirigirse hacia la vía apoptótica, ha empezado a mostrarnos los mecanismos moleculares del cáncer. Casi de la noche a la mañana el cáncer se ha tornado menos misterioso.

## PRESENTE Y FUTURO

El método científico continúa siendo la piedra fundamental en el estudio de la vida y las enfermedades humanas.

Los últimos años resultaron una era dorada en este campo, con resultados notables para la medicina aplicada. Entre las mejoras se incluyen la identificación de la predisposición a algunas formas de cáncer, diagnósticos más acertados, información sobre el pronóstico, nuevos biomarcadores para analizar la progresión tumoral, evaluación cuantificada de enfermedad residual mínima y el desarrollo racional de nuevos tratamientos de prevención.

Un ejemplo de lo que se utiliza en el Hospital Italiano de Buenos Aires como biomarcador es la detección de inestabilidad microsatelital (IMS), la cual se debe a un fallo en el sistema de reparación de bases desapareadas en el ADN. Los microsatélites son secuencias repetitivas en el ADN encontradas en todo el genoma. La pérdida de la función de reparación de bases desapareadas puede dar lugar a mutaciones en regiones repetitivas que codifican o no genes. Teniendo en cuenta que más de un 90% de los cánceres colorrectales en pacientes con síndrome de Lynch presentan un alto nivel de IMS, la IMS puede facilitar el diagnóstico de este síndrome. Sin embargo, la IMS no es específica del síndrome de Lynch, ya que se presenta en un 15% de los tumores colorrectales aparentemente esporádicos, así como en otros tumores.

En los últimos años la secuenciación completa del genoma humano en conjunto con la disponibilidad de tecnologías que permiten determinar niveles de expresión de miles de genes en un solo experimento ha causado un impacto contundente en la investigación sobre el cáncer. Ya no estamos limitados a monitorear un gen, sino que es posible medir efectos colectivos en una escala global. Además, en estos momentos estamos atravesando la era posgenómica caracterizada por el uso de plataformas tecnológicas de alto rendimiento para realizar análisis globales, tales como la proteómica y la metabolómica.

En nuestra institución realizamos estudios a nivel genómico en dos tipos de síndromes hereditarios. Uno de ellos es el síndrome de Lynch en el cual una mutación en el gen MLH1 o en el gen MSH2 puede permitir la formación de pequeñas masas de tejidos denominadas pólipos. Estos genes se desempeñan como "correctores ortográficos" del ADN (que actuaría como "anotador" de las instrucciones genéticas en el gen). Su función es impedir que el ADN de otros genes acumule errores que, de no corregirse, pueden culminar en cáncer. Otro de los síndromes estudiados es la poliposis adenomatosa familiar (PAF), la cual es causada por una mutación en el gen APC, que normalmente se transmite de padres a hijos. Sin embargo, algunos casos de PAF son causados por una nueva mutación en el gen APC. El tener la mutación del gen APC quiere decir que se tiene un 80% a 100% de probabilidad de presentar cáncer colorrectal. A través de la secuenciación de estos genes podemos detectar la presencia de mutaciones deletéreas y de esta forma dar un diagnóstico definitivo para

las personas que tengan diagnóstico clínico presuntivo de síndrome de Lynch o poliposis adenomatosa familiar. La evaluación del riesgo genético en los casos de cáncer hereditario es una valiosa herramienta para los médicos ya que permite brindar al paciente una evaluación de riesgo cuantificado e individualizado, así como opciones para la detección temprana y estrategias de prevención como la vigilancia, la quimioprevención y la cirugía profiláctica que pueden reducir la morbilidad y mortalidad asociadas con estas patologías. El asesoramiento genético y las consultas de estos síndromes se realizan en el contexto del ProCanHe (Programa de Cáncer Hereditario) el cual funciona en nuestra institución desde 1996. Estar consciente del riesgo propio y familiar es de particular importancia de modo de adoptar todas las medidas posibles para reducirlo, porque estas neoplasias pueden prevenirse conociendo la existencia de defectos en esos genes a través de una prueba genética.

Gracias a los continuos avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares del cáncer, se han descubierto genes cuya alteración funcional conlleva un riesgo mayor que el poblacional de padecer la enfermedad. Un claro ejemplo de esto es el melanoma hereditario, en el cual mutaciones en el gen CDKN2A, cuyas proteínas desempeñan un papel prioritario en el control del ciclo celular, ha sido identificado como el componente hereditario más frecuente en familias de alto riesgo. Actualmente está en marcha un protocolo de investigación aprobado por el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación (CEPI) denominado: "Estudio de mutaciones del gen CDKN2A en familias con predisposición hereditaria a melanoma", con el objetivo de contribuir al conocimiento de la predisposición hereditaria de padecer melanoma en nuestro país, determinando su fenotipo y genotipo y estudiar la relación que existe entre las mutaciones de línea germinal de CDKN2A y melanoma en familias con melanoma hereditario.

La visión global compartida en la actualidad en oncología es "prevención y predicción" del cáncer, contrapuesta al antiguo paradigma de "diagnóstico y tratamiento".

En los últimos años, la transferencia de tecnología de la investigación básica sobre el cáncer se ha acelerado tremendamente, especialmente en el área de terapias moleculares. El éxito de trastuzumab, imatinib, gefitinib, erlotinib, bevacizumab, cetuximab, entre otros ejemplifica claramente la habilidad de explotar nuestro conocimiento de la biología molecular del cáncer para producir drogas que tienen un impacto real en la vida de las personas.

Está claro que el cáncer es el área terapéutica en la cual las terapias individualizadas basadas en la información genómica particular de cada paciente verán la luz en los próximos años. En el hospital se realiza el análisis mutacional del oncogen K-ras, el cual se ha establecido como un biomarcador predictivo en cáncer de colon metastásico. Ensa-

yos clínicos prospectivos han demostrado que los cánceres de colon con genotipo "wild type" para K-ras son los únicos que responden a tratamiento anti-EGFR (cetuximab). Es por esto que el análisis mutacional de K-ras previo al tratamiento, se ha vuelto obligatorio.

### CONCLUSIÓN

En la actualidad, la aproximación a nivel molecular de los mecanismos subyacentes en el cáncer nos proveen un amplio rango de agentes valiosos para el diagnóstico, ya sea para el diagnóstico temprano como para evaluar los pronósticos de distintos tipos de cáncer. A pesar de que la biología molecular demuestra que el cáncer es una enfermedad muy compleja, y de que existen múltiples vías hacia el fenotipo neoplásico, hay pocas dudas acerca de que

todos los esfuerzos realizados para descubrir los procesos que atraviesan las células transformadas, encontrarán en el futuro una aplicación en la oncología clínica.

Existe una gran expectativa sobre el crecimiento continuo de nuestro conocimiento acerca de los mecanismos moleculares clave que afectan durante la progresión del cáncer; el futuro ofrece mucha esperanza al desarrollarse terapias orientadas a intervenir y corregir los defectos genéticos que están involucrados en el desarrollo del cáncer, desde la prevención e intervención farmacológica hasta la terapia genética. El optimismo está basado en la firme creencia de que el entendimiento a nivel molecular va a conllevar un diagnóstico certero y temprano, a nuevas formas de tratamiento y eventualmente a la prevención de muchos tipos de cáncer.

### BIBLIOGRAFÍA

- Bronchud MH, Foote MA, Giaccone G, eds., et al. Principles of molecular oncology. 3rd ed. Totowa, NJ: Humana Press; 2008. p. 1-43.
- Huang RS, Dolan ME. Approaches to the discovery of pharmacogenomic markers in oncology: 2000-2010-2020. *Pharmacogenomics*. 2010;11(4):471-4.
- Liu B, Parsons R, Papadopoulos N, et al. Analysis of mismatch repair genes in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. *Nat Med*. 1996;2(2):169-74.
- Malinowski DP. Multiple biomarkers in molecular oncology. I. Molecular diagnostics applications in cervical cancer detection. *Expert Rev Mol Diagn*. 2007;7(2):117-31.
- Miller FA, Krueger P, Christensen R, et al. Postal survey of physicians and laboratories: practices and perceptions of molecular oncology testing. *BMC Health Services Research* 2009, 9:131.
- Miyaki M, Konishi M, Kikuchi-Yanoshita R, et al. Coexistence of somatic and germ-line mutations of APC gene in desmoid tumors from patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer Res*. 1993;53(21):5079-82.
- Pharoah PD, Caldas C. Molecular genetics and the assessment of human cancers. *Expert Rev Mol Med*. 1999;1999:1-19.
- Sánchez AA, Benavides Orgaz M, Blanco Guillermo I, eds., et al. *Cáncer hereditario*. Madrid: Sociedad Española de Oncología; 2006. p. 65-92.
- Vaccaro C, Roverano A, Redal M, et al. Programa de Cáncer Hereditario (ProCanHe): 10 años de Experiencia con el Síndrome de Lynch. *Rev Argent Cir*. 2006;91(5-6):226-37



## LLAMADO A CONCURSO CARRERA DE INVESTIGADOR DEL INSTITUTO UNIVERSITARIO DEL HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES

El Departamento de Investigación del Instituto Universitario-Escuela de Medicina del Hospital Italiano de Buenos Aires, invita a los Profesionales que desarrollan tareas de investigación, clínica o experimental, básica o aplicada en todas las áreas del conocimiento médico a incorporarse a la Carrera del Investigador del Instituto Universitario (resolución 13/09).

La Carrera del Investigador del Instituto Universitario está destinada a promover la investigación científica original en Medicina, sus disciplinas y especialidades, dentro del ámbito del Instituto Universitario, brindando a los miembros de la carrera un adecuado apoyo metodológico y académico a fin de permitir un desarrollo integrado de las disciplinas antes mencionadas. El objetivo estratégico es posicionar a los investigadores del Instituto Universitario en el sistema científico nacional (CONICET, Universidades, etc.), brindándoles todo el apoyo necesario para su ingreso en dicho sistema. En una primera fase está planificado facilitar a los miembros de la carrera la obtención de los requisitos mínimos para aspirar a lo anterior. En este sentido, se dará prioridad a facilitar el ingreso de los miembros de la carrera sin título académico de "Doctor" o equivalentes, a diferentes doctorados en Universidades estatales y privadas. Además se apoyará a los miembros de la carrera la posibilidad de publicación en revistas indexadas.

### Categorías Académicas

- Investigador Formado
- Investigador Asistente

### Condiciones

La Carrera del Investigador del Instituto Universitario en una carrera académica ad-honorem, por lo tanto quienes revisten como tales no percibirán retribución económica ni beneficios sociales. Sin embargo, aquellos ingresantes a la carrera recibirán apoyo económico variable (de acuerdo a los recursos existentes), en relación a su formación en investigación y podrán presentar a partir de 2011 candidatos a becarios de investigación en número y montos a determinar por el Departamento.

Además el Departamento de Investigación se compromete a realizar todo lo que esté a su alcance para conseguir becas o subsidios para los proyectos de investigación que desarrollen los investigadores que estén incorporados a la Carrera del Investigador.

Se dictarán talleres de investigación exclusivamente para los Investigadores de la Carrera del Investigador. Confidencialidad de los datos enviados.

### Requisitos

Como requisito de ingreso a esta Carrera los interesados deben poseer la acreditación curricular que avale las destrezas y habilidades para ejecutar tareas de investigación en cualquiera de sus etapas o disciplinas.

#### *a. Investigador formado*

Ser profesor titular, asociado o adjunto del Instituto Universitario del Hospital Italiano.

Tener experiencia acreditada, en los últimos tres años en la formación de recurso humano de investigación.

Dicha acreditación será tal si se posee como antecedentes haber dirigido un equipo de investigación con, por lo menos, una investigación que haya alcanzado su fase final de presentación en congresos o publicaciones científicas.

Haber publicado en los últimos tres años un trabajo científico en una revista indexada en Medline o índices equivalentes; o haber publicado anualmente en los últimos tres años un resumen (de una comunicación a congreso científico), en una revista indexada en Medline. (Nota: un trabajo publicado en tres años o tres resúmenes publicados en los últimos tres años).

#### *b. Investigador asistente*

Tener actividad docente, debidamente certificada, en alguna carrera de Grado o postgrado de Universidades estatales o privadas acreditadas oficialmente.

Haber publicado en los últimos tres años como mínimo un trabajo en una revista científica indexada en cualquier índice o haber publicado un resumen (de una comunicación a congreso científico) en una revista indexada; en los últimos tres años; o haber presentado un resumen por año en los últimos tres años en un congreso científico.

c. No se exigirá el requisito de dedicación exclusiva.

### Presentación

Durante cualquier época del año. Se deberá enviar un CV digitalizado modelo del Hospital Italiano a la siguiente dirección [mariasusana.alonso@hospitalitaliano.org.ar](mailto:mariasusana.alonso@hospitalitaliano.org.ar), poniendo en el "Asunto": Ingreso a Carrera del Investigador

### Evaluación

El Departamento de Investigación conformará una comisión evaluadora a fin de examinar los antecedentes del postulante.

### Certificación

Los aspirantes que ingresen a la carrera recibirán un certificado emitido por el Instituto Universitario-Escuela de Medicina del Hospital Italiano de Buenos Aires, donde constará la fecha de incorporación y la categoría alcanzada.



SERVICIO DE ONCOLOGIA  
RADIANTE



HOSPITAL ITALIANO  
de Buenos Aires



EXCELENCIA Y PRESTIGIO  
EN ONCOLOGIA RADIANTE

### Tratamientos del Centro Médico

Acelerador lineal de electrones  
Planificación tridimensional conformada  
Tratamientos hiperfraccionados  
Radiocirugía  
Braquiterapia de alta tasa de dosis  
Braquiterapia prostática  
Roentgenterapia: radioterapia superficial  
Betaterapia  
Irradiación corporal total  
Irradiación de piel total con electrones  
Intensidad modulada

### Centros Periféricos

Barrio Norte - C.A.B.A.  
Pacheco de Melo 3061

San Justo - Pcia. de Buenos Aires  
Perón 2231

Lomas de Zamora - Pcia. de Buenos Aires  
Acevedo 365

Avellaneda - Pcia. de Buenos Aires  
Colón 980

### Central

Tte. Gral. J. D. Perón 3931/3937 (C1198AAW)  
Ciudad de Buenos Aires - Argentina  
Tel./fax. 4958-1213 líneas rotativas  
info@mevaterapia.com.ar

[www.mevaterapia.com.ar](http://www.mevaterapia.com.ar)



Certificación de calidad  
ISO 9001:2000



Certificación de calidad  
IRAM

