



Revista Médica de Rosario

PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL DEL CÍRCULO MÉDICO Y SUS SOCIEDADES FILIALES

VOLUMEN 87, Nº 3

SEPTIEMBRE - DICIEMBRE 2021

ÍNDICE / CONTENTS

EDITORIAL / EDITORIAL

- El calcio ingerido no afecta la salud cardiovascular** 118
Ingested calcium does not affect cardiovascular health

ARIEL SÁNCHEZ

TRABAJOS ORIGINALES / ORIGINAL ARTICLES

- Adherencia terapéutica y resultados en pacientes argentinos tratados con hormona de crecimiento mediante el dispositivo easypod®. Estudio Observacional Multicéntrico Easypod® Connect (ECOS)** 120
Therapeutic adherence and results in Argentine patients treated with growth hormone using the easypod™ device. The Easypod™ Connect Multicenter Observational Study (ECOS)

CINTHIA CHARECA, ALICIA BELGOROSKY, JAVIER CHIARPENELLO, LÍA GONZÁLEZ, TITANIA PASQUALINI, EKATERINA KOLEDOVA, MIRTA MIRAS, ARIA ASSEFI

- Servicios de salud y abandono del tratamiento de tuberculosis**..... 131
Health services and abandonment of antituberculous treatment

ELYANA DEL PILAR HUAMÁN-RAMOS, FÉLIX LLANOS-TEJADA

REVISIÓN / REVIEW

- ¿Cuándo pensar en hiperaldosteronismo primario ante un caso de hipertensión resistente al tratamiento? Diagnóstico y manejo** 138
When to think in primary hyperaldosteronism in case of treatment-resistant hypertension?

DANIEL PISKORZ

- La artritis reumatoidea: una enfermedad autoinmune inflamatoria** 142
Rheumatoid arthritis: an inflammatory autoimmune disease

NATALIA SANTUCCI

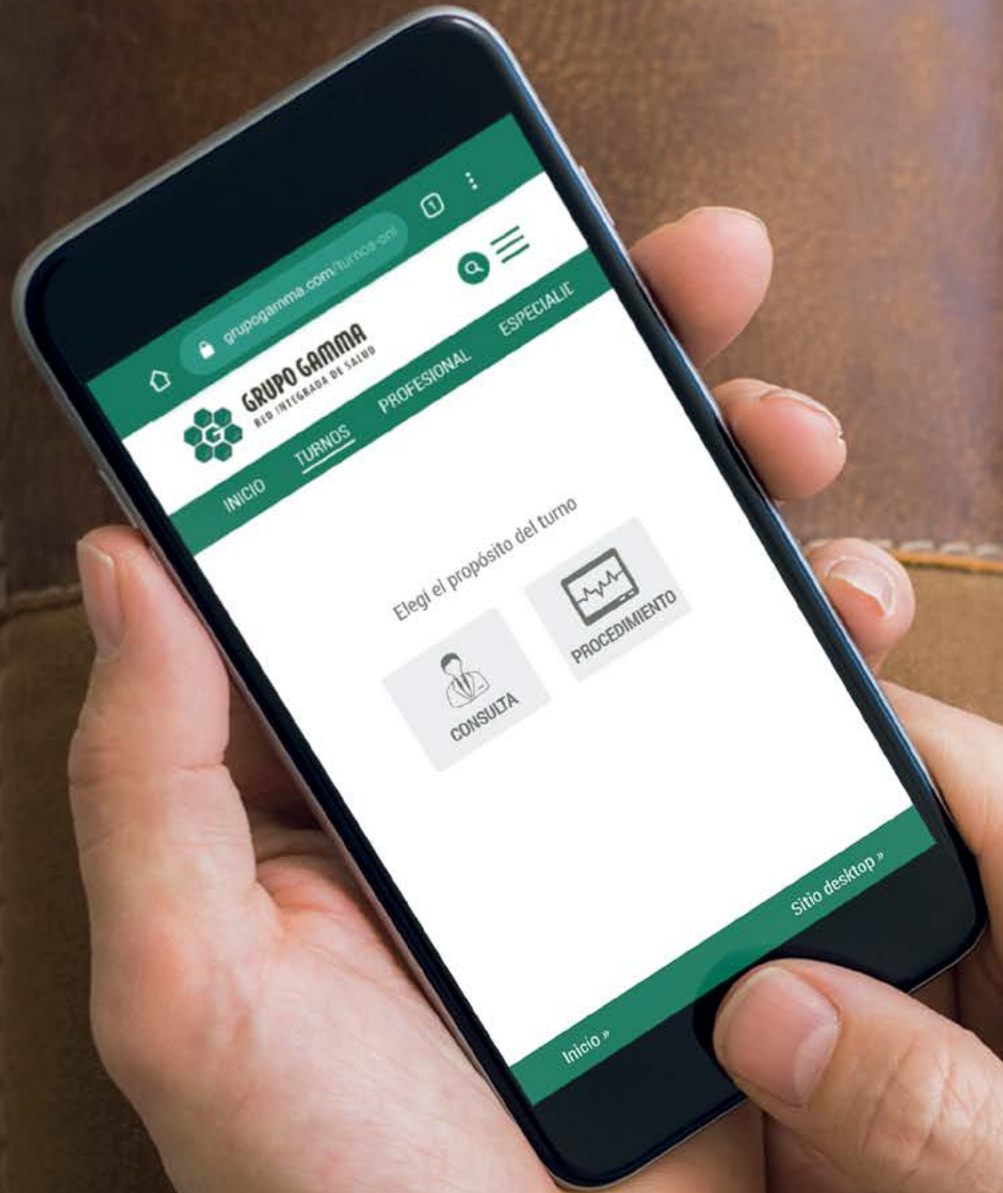
** (el índice continúa en página 116 y 117)*

Indizada en EMBASE, LILACS, LATINDEX, SIIC Data Bases,
 MedicLatina, Biomedical Reference Collection y
 Emerging Sources Citation Index (ESCI)

SANTA FE 1798, S2000AUB ROSARIO, SANTA FE, ARGENTINA.



GRUPO GAMMA
RED INTEGRADA DE SALUD



Turnos online Gestioná tu tiempo

ELEGÍ CUÁNDO Y DÓNDE ATENDERTE.

grupogamma.com/turnos-online

ESCANEA EL CÓDIGO QR
& ACCEDÉ DIRECTAMENTE A
LA PLATAFORMA DE TURNOS





Revista Médica de Rosario

PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL DEL CÍRCULO MÉDICO Y SUS SOCIEDADES FILIALES

VOLUMEN 87, Nº 3

SEPTIEMBRE - DICIEMBRE 2021

COMITÉ EDITORIAL

Director:

Dr. ARIEL SÁNCHEZ
Médico director del Centro de Endocrinología, Rosario

Subdirector:

Dr. JAVIER CHIARPENELLO
Jefe del Servicio de Endocrinología del Hospital Provincial del Centenario de Rosario
Miembro de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica
Integrante del Comité de Expertos en Osteoporosis y Osteopatías Médicas de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Miembros:

Dr. OSCAR BOTTASSO
Director del Instituto de Inmunología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario

Dr. LUIS PABLO CARDONNET
Profesor Adjunto de Clínica Médica Facultad de Ciencias Médicas - UNR

Dr. GUILLERMO CARROLI
Director Científico del Centro Rosarino de Estudios Perinatales (Centro Colaborador de la OMS)

Dr. JAVIER CHIARPENELLO
Coordinador e Instructor de la Concurrencia de Endocrinología del Hospital Centenario de Rosario
Miembro del Comité Evaluador de la especialidad de Endocrinología del Colegio de Médicos de la Provincia de Santa Fe, 2da. Cirunscipción

Dr. GUSTAVO PETRONI
Director Médico
Grupo Gamma, Rosario

Dra. MALÉN PIJOÁN
Especialista Jerarquizada y Consultora Nacional en Urología (Sociedad Argentina de Urología)
Especialista en Andrología

Dr. JULIO ARIEL SÁNCHEZ
Miembro Correspondiente Nacional de la Academia Nacional de Medicina Miembro Fundador de la Academia de Ciencias Médicas de Santa Fe

Dr. OSVALDO F. TEGLIA
Prof. Adj. a Cargo. Enfermedades Infecciosas Facultad Ciencias Biomédicas. Universidad Austral Pilar. Bs. As.

Secretario de Redacción:

Dr. ROBERTO PARODI
Profesor Adjunto de Clínica Médica Facultad de Ciencias Médicas - UNR

Sede:

CÍRCULO MÉDICO DE ROSARIO
Santa Fe 1798, (2000) Rosario, SF, Argentina
Tel.: (0341) 421-0120 / Fax: (0341) 425-9089
Correo electrónico: secretaria@circulomedicorosario.org
Web: www.circulomedicorosario.org

JUNTA EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

Dr. JORGE CANNATA ANDÍA
Profesor de Medicina, Universidad de Oviedo
Instituto Reina Sofía de Investigación
Hospital Universitario Central de Asturias, España

HUGO BESEDOVSKY
The Institute of Physiology and Pathophysiology, Medical Faculty, Philipps University, Marburg, Germany

ADRIANA DUSSO
Associate Professor of Medicine, Division of Endocrinology, Metabolism and Lipid Research; Washington University School of Medicine, St. Louis, EE. UU.

INGRID M. LIBMAN, M.D., Ph.D.
Associate Professor, Pediatric Endocrinology and Diabetes Pittsburgh University; Investigadora, Children's Hospital, Pittsburgh (PA), USA

Dr. JORGE LUIS A. MORALES-TORRES
Jefe de la Clínica de Osteoporosis del Hospital Aranda de la Parra, México
Miembro del Comité de Asesores Científicos de la *International Osteoporosis Foundation*

Dr. SANTIAGO PALACIOS
Director del Instituto Palacios de Salud de la Mujer. Madrid, España

ADRIANA DEL REY
The Institute of Physiology and Pathophysiology, Medical Faculty, Philipps University, Marburg, Germany

Dr. EDUARDO RUIZ CASTAÑÉ
Director del Servicio de Andrología de la Fundación Puigvert
Miembro del Comité Ejecutivo de la Academia Europea de Andrología

Dr. JOSÉ R. ZANCHETTA
Profesor Titular en la Maestría de Osteología y Metabolismo Mineral;
Director de la Maestría en Osteología y Metabolismo Mineral.
Universidad del Salvador; Buenos Aires, Argentina

Dr. RODOLFO REY
Investigador Principal de CONICET y Director, Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), CONICET - FEI - División de Endocrinología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Profesor Adjunto de Biología Celular, Histología, Embriología y Genética, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

www.revistamedicaderosario.org

La versión virtual de la Revista Médica de Rosario también es accesible desde el sitio del Círculo Médico de Rosario en Internet:
<<http://www.circulomedicorosario.org/>>

Están allí los contenidos desde el año 2008 hasta el presente.

Los artículos aparecen en formato pdf
y pueden bajarse desde la página en forma gratuita.

El ISSN de la versión electrónica es 1851-2135

La Revista Médica de Rosario es el órgano científico del Círculo Médico de Rosario (Argentina) y de sus sociedades filiales; fue fundada en 1911. Aparecen 3 números por año. Es distribuida gratuitamente a los socios del CMR, y se envía además a instituciones médicas y bibliotecas nacionales y extranjeras; es también instrumento de canje de la Biblioteca del CMR. Aceptará para su publicación trabajos redactados en castellano, que aborden aspectos clínicos o experimentales dentro de la Medicina que puedan considerarse de utilidad e interés para la comunidad científica. Dichos trabajos habrán de ser inéditos, cumplir los requisitos uniformes para las publicaciones biomédicas y estar comprendidos en algunas de las secciones de la revista (Artículos originales, Artículos de revisión, Comunicaciones breves, Informes de casos, Editoriales, Cartas al Director, Comentarios bibliográficos, Miscelánea). Las Instrucciones para Autores aparecen en el 3er. número de cada año, y pueden consultarse en el sitio de la revista en Internet.

Esta Revista es una publicación de acceso abierto (*Open Access*). Puede visitarse en su página en Internet, a través del sitio del Círculo Médico de Rosario (www.circulomedicorosario.org) o directamente por medio de la dirección URL de la revista. No se requiere código de acceso. Los artículos están en formato PDF y pueden ser bajados gratuitamente. Pueden ser citados y reproducidos total o parcialmente, con el único requisito de que se cite la fuente (apellido e iniciales del autor principal, seguidos de et al. si hay más de un autor, luego el título del artículo, el nombre abreviado de la publicación (Rev Med Rosario), seguido del volumen, paginación inicial-final, y año.

COMISIÓN DIRECTIVA CÍRCULO MÉDICO DE ROSARIO PERÍODO 2020-2021

Presidente

Dr. JUAN M. ACOSTA

Vicepresidente

Dr. MARCELO FAY

Secretario General

Dr. ROBERTO L. PARODI

Pro Secretario

Dr. SILVIO J. GAVOSTO

Tesorero

Dr. GERMÁN A. GIACOSA

Pro Tesorera

Dra. GRISELDA ALFONSO

Secretaria de Actas

Dra. Ma. MALÉN PIJOÁN

Vocales Titulares

Dr. LUIS P. CARDONNET

Dra. CECILIA COSTAMAGNA

Dr. SERGIO GORODISCHER

Dr. MARCELO MONTRASI

Dr. JORGE NAGEL

Vocales Suplentes

Dr. JORGE A. ÁLVAREZ

Dr. BERNABÉ IBAÑEZ

Dra. CHRISTIAN LUPPO

Dra. ALICIA TRAVESANI

Director de Publicaciones

Dr. ARIEL SÁNCHEZ



SOCIEDADES FILIALES DEL CÍRCULO MÉDICO DE ROSARIO

SOCIEDADES

PRESIDENTES

Asociación de Alergia e Inmunología	Dra. María Soledad Crisci
Sociedad de Cardiología	Dr. Osvaldo Ferraro
Asociación de Cirugía	Dr. Fernando Serra
Asociación de Cirugía Plástica	Dr. Carlos Arce
Sociedad de Colonoproctología	Dr. Cristian Gómez
Asociación de Diag. x Imágenes	Dr. David Polillo
Sociedad de Endocrinología	Dr. Ricardo Parma
Sociedad de Flebología	Dr. José Felibert
Sociedad de Gastroenterología	Dr. Sebastián Ferretti
Asociación de Hematología	Dra. Alicia Quartara
Sociedad de Hipertensión Arterial	Dra. María Victoria Ferretti
Sociedad de Infectología	Dr. Mariano Lodigiani
Asociación de Mastología	Dr. Richard Quiroga
Asoc. Rosarina de Med. del Deporte y el Ejercicio	Dr. Marcelo Montrasi
Sociedad de Med. Física y Rehab.	Dr. Mauro Guzzardo
Asociación de Medicina Interna	Dra. Giselle Shocron
Sociedad de Medicina Legal de Rosario	Dr. Daniel Cucchiara
Asociación de Medicina Transfusional	Dra. Alejandra Matteaccio
Asociación de Nefrología	Dr. Juan Andrés Oddino
Sociedad de Neumonología	Dra. Beatriz Amigot
Sociedad de Neurología y Neurocirugía	Dr. Sergio Carmona
Asociación de Obst. y Ginecología	Dr. Diego Iglesias
Sociedad de Oftalmología	Dr. Federico Furno Sola
Sociedad de Oncología	Dr. Alejandro Chinellato
Asoc. Rosarina Ortop. y Traumatología	Dr. Martín D'Elia
Sociedad de O.R.L.	Dr. Alejo Linares Casas
Asociación de Patología y Citopatol.	Dra. Ana L. Nocito
Asociación de Psiquiatría	Dr. Martín Bosio
Asociación de Reumatología	Dr. Juan Soldato
Asociación de Terapia Intensiva	Dr. Nicolás Rocchetti
Sociedad de Urología	Dr. Fernando Yaber
Asociación de Ultrasonografía	Dr. Leonardo Vera
Asociación Rosarina de Endoscopia Digestiva	Dr. Juan Bordato
Asociación de Historia de la Medicina	Dr. Héctor Berra



Revista Médica de Rosario

PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL DEL CÍRCULO MÉDICO Y SUS SOCIEDADES FILIALES

VOLUMEN 87, Nº 3

SEPTIEMBRE - DICIEMBRE 2021

ÍNDICE / CONTENTS

EDITORIAL / EDITORIAL

- El calcio ingerido no afecta la salud cardiovascular 118**
Ingested calcium does not affect cardiovascular health

ARIEL SÁNCHEZ

TRABAJOS ORIGINALES / ORIGINAL ARTICLES

- Adherencia terapéutica y resultados en pacientes argentinos tratados con hormona de crecimiento mediante el dispositivo easypod®. Estudio Observacional Multicéntrico Easypod® Connect (ECOS) 120**
Therapeutic adherence and results in Argentine patients treated with growth hormone using the easypod™ device. The Easypod™ Connect Multicenter Observational Study (ECOS)

CINTHIA CHARECA, ALICIA BELGOROSKY, JAVIER CHIARPENELLO, LÍA GONZÁLEZ, TITANIA PASQUALINI, EKATERINA KOLEDOVA, MIRTA MIRAS, ARIA ASSEFI

- Servicios de salud y abandono del tratamiento de tuberculosis..... 131**
Health services and abandonment of antituberculous treatment

ELYANA DEL PILAR HUAMÁN-RAMOS, FÉLIX LLANOS-TEJADA

REVISIÓN / REVIEW

- ¿Cuándo pensar en hiperaldosteronismo primario ante un caso de hipertensión resistente al tratamiento? Diagnóstico y manejo 138**
When to think in primary hyperaldosteronism in case of treatment-resistant hypertension?

DANIEL PISKORZ

- La artritis reumatoidea: una enfermedad autoinmune inflamatoria 142**
Rheumatoid arthritis: an inflammatory autoimmune disease

NATALIA SANTUCCI

CASUÍSTICA / CASE REPORTS

- Nacimiento luego de un trasplante uterino realizado por el equipo quirúrgico sueco-argentino 148**
Life birth after a uterine transplant performed by a Swedish-Argentine team

MATS BRÄNNSTRÖM, PERNILLA DAHM KÄHLER, NICLAS KVARNSTRÖM, HANS BOKSTRÖM, MARÍA VICTORIA BOCCIO, LETICIA SOLARI, GUSTAVO BOTTI, MARIANO TRAGLIA

MISCELÁNEA / MISCELLANY

- Cirugía y anestesia: pioneras en el cine científico argentino y mundial** 151
Surgery and anesthesia: pioneers in Argentine and world scientific cinema

ALBERTO ENRIQUE D'OTTAVIO

- Las enfermedades virales y el desarrollo de vacunas. A propósito de la poliomielitis** 156
Viral diseases and the development of vaccines: about poliomyelitis

OSCAR BOTTASSO

CURIOSIDADES EN MEDICINA / MEDICAL CURIOSITIES

- Sobre el origen de las vibraciones vocales** 159
ON THE ORIGIN OF TACTILE VOCAL FREMITUS

DIEGO BÉRTOLA

LA FOTO HISTÓRICA / HISTORICAL PICTURE

- Instituto de Biología y Medicina Experimental de Buenos Aires** 161
Buenos Aires Institute of Biology and Experimental Medicine

HÉCTOR H. BERRA

COMENTARIO BIBLIOGRÁFICO

- “Nódulo de tiroides: diagnóstico clínico”** 162
“Thyroid nodule: clinical diagnosis”

Batallés - Novelli - Brunás; Editorial UNR, 2021.

EMIR ÁLVAREZ GARDIOL

- RESÚMENES DE PUBLICACIONES** 163



EL CALCIO INGERIDO NO AFECTA LA SALUD CARDIOVASCULAR

En la década de los 80, la interesante observación de un médico rosarino que hacía investigación en Guatemala permitió avanzar la hipótesis de que dietas pobres en calcio favorecerían la hipertensión.¹

La dieta normal en adultos debe proveer alrededor de 1 gramo diario de calcio, y el límite superior de dicha ingesta no debería superar los 2,5 g.

En mujeres iraníes con dietas conteniendo 700-800 mg de calcio por día, la suplementación cálcica disminuyó significativamente la tensión arterial diastólica.³

Un estudio poblacional prospectivo de cohortes demostró que a mayor ingesta cálcica en la dieta disminuía la mortalidad y en particular la incidencia de accidentes cardiovasculares.⁴

También se consideró la hipótesis de que altas ingestas de calcio pudieran aumentar el riesgo cardiovascular. Una evaluación de la evidencia publicada descartó esa posibilidad.⁵

Un consenso de la Fundación Nacional de Osteoporosis y la Sociedad de Cardiología Preventiva de los EE. UU. subrayó la seguridad cardiovascular de suplementos de calcio en la población adulta cuya dieta es pobre en ese elemento.⁶

En mujeres coreanas una mayor ingesta de calcio se asoció con menor mortalidad cardiovascular en general, aunque no disminuyó la incidencia de accidente cerebral.⁷ Más recientemente, un estudio nacional también llevado a cabo en Corea concluyó que la suplementación con calcio y vitamina D no conlleva riesgo cardiovascular.⁸

Pero aunque la ingesta de calcio en la dieta parece libre de riesgos, y hasta es beneficiosa para el aparato circulatorio, se ha puesto en duda la seguridad de los suplementos orales de calcio que suelen indicarse en

sujetos con bajo aporte nutricional o con osteoporosis.⁹

Es conocida la asociación entre la baja densidad mineral ósea y las calcificaciones arteriales, sobre todo coronarias, relacionadas con mayor mortalidad.¹⁰

En el estudio WHI (*Womens' Health Initiative*) la suplementación con calcio y vitamina D no causó incrementos en la tasa de fibrilación auricular en mujeres arias.¹¹ Otro análisis de ese estudio concluyó que la suplementación con calcio y vitamina D no afectó la aparición de problemas circulatorios en mujeres menopáusicas que recibían terapia hormonal de reemplazo con estrógenos conjugados equinos.¹²

Un estudio de cohortes que abarcó cinco continentes concluyó que el consumo de productos lácteos se asocia con menor cantidad de eventos cardiovasculares y menor mortalidad.¹³

Tampoco documentó riesgos cardiovasculares un estudio británico de cohorte (*UK Biobank*) en más de 500 mil personas de ambos sexos y edades entre 40 y 69 años; la administración de calcio oral, con o sin suplementos de vitamina D, no causó mayor tasa de internación o de muerte por eventos isquémicos.¹⁴

Una revisión reciente admite que la posibilidad de que los suplementos cálcicos lleven a mayor incidencia de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular es controvertida.¹⁵

La ingesta de calcio no tiene relación con la aparición de intolerancia glúcida ni diabetes franca en adultos.¹⁶

Un metaanálisis reciente encontró que los suplementos de calcio (700-1.000 mg/día) aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular en un 15% cuando se administran a mujeres premenopáusicas.¹⁷ Sin embargo, una revisión sistemática y otros meta-análisis

de 18 estudios aleatorizados y controlados no encontraron impacto deletéreo de la suplementación cálcica sobre la aparición de insuficiencia arterial coronaria o mortalidad general en ese sexo y a esa edad.¹⁸

Como conclusión de esta minirrevisión narrativa, podemos decir que ni las dietas normocálcicas ni los suplementos de calcio usados para normatizar el

contenido de ese elemento en la dieta conllevan riesgos cardiovasculares.

ARIEL SÁNCHEZ

Centro de Endocrinología, Rosario

Correo electrónico: asanchez@circulomedicorosario.org

Referencias

1. Belizán JM, Villar J. *The relationship between calcium intake and edema-, proteinuria-, and hypertension-gestosis: an hypothesis*. Am J Clin Nutr 33:2202-10, 1980.
2. Hill Galant KM, Weaver CM, Towler DA, y col. *Nutrition in cardioskeletal health* (review). Adv Nutr 7:544-55, 2016.
3. Entezari MH. *The effect of supplementary calcium on blood pressure in healthy adult women aged 18-30 years in Tehran, Iran*. J Educ Health Promot 4:67, 2015.
4. Khan B, Nowson CA, Daly RM, y col. *Higher dietary calcium intakes are associated with reduced risks of fractures, cardiovascular events, and mortality: a prospective cohort study of older men and women*. J Bone Miner Res 30:1758-66, 2015.
5. Chung M, Tang AM, Fu Z, y col. *Calcium intake and cardiovascular disease risk: an updated systematic review and meta-analysis*. Ann Intern Med 165:856-66, 2016.
6. Kopecky SL, Bauer DC, Gulati M, y col. *Lack of evidence linking calcium with or without vitamin d supplementation to cardiovascular disease in generally healthy adults: a clinical guideline from the National Osteoporosis Foundation and the American Society for Preventive Cardiology*. Ann Intern Med 165:867-8, 2016.
7. Kong SH, Kim JH, Hong AR, Cho NH, Shin CS. *Dietary calcium intake and risk of cardiovascular disease, stroke, and fracture in a population with low calcium intake*. Am J Clin Nutr 106:27-34, 2017.
8. Kim KJ, Kim MS, Hong N, y col. *Cardiovascular risks associated with calcium supplementation in patients with osteoporosis: a nationwide cohort study*. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother pvb054, 2021.
9. Tankeu AT, Ndip Agbor V, Noubiap JJ. *Calcium supplementation and cardiovascular risk: A rising concern*. J Clin Hypertens (Greenwich) 19:640-6, 2017.
10. Ahmadi N, Mao SS, Hajsadeghi F, y col. *The relation of low levels of bone mineral density with coronary artery calcium and mortality*. Osteoporos Int 29:1609-16, 2018.
11. Boursiquot BC, Larson JC, Shalash OA, Vitolins MZ, Soliman EZ, Perez MV. *Vitamin D with calcium supplementation and risk of atrial fibrillation in postmenopausal women*. Am Heart J 209:68-78, 2018.
12. Jiang X, Nudy M, Aragaki AK, y col. *Women's Health Initiative clinical trials: potential interactive effect of calcium and vitamin D supplementation with hormonal therapy on cardiovascular disease*. Menopause 26:841-9, 2019.
13. Dehghan M, Mente A, Rangarajan S, y col. *Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study*. Lancet 392:2288-97, 2018.
14. Harvey NC, D'Angelo S, Paccou J, y col. *Calcium and vitamin D supplementation are not associated with risk of incident ischemic cardiac events or death: findings from the UK Biobank Cohort*. J Bone Miner Res 33:803-11, 2018.
15. Reid IR, Bolland MJ. *Controversies in Medicine: the role of calcium and vitamin D supplements in adults*. Med J Australia 211:468-73, 2019.
16. Wu F, Juonala M, Pahkala K, y col. *Youth and long-term dietary calcium intake with risk of impaired glucose metabolism and type 2 diabetes in adulthood*. J Clin Endocrinol Metab 104:2067-74, 2019.
17. Myung S-K, Kim H-B, Lee Y-J, y col. *Calcium supplements and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of clinical trials*. Nutrients 13:368, 2021.
18. Cormick G, Belizán JM. *Calcium intake and health*. Nutrients 11:1606, 2019.

ADHERENCIA TERAPÉUTICA Y RESULTADOS EN PACIENTES ARGENTINOS TRATADOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO MEDIANTE EL DISPOSITIVO EASYPOD®. ESTUDIO OBSERVACIONAL MULTICÉNTRICO EASYPOD® CONNECT (ECOS)

CINTHIA CHARECA ⁽¹⁾, ALICIA BELGOROSKY ⁽²⁾, JAVIER CHIARPENELLO ⁽³⁾, LÍA GONZÁLEZ ⁽⁴⁾, TITANIA PASQUALINI ⁽⁵⁾, EKATERINA KOLEDOVA ⁽⁶⁾, MIRTA MIRAS ⁽⁷⁾, ARIA ASSEFI ⁽¹⁾.*

1) Merck S.A. Argentina, Buenos Aires, Argentina; 2) Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Buenos Aires; 3) Hospital Centenario de Rosario, Santa Fe, Argentina; 4) Hospital Humberto Notti, Mendoza, Argentina; 5) Hospital Italiano de Buenos Aires; 6) Merck KGaA, Darmstadt, Germany; 7) Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba, Argentina.

Resumen

Introducción: la falta de adherencia es un factor sustancial en el crecimiento subóptimo de los niños que reciben terapia con hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) para los trastornos de crecimiento. El dispositivo electromecánico de inyección easypod[®] registra automáticamente la adherencia de los pacientes a rhGH (somatotropina, Saizen[®]). Se evaluó el impacto de easypod[®] connect en la adherencia terapéutica en la cohorte de pacientes argentinos del estudio observacional easypod[®] connect (ECOS). **Pacientes y métodos:** el estudio longitudinal, observacional, fue realizado en 24 países durante un período de tratamiento ≥ 6 meses (3 meses en la cohorte argentina) y seguimiento ≤ 5 años. La buena adherencia (días con inyecciones recibidas/días con inyecciones planificadas) se definió como $\geq 80\%$. Los resultados de crecimiento (cambio en el puntaje de desvío estándar [SDS] de la talla y de la velocidad de crecimiento) se evaluaron luego de 1 año de tratamiento. **Resultados:** de los 68 pacientes argentinos enrolados, se incluyeron 63 en el análisis. La mediana de adherencia fue 81,8% para el período de tratamiento individual; 88,15% a los 3 meses de seguimiento; 86,7% a los 6 meses; 88,5% a 1 año; 83,1% a los 2 años; 81,0% a los 3 años; 64,95% a los 4 años y 74,8% a los 5 años. En general, los resultados de crecimiento fueron clínicamente significativos para todos los conjuntos de datos (SDS de velocidad de crecimiento $> +1$). **Conclusión:** la administración de rhGH mediante easypod[®] resultó en elevada adherencia y resultados de crecimiento positivos en la población argentina del ECOS. Easypod[®] y easypod[®] connect son herramientas valiosas para monitorear la adherencia en una población real de pacientes que reciben rhGH.

Palabras clave: adherencia; easypod[®]; deficiencia de la hormona del crecimiento; pequeño para edad gestacional; síndrome de Turner.

* Dirección postal: Edificio Panamericana Plaza, Tronador 4890, (1430) Buenos Aires, Argentina.
Correo electrónico: aria.assefi@merckgroup.com

THERAPEUTIC ADHERENCE AND RESULTS IN ARGENTINE PATIENTS TREATED WITH GROWTH HORMONE USING THE EASYPOD™ DEVICE. THE EASYPOD™ CONNECT MULTICENTER OBSERVATIONAL STUDY (ECOS)

Abstract

Introduction. Poor adherence is a substantial factor in suboptimal growth of children receiving recombinant human growth hormone (rhGH) therapy for growth disorders. The easypod™ electromechanical injection device automatically records patients' adherence to rhGH (somatropin, Saizen™). This study assessed the impact of easypod™ connect on treatment adherence in the cohort of Argentinian patients from the Easypod™ Connect Observational Study (ECOS). **Patients and methods.** This was a longitudinal, observational study in 24 countries, conducted for a minimum treatment period of 6 months (3 months in the Argentinian cohort) and a follow-up of up to 5 years. Good adherence (days with injections received/days with injections planned) was defined as ≥80%. Growth outcomes (change in height standard deviation and height velocity scores [SDS]) were assessed after 1 year of treatment. **Results.** Of the 68 Argentinian patients enrolled, 63 were included in the analysis. Median adherence was 81.8% for the individual treatment period, 88.15% at 3 months' follow-up, 86.7% at 6 months, 88.5% at 1 year, 83.1% at 2 years, 81.0% at 3 years, 64.95% at 4 years and 74.8% at 5 years. Overall, growth outcomes were clinically meaningful for all datasets (height velocity SDS >+1). **Conclusion.** Administration of r-hGH via easypod™ resulted in high adherence and positive growth outcomes in the Argentinian population of the ECOS. Easypod™ and easypod™ connect are valuable tools for monitoring adherence behaviours in a real-world population of patients receiving rhGH.

Keywords: adherence; easypod™; growth hormone deficiency; small for gestational age; Turner syndrome

Introducción

La hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) se usa comúnmente para tratar la baja talla inducida por la deficiencia de la hormona del crecimiento (GHD).¹ También ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de algunos trastornos del crecimiento no debidos a la GHD, incluidos el síndrome de Turner (ST), los nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG), la baja talla idiopática y los trastornos debidos a mutaciones en el gen SHOX (homeobox de baja talla).¹ Es bien sabido que la falta de adherencia es uno de los factores más comunes que subyacen al crecimiento subóptimo durante la terapia con GH.² El uso de tecnologías digitales ofrece el potencial para abordar este problema, no solo porque ayuda a que los pacientes y sus cuidadores se informen e involucren, sino porque adicionalmente proveen mayor información al equipo de atención médica y, así, apoyan a los pacientes en el desarrollo de su tratamiento.³

El estudio observacional easypod™ connect (ECOS) evaluó la adherencia, en tiempo real, durante 5 años (entre noviembre de 2010 y febrero de

2016), de pacientes pediátricos de 24 países, tratados con rhGH (somatropina; Saizen®, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania) a través de easypod™, un dispositivo electromecánico de inyección conectado a la plataforma easypod™ connect, que permite a los médicos el control de la adherencia y ayuda a los pacientes a maximizar los beneficios del tratamiento con rhGH.⁴ En general, el ECOS mostró que la mayoría de los pacientes mantuvieron una mediana de la tasa de adherencia ≥80% durante 3 años de tratamiento y durante cada período de tratamiento considerado individualmente.^{4, 5}

En este artículo informamos los resultados de la adherencia a la rhGH administrada a través de easypod™ en la cohorte argentina de pacientes del ECOS (identificador en ClinicalTrials.gov: NCT01582334).

Pacientes y métodos

Diseño del estudio y pacientes

Los detalles completos de la metodología del ECOS se han publicado anteriormente.⁴ En resumen, fue un estudio de fase IV longitudinal, ob-

servacional, abierto, realizado en múltiples centros de todo el mundo (identificador en ClinicalTrials.gov: NCT01582334) durante un período mínimo de tratamiento de 6 meses (3 meses en la cohorte argentina) y seguimiento de hasta 5 años. Se inscribieron pacientes de 2 a 18 años, o mayores de 18 años sin fusión de las placas de crecimiento, que recibieron rhGH a través del dispositivo easypod[®]. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los pacientes (o de sus padres/tutores) antes del enrolamiento en el estudio. Los criterios de inclusión para el conjunto de análisis completo (CAC) incluyeron la fecha de inicio del tratamiento, documentada en el formulario de datos clínicos; sin interrupciones de más de una semana en la información sobre inyecciones después del inicio del tratamiento, y la talla registrada al inicio del estudio y al año de iniciado el tratamiento con una ventana de ± 3 meses (91 días). Los criterios de exclusión comprendieron a sujetos que recibían rhGH en quienes las placas de crecimiento se habían fusionado (es decir, tratados con rhGH por sus efectos metabólicos); contraindicaciones de Saizen[®], definidas en el resumen de las características del producto⁶ y el uso de un fármaco en investigación o la participación en otro estudio clínico intervencionista. El estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y tanto el protocolo como las guías de Buenas Prácticas Clínicas (ICH-GCP E6) y los requisitos legales y regulatorios nacionales aplicables.

Criterios de valoración y recopilación de datos del estudio

El criterio de valoración principal fue la tasa de adherencia de los participantes de la cohorte argentina que recibieron rhGH a través de easypod[®] en combinación con la plataforma easypod[®] connect durante un período de 5 años. La adherencia se calculó como los miligramos de rhGH inyectados, comparados con los miligramos de rhGH indicados (dosis y frecuencia según la configuración del easypod[®] definida por un endocrinólogo acorde a la prescripción). La buena adherencia (proporción de días con inyecciones recibidas/proporción de días con inyecciones planificadas) se fijó en $\geq 80\%$. Los datos de adherencia se obtuvieron prospectivamente a través de la plataforma easypod[®] connect para todos los sujetos, y la adherencia de la cohorte argentina se evaluó a 7 intervalos de tiempo hasta los 5 años (meses 3 y 6; años 1, 2, 3, 4 y 5).

Los criterios de valoración secundarios se evaluaron después de 1 año de tratamiento. Se definieron como tales al impacto de la adherencia sobre los resultados del crecimiento (cambios en los puntajes de desvío estándar [SDS] de la talla y de la velocidad de crecimiento) y las concentraciones del IGF-1, como así la identificación del perfil de adherencia de los participantes durante el período de seguimiento.

Los datos demográficos, auxológicos y clínicos se tomaron retrospectivamente de la historia clínica de los pacientes.

Análisis estadístico

Se analizaron los datos de pacientes tratados con rhGH administrada a través de easypod[®] durante el lapso ≥ 3 meses ≤ 5 años y con al menos 10 inyecciones (número mínimo de aplicaciones establecido para excluir las inyecciones de prueba/entrenamiento) registradas en easypod[®] connect. Todos los análisis fueron descriptivos. El análisis estadístico se realizó en el conjunto análisis de datos de adherencia (CDA) de easypod[®] que incluyó a pacientes del CAC con datos de adherencia durante ≥ 3 meses después de enrolarse en el estudio. El análisis también se centró en el CDA de una subpoblación de pacientes vírgenes de tratamiento con rhGH al inicio del estudio. Para determinar la asociación entre la adherencia y los resultados, se realizó un análisis estadístico que consideró las correlaciones producto-momento de Spearman; la significancia estadística se definió si $p \leq 0,05$. Los valores de SDS de talla y SDS de velocidad de crecimiento se calcularon utilizando el parámetro de la mediana del crecimiento de referencia y el desvío estándar (SD). La tabla de crecimiento de referencia de la OMS⁷ y la tabla de crecimiento de referencia de Tanner y Whitehouse⁸ se utilizaron para la derivación del SDS de la talla y del SDS de la velocidad de crecimiento, respectivamente.

Resultados

Pacientes

ECOS reclutó a 2.420 pacientes, 1.203 de los cuales tenían datos evaluables.⁴ En la cohorte argentina, un total de 68 pacientes (mediana de edad 11 años; 71% varones; 98,5% blancos) 33 de ellos vírgenes de tratamiento con rhGH al inicio del estudio, se incluyeron en el conjunto de análisis total (CAT) (Tabla I).

Tabla I. Datos auxológicos para el conjunto de análisis total (CAT).

	GHD (n = 46)	PEG (n = 12)	ST (n = 9)	Otro (n = 1)	Total N = 68
Estadio de Tanner (varón), n (%)					
n (faltantes)	15 (22)	2 (8)	0 (0)	0 (1)	17 (31)
Tanner 1	9 (60,0)	1 (50,0)	-	-	10 (58,8)
Tanner > 1	6 (40,0)	1 (50,0)	-	-	7 (41,2)
Estadio de Tanner (mujer), n (%)					
n (faltantes)	3 (6)	2 (0)	2 (7)	0 (0)	7 (13)
Tanner 1	2 (66,7)	1 (50,0)	2 (100)	-	5 (71,4)
Tanner > 1	1 (33,3)	1 (50,0)	0	-	2 (28,6)
Edad ósea, años*	1 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)
n (faltantes)	4,75 (4,75; 4,75)	3,50 (3,50; 3,50)	-	-	4,13 (3,50; 4,75)
Talla parental media ajustada, cm	45 (1)	11 (1)	9 (0)	0 (1)	63 (3)
(min; max)	169,80 (154,0; 184,6)	171,50 (158,0; 180,5)	162,00 (150,0; 166,0)	-	169,50 (150,0; 184,6)
n (faltantes)					

*Valoración de Greulich & Pyle, Los valores presentados son las medianas (Q1; Q3) a menos que se especifique de otro modo.

GHD, deficiencia de hormona de crecimiento; rhGH, hormona de crecimiento recombinante humana; PEG, nacido pequeño para la edad gestacional; ST, síndrome de Turner.

De los 68 pacientes incluidos en el CAT, las indicaciones para el tratamiento con rhGH fueron: GHD (n= 46; mediana de edad 12 años; 80,4% varones), PEG (n= 12; mediana de edad 9 años; 83,3% varones), ST (n = 9; mediana de edad de 9 años) y otros (n= 1 de 9 años, varón). La talla se registró al inicio del tratamiento con rhGH en pacientes con GHD, PEG y ST; las medianas de talla fueron 122 cm, 60 cm, 115,55 cm y 113,10 cm, respectivamente. La velocidad de crecimiento (cm/año) también se registró al inicio del tratamiento con rhGH en pacientes con GHD, PEG y ST; la velocidad mediana de crecimiento fue de 3,8 cm; 4,0 cm y 3,74 cm, respectivamente. El CDA de adherencia con easypod® incluyó a 63 pacientes. Las indicaciones para el tratamiento con rhGH en el CDA fueron GHD (n= 44), SGA (n= 11) y ST (n= 8). El CDA incluyó a 22 pacientes.

En el CDA con easypod®, la dosis mediana de rhGH (según el diagnóstico) al inicio del tratamiento para pacientes con GHD, PEG y ST, fue de 0,0309 mg/kg.día, 0,0370 mg/kg.día y 0,0471 mg/kg.día, respectivamente. En los pacientes vírgenes de rhGH, la dosis mediana total al inicio del tratamiento fue de 0,0272 mg/kg.día.

Adherencia

En el CDA con easypod®, la mediana de duración total del tratamiento fue de 946,0 días (GHD, 893,5 días; SGA, 1030,0 días y ST, 1350,0 días). La mediana de cumplimiento total fue 81,80% para el período de tratamiento individual (n= 63), 88,15% a los 3 meses (n= 62), 86,70% a los 6 meses (n= 59), 88,50% al año (n= 49), 83,10% a los 2 años (n= 32), 81,00% a los 3 años (n= 17), 64,95% a los 4 años (n= 10) y 74,80% a los 5 años (n= 7) (Figura 1).

En el subgrupo virgen de tratamiento con rhGH (n= 33), la mediana de la duración total del tratamiento fue de 1.142,0 días. La mediana de la adherencia total fue 82,9% para el período de tratamiento individual (n= 33), 89,7% a los 3 meses (n= 33), 91,0% a los 6 meses (n= 32), 91,3% a 1 año (n= 27), 85,75 % a los 2 años (n= 18), 67,1% a los 3 años (n= 12), 60,45% a los 4 años (n= 6) y 66,8% a los 5 años (n= 4) (Figura 2).

En el CDA con easypod®, 69,8% de los pacientes y 78,8% de los sujetos vírgenes de terapia con rhGH no tuvieron ajustes de dosis durante el período de tratamiento individual (dosificación basada en el peso).

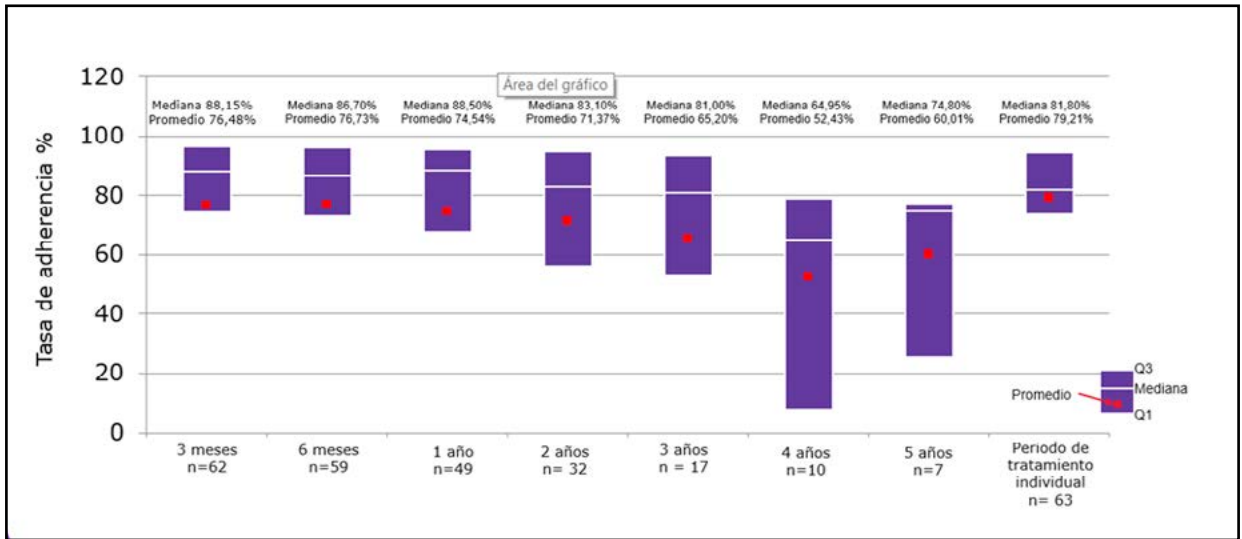


Figura 1. Tasa de adherencia al tratamiento a lo largo el tiempo (%; conjunto de análisis de datos de adherencia del easypod).

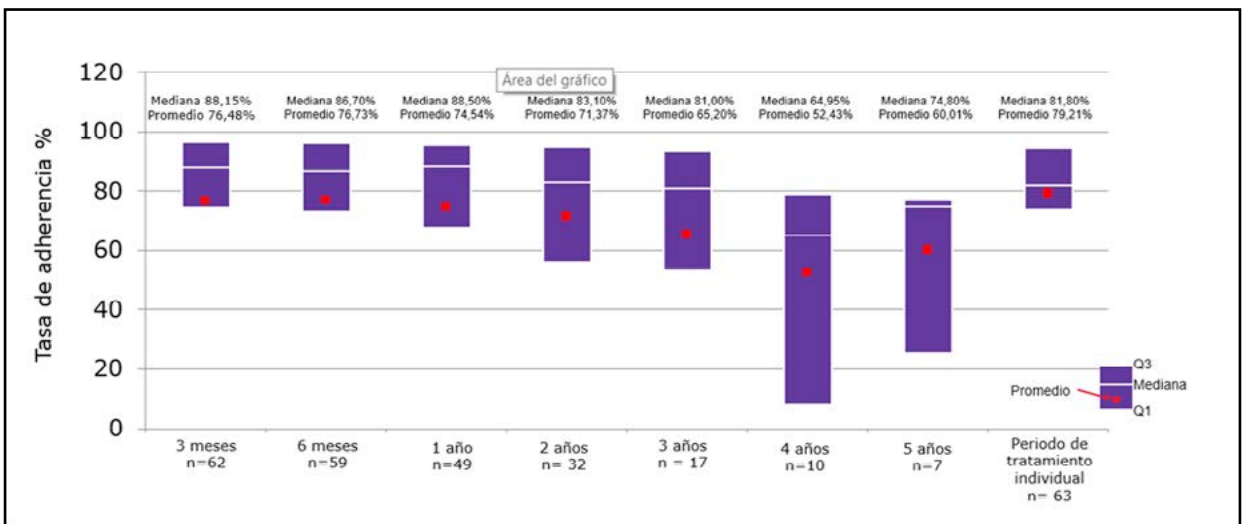


Figura 2. Tasas de adherencia al tratamiento a lo largo del tiempo (subgrupo virgen de tratamiento con rhGH).

El perfil de adherencia a lo largo del tiempo se muestra en la Figura 3 y demuestra la variación en la proporción de pacientes, desde tasas de adherencia más altas a medias-bajas durante el seguimiento.

Resultados de crecimiento

Para todas las indicaciones dentro del CDA con easypod[®], la mediana del cambio de talla desde el ingreso fue de 7,3 cm, la mediana de la velocidad de crecimiento fue de 7,47 cm/año, el SDS de la velo-

cidad de crecimiento fue de 2,02 (valor de corte SDS ≥ 1) y la mediana del cambio en el SDS de talla fue de 0,43 (valor de corte $\geq 0,5$ SDS) después de 1 año de tratamiento.

Los resultados de crecimiento fueron superiores en pacientes con GHD y PEG, y más bajos en el individuo con ST para quien se tenían datos disponibles. Después de 1 año, la mediana del cambio en el SDS de talla, fue de 0,43, 0,46 y -0,09, para los tres grupos mencionados, respectivamente (Tabla II).

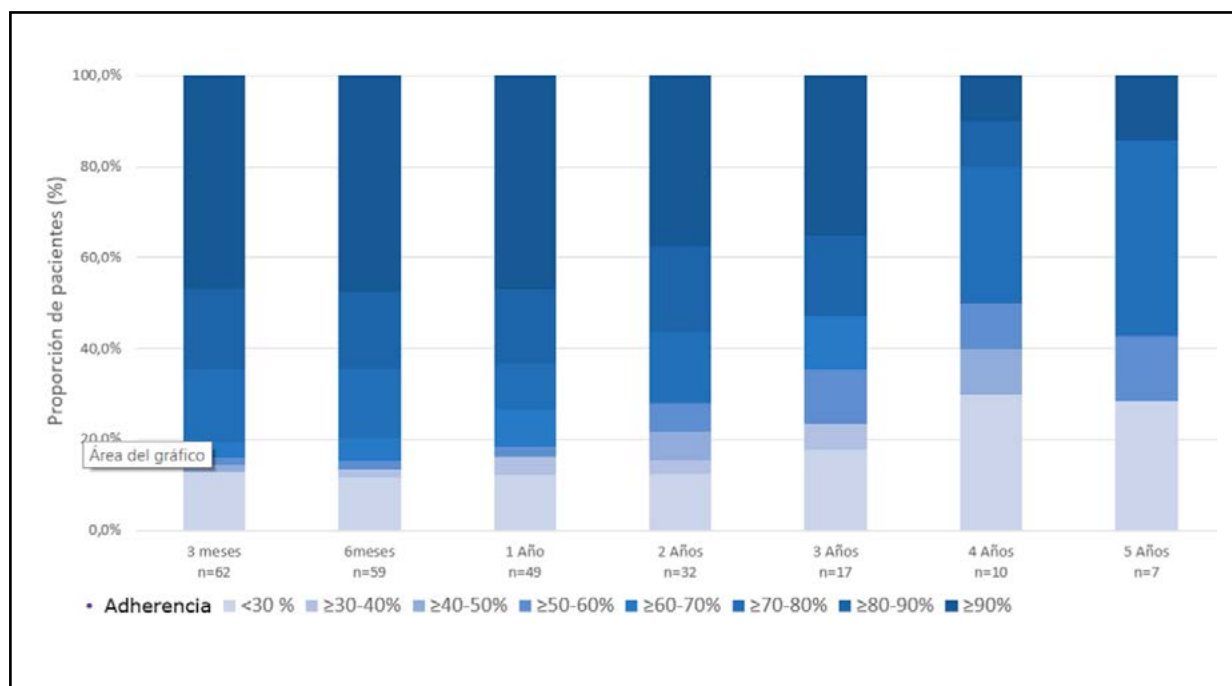


Figura 3. Perfil de adherencia a lo largo del tiempo (conjunto de análisis de datos del easypod®).

Tabla II. Cambios en los resultados de crecimiento: valores iniciales y después de 1 año de tratamiento (CDA con easypod®).

	GHD (n = 44)	PEG (n = 11)	ST* (n = 8)	Total (N = 63)
Cambio de talla, cm n (faltantes)	19 (25) 7,40 (5,90; 8,40)	3 (8) 6,50 (5,00; 7,60)	1 (7) 5,70	23 (40) 7,30 (5,70; 8,10)
Cambio del SDS de talla n (faltantes)	19 (25) 0,43 (0,23; 0,67)	3 (8) 0,46 (0,21; 0,61)	1 (7) -0,09	23 (40) 0,43 (0,21; 0,64)
Velocidad de crecimiento, cm/año n (faltantes)	19 (25) 7,48 (6,59; 8,47)	3 (8) 7,07 (5,67; 8,54)	1 (7) 5,41	23 (40) 7,47 (6,44; 8,47)
SDS de la velocidad de crecimiento n (faltantes)	18 (26) 2,16 (0,61; 4,30)	3 (8) 1,67 (0,33; 5,50)	1 (7) -0,61	22 (41) 2,02 (0,33; 4,30)
Puntaje estándar del IGF-1 al año, n (%) n (faltantes)	14 (30) 0	2 (9) 0	1 (7) 0	17 (46) 0
Anormal bajo	13 (92,9)	2 (100)	1 (100)	16 (94,1)
Normal	1 (7,1)	0	0	1 (5,9)
Anormal alto				

*Se presentan los valores medios ya que había datos disponibles de solo un paciente. Los valores presentados son las medianas (Q1; Q3) a menos que se especifique de otro modo.

CDA, conjunto de análisis de datos de adherencia; GHD, deficiencia de hormona de crecimiento; IGF-1, factor de crecimiento insulinosímil tipo 1; rhGH, hormona de crecimiento recombinante humana; SDS, puntaje de desvío estándar; PEG, nacido pequeño para la edad gestacional; ST, síndrome de Turner.

En el subgrupo virgen de tratamiento con rhGH (n= 33), la mediana del cambio total en la estatura desde el inicio fue de 6,5 cm, la mediana de la velocidad de crecimiento fue de 7,07 cm/año y la mediana del SDS

de la velocidad de crecimiento fue de 1,6. Los pacientes con GHD congénita orgánica experimentaron el mayor cambio en la escala del SDS (0,57), seguidos de los pacientes con GHD idiopática aislada (0,36) (Tabla III).

Tabla III. Cambios en los resultados de crecimiento: valores iniciales y después de 1 año de tratamiento en el subgrupo virgen de rhGH.

	GHD idiopática aislada (n = 10)	GHD orgánica (congénita) (n= 4)	GHD orgánica (tumor) (n = 1)	Sin GHD* (n = 18)	Total (N = 33)
Cambio de talla, cm n (faltantes)	4 (6) 7,25 (6,30; 10,75)	2 (2) 8,60 (6,10; 11,10)	0 (1) -	3 (15) 5,50 (5,00; 6,50)	7,59 (3,00) 6,50 (5,60; 7,50)
Cambio del SDS de talla n (faltantes)	4 (6) 0,36 (0,27; 0,78)	2 (2) 0,57 (0,19; 0,95)	0 (1) -	3 (15) 0,21 (-0,12; 0,46)	9 (24) 0,36 (0,19; 0,46)
Velocidad de crecimiento, cm/año n (faltantes)	4 (6) 7,38 (7,17; 8,25)	2 (2) 7,88 (6,24; 9,52)	0 (1) -	3 (15) 5,67 (5,22; 7,07)	9 (24) 7,07 (6,24; 7,46)
SDS de la velocidad de crecimiento n (faltantes)	4 (6) 2,18 (0,86; 3,48)	2 (2) 1,42 (1,07; 1,77)	0 (1) -	3 (15) 0,33 (-0,82; 1,67)	9 (24) 1,60 (0,33; 1,77)
Puntaje estándar del IGF-1 al año, n (%) n (faltantes)	3 (7) 0	1 (3) 0	0 (1) -	5 (13) 0	9 (24) 0
Anormal bajo	0	0	-	0	0
Normal	3 (100)	1 (100)	-	4 (80,0)	8 (88,9)
Anormal alto	0	0	-	1 (20,0)	1 (11,1)

*Sin GHD incluye 5 pacientes con origen de GHD desconocido. Los valores presentados son las medianas (Q1; Q3) a menos que se especifique de otro modo.

GHD, deficiencia de hormona de crecimiento; IGF-1, factor de crecimiento insulinosímil tipo 1; rhGH, hormona de crecimiento recombinante humana; SDS, puntaje de desvío estándar.

En el CAC (n= 22), la mediana del cambio total en la talla desde el inicio fue de 7,35 cm, la mediana de la velocidad de crecimiento fue de 7,48 cm/año y la mediana del SDS de la velocidad de crecimiento fue 2,15.

Correlación de la adherencia con los resultados del crecimiento

La correlación producto-momento de Spearman para la tasa de adherencia y el cambio del SDS de talla fue 0,458 para todas las indicaciones (Tabla complementaria I) y -0,286 para pacientes vírgenes de tratamiento con rhGH (Tabla complementaria II). Hubo

una correlación positiva, estadísticamente significativa, entre la tasa de adherencia y la respuesta de crecimiento (cambio del SDS de talla) en pacientes con GHD (n= 44; p= 0,048) (Tabla complementaria I).

Niveles de factor de crecimiento insulinosímil tipo 1 (IGF-1)

Cuando se dispuso de estos datos, los niveles de IGF-1 estuvieron dentro del rango normal para la mayoría de los pacientes, pasado 1 año, para todas las indicaciones (94,1%; Tabla II), y para el subgrupo virgen de tratamiento con rhGH (88,9%; Tabla III).

Tabla complementaria I. Correlación de adherencia con resultados de crecimiento luego de 1 año de tratamiento (CDA con easypod®).

Resultado de crecimiento	GHD (n = 44)	PEG (n = 11)	ST (n = 8)	Total (n = 63)
Cambio de talla, n (faltantes)	14 (30)	1 (10)	1 (7)	16 (47)
Correlación producto-momento de Spearman	0,373	-	-	0,434
Valor p	0,1889	-	-	0,0931
Cambio del SDS de talla, n (faltantes)	14 (30)	1 (10)	1 (7)	16 (47)
Correlación producto-momento de Spearman	0,536	-	-	0,458
Valor p	0,0480	-	-	0,0747
Velocidad de crecimiento, n (faltantes)	14 (30)	1 (10)	1 (7)	16 (47)
Correlación producto-momento de Spearman	0,404	-	-	0,412
Valor p	0,1520	-	-	0,1130
SDS de la velocidad de crecimiento, n (faltantes)	14 (30)	1 (10)	1 (7)	16 (47)
Correlación producto-momento de Spearman	0,029	-	-	0,100
Valor p	0,9224	-	-	0,7115

CDA, conjunto de análisis de datos de adherencia; GHD, deficiencia de hormona de crecimiento; PEG, nacido pequeño para la edad gestacional; SDS, puntaje de desvío estándar; ST, síndrome de Turner.

Tabla complementaria II. Correlación de adherencia con resultados de crecimiento luego de 1 año de tratamiento (subgrupo virgen de rhGH).

Resultado de crecimiento	GHD idiopática aislada n = 10	GHD orgánica (congénita) n = 4	GHD orgánica (tumor) n = 1	Sin GHD* (n = 18)	Total (N = 33)
Cambio de talla, n (faltantes)	4 (6)	1 (3)	0 (1)	2 (16)	7 (26)
Correlación producto-momento de Spearman	-0,600	-	-	1,000	0,107
Valor p	0,4000	-	-	-	0,8192
Cambio del SDS de talla, n (faltantes)	4 (6)	1 (3)	0 (1)	2 (16)	7 (26)
Correlación producto-momento de Spearman	-0,600	-	-	-1,000	-0,286
Valor p	0,4000	-	-	-	0,5345
Velocidad de crecimiento, n (faltantes)	4 (6)	1 (3)	0 (1)	2 (16)	7 (26)
Correlación producto-momento de Spearman	-0,800	-	-	-1,000	-0,071
Valor p	0,2000	-	-	-	0,8790
SDS de la velocidad de crecimiento, n (faltantes)	4 (6)	1 (3)	0 (1)	2 (16)	7 (26)
Correlación producto-momento de Spearman	-0,800	-	-	-1,000	-0,429
Valor p	0,2000	-	-	-	0,3374

rhGH, hormona de crecimiento recombinante humana; GHD, deficiencia de hormona de crecimiento; SDS, puntaje de desvío estándar.

Discusión

En este informe de los datos de la cohorte argentina del ECOS, resumimos los resultados de adherencia en tiempo real, en pacientes pediátricos que recibieron rhGH administrada a través de easypod[®], y brindamos información sobre la relación entre adherencia terapéutica y respuesta en términos de crecimiento.

La mediana de edad de los pacientes fue de 11 años, lo que indica que la mayoría de los enrolados se encontraban en el período peripuberal. Aun así, los datos de adherencia se obtuvieron de la mayoría de los participantes hasta por 3 años y, para un pequeño número de pacientes, hasta por 5 años, a pesar de que la presión de sus pares posiblemente constituyera una barrera para mantener una buena adherencia en este grupo de edad.⁹ Los factores que contribuyeron a la pérdida de pacientes durante estudio, podrían incluir un cambio del tratamiento con rhGH, la continuación de la rhGH Saizen[®] mediante una jeringa prellenada, la interrupción de la transmisión de datos del dispositivo easypod[®] o la interrupción total del tratamiento por parte del paciente.

En el CDA con easypod[®], la mediana de la tasa de adherencia para el período de tratamiento individual se mantuvo en 81,8%, y fue similar en el subgrupo vírgen de tratamiento con rhGH (82,9%). Los valores de este parámetro disminuyeron durante el tratamiento prolongado, si bien no por debajo del 64,95%. De manera similar, en el CDA del ECOS global easypod[®] (n= 1.190), el apego al tratamiento también disminuyó con el tiempo, si bien no fue inferior al 70,2%. Las razones más frecuentes de incumplimiento de este CDA fueron las inyecciones olvidadas (70,3%) y las vacaciones/fines de semana largos (36,2%).⁴ La disminución de la adherencia en el tiempo sugiere la necesidad de más intervenciones de apoyo al paciente durante todo el tratamiento. Las estrategias para mejorar la adherencia podrían incluir programas personalizados de apoyo al paciente, con seguimiento reiterado, para lograr resultados clínicos óptimos.¹⁰ Aunque el dispositivo easypod[®] proporciona recordatorios de inyección, se ha demostrado que otros recordatorios electrónicos, como las alertas de los teléfonos celulares, aumentan la adherencia.¹¹ La ludificación, para lograr el compromiso del paciente, se muestra promisorio como intervención computarizada que ayuda a mejorar la adherencia terapéutica a la GH, y como modo de educación asociada a la recompensa.¹²
¹³ Si bien existen ciertas evidencias de resultados positivos en los pacientes después de la gamificación, se

necesitan investigaciones adicionales para comprender mejor el impacto en la adherencia y establecer un modelo adecuado para lograr el compromiso de una población variada.¹⁴ Para complementar el uso de easypod[®], recientemente se lanzó en Hong Kong una aplicación para celulares de apoyo al tratamiento con este dispositivo. Es una herramienta educativa con un avatar que proporciona orientación a los pacientes y sus cuidadores para la administración precisa de la rhGH, junto con elementos lúdicos.¹⁵ Se requieren más estudios para evaluar el valor clínico de tales intervenciones adicionales junto con el dispositivo easypod[®].

La adherencia total al tratamiento fue más alta para el caso de ST. Pese a ello, los resultados de crecimiento fueron más bajos en el único paciente de este grupo para el que se contaba con datos, en comparación con los pacientes con GHD y PEG y el subgrupo de pacientes vírgenes de tratamiento con rhGH. Sin embargo, los resultados de crecimiento en el paciente con ST no pueden considerarse representativos de una población de ST, ya que se basaron en los datos de este único paciente.

Por el contrario, en el CDA del ECOS global easypod[®], las medianas de las tasas de adherencia fueron comparables entre los grupos con la indicación, al año de iniciado el tratamiento; GHD (n= 886; 93,4%), PEG (n= 206; 95,0%) y ST (n= 82; 93,2%). Sin embargo, y de manera similar a la población con ST en la cohorte argentina, la población con ST experimentó el menor crecimiento entre los grupos.⁴ Los estudios sugieren que las mejoras en el crecimiento de los pacientes con ST se relacionan con la dosis de GH, la duración del tratamiento sin estrógenos y la edad de comienzo de la administración de la GH y los estrógenos.¹⁶ Se ha demostrado que el inicio temprano del tratamiento con GH tras la identificación de la condición mejora el SDS de talla final y el incremento del SDS de talla en pacientes con ST.¹⁷

Dado que la mayoría de los pacientes tenían niveles de IGF-1 dentro del espectro normal, la mayoría no requirió ajuste de dosis durante el período de tratamiento. Los resultados generales de crecimiento fueron clínicamente significativos para todos los conjuntos de datos (SDS de velocidad de crecimiento >+1 [el cambio del SDS de talla fue <0,5]). Sin embargo, la mediana del cambio del SDS de talla fue de 0,43 (punto de corte SDS ≥0,5). Sorprendentemente, los resultados de crecimiento totales fueron por lo común más bajos en los

pacientes vírgenes de rhGH, aunque esto pudo deberse a la dosis inicial más baja o la edad a la que se inició el tratamiento; la duración del tratamiento es un factor central en la respuesta del crecimiento.⁴ Además, la respuesta deficiente del crecimiento durante el primer año de tratamiento a menudo se define por varios criterios: Δ velocidad de crecimiento <2 cm/año, SDS de la velocidad de crecimiento <0 y/o SDS de Δ talla $<0,3$.¹⁸ Aunque el tamaño de la muestra fue pequeño en el presente estudio ($n=44$), hubo una correlación positiva entre la tasa de adherencia y la respuesta de crecimiento (cambio del SDS) en los pacientes con GHD.

En su conjunto, los datos de la cohorte argentina fueron consistentes con los datos globales del ECOS, ya que la adherencia disminuyó con el tiempo. Aun así, hubo un alto nivel de adherencia a la terapia con rhGH.⁴ Las limitaciones del estudio, sin embargo, incluyen el hecho de que el análisis estadístico fue limitado debido al tamaño de la muestra y los datos disponibles (incluida la deserción de pacientes, en especial durante los años 3-5, hecho esperable en vista del diseño del estudio). Además, las medidas de resultado informadas por el paciente (PROM) y las medidas de experiencia informada por el paciente (PREM) no se investigaron. La información centrada en el paciente, recopilada tanto de PROM como de PREM puede ser útil para mejorar la gestión clínica y orientar la atención futura.¹⁹

Conclusiones

Los datos del mundo real brindan una oportunidad única para comprender la adherencia de los pacientes al tratamiento con rhGH en ese entorno. De acuerdo con los datos globales del ECOS, el tratamiento con rhGH administrado a través del easypod® resultó en altas tasas de adherencia en esta población del mundo real de Argentina. En general, los resultados de crecimiento a 1 año fueron clínicamente significativos. El monitoreo continuo de la adherencia al tratamiento con rhGH a través de la plataforma easypod® connect es, por lo tanto, una herramienta valiosa para comprender los perfiles de adherencia, como parte de un seguimiento individualizado del tratamiento para lograr un mejor cumplimiento y mejores resultados en los parámetros de crecimiento.

Declaración de disponibilidad de datos

El análisis se realizó a partir de datos del ECOS, que es un ensayo clínico de fase IV patrocinado por

Merck KGaA; El intercambio de datos debe realizarse de acuerdo con la Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas (EFPIA) y los Principios de Investigación y Fabricantes Farmacéuticos de América (PhRMA) para el intercambio responsable de datos de ensayos clínicos.

Cualquier solicitud de datos por parte de investigadores médicos y científicos calificados con fines legítimos de investigación estará sujeta a la Política de intercambio de datos de Merck KGaA. Todas las solicitudes deben enviarse por escrito al portal de intercambio de datos de Merck KGaA <https://www.merckgroup.com/en/research/our-approach-to-research-and-development/healthcare/Clinical-Trial/Committe-Responsible-Data-sharing.html>. Cuando Merck KGaA tiene un acuerdo de co-investigación, co-desarrollo o *co-marketing* o co-promoción, o cuando el producto ha sido licenciado, la responsabilidad de la divulgación puede depender del acuerdo entre las partes. En estas circunstancias, Merck KGaA se esforzará por obtener un acuerdo para compartir datos en respuesta a las solicitudes.

Financiamiento: El estudio observacional Easypod® connect (ECOS) fue financiado por Merck KGaA, Darmstadt, Alemania.

Conflictos de interés: CC y AA son empleados de Merck S.A. Buenos Aires, Argentina. EK es empleada de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania y posee acciones de la empresa. AB, JC, TP, LG y MM declaran no tener ningún conflicto de interés. El financiador participó en el diseño del estudio, la recopilación, el análisis o la interpretación de los datos y financió el apoyo adicional de redacción médica, como se describe en los Agradecimientos.

Agradecimientos: Los autores desean agradecer a los pacientes, sus familias y todos los profesionales de la salud que participaron en el ECOS. La asistencia de redacción médica fue proporcionada por Sinéad Mutton, inScience Communications, Springer Healthcare Ltd, Reino Unido, y fue financiada por Merck KGaA, Darmstadt, Alemania, de acuerdo con las pautas de Buenas Prácticas de Publicación (GPP3) (<http://www.ismpp.org/gpp3>).

Referencias

1. Ranke MB, Wit JM. *Growth hormone - past, present and future*. Nat Rev Endocrinol 14:285-300, 2018.
2. Cutfield WS, Derraik JG, Gunn AJ, y col. *Non-compliance with growth hormone treatment in children is common and impairs linear growth*. PLoS One 6:e16223, 2011.
3. Bozzola M, Colle M, Halldin-Stenlid M, y col. *Treatment adherence with the easypod™ growth hormone electronic auto-injector and patient acceptance: survey results from 824 children and their parents*. BMC Endocrin Disord 11:4, 2011.
4. Koledova E, Stoyanov G, Ovbude L, Davies PSW. *Adherence and long-term growth outcomes: results from the easypod™ connect observational study (ECOS) in paediatric patients with growth disorders*. Endocr Connect 7:914-23, 2018.
5. Lion F-X. *Electronic recording of growth hormone dosing history: The easypod™ auto-injector*. Curr Drug Ther 5:271-76, 2010.
6. *Summary of Saizen® Product Characteristics*. Accessed on: 19 July, 2020. Available from: <http://medicines.org.uk/emc/medicine/24330>.
7. World Health Organization (WHO), Multicentre Growth Reference Study Group. *WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body-mass-index-for-age: methods and development*. World Health Organization; Geneva, Switzerland, 2006.
8. Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. *Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, II*. Arch Dis Child 41:613-35, 1966.
9. Fisher BG, Acerini CL. *Understanding the growth hormone therapy adherence paradigm: a systematic review*. Horm Res Paediatr 79:189-96, 2013.
10. van Dommelen P, Koledova E, Wit JM. *Effect of adherence to growth hormone treatment on 0-2 year catch-up growth in children with growth hormone deficiency*. PLoS One 13:e0206009, 2018.
11. Usherwood T. *Encouraging adherence to long-term medication*. Aust Prescr 40:147-50, 2017.
12. Radovick S, Hershkovitz E, Kalisvaart A, y col. *Gamification concepts to promote and maintain therapy adherence in children with growth hormone deficiency*. J Multidisciplinary Scient J 1:71-80, 2018.
13. Abdul Rahim MI, Thomas RH. *Gamification of medication adherence in epilepsy*. Seizure 52:11-4, 2017.
14. Johnson D, Deterding S, Kuhn KA, y col. *Gamification for health and wellbeing: A systematic review of the literature*. Internet Interv 6:89-106, 2016.
15. Merck KGaA. *easypod™ AR*. Accessed on: 19 July, 2020. Available from: <https://apps.apple.com/hk/app/easypodar/id1480810409?app=itunes&ign-mpt=uo%3D4>; https://play.google.com/store/apps/details?id=de.merck.easypodarapp.googleplay&hl=zh_HK.
16. Hardin DS. *Treatment of short stature and growth hormone deficiency in children with somatotropin (rDNA origin)*. Biologics Targets Ther 2:655-61, 2008.
17. Ahn JM, Suh JH, Kwon AR, y col. *Final adult height after growth hormone treatment in patients with Turner Syndrome*. Horm Res Paediatr 91:373-79, 2019.
18. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, y col. *Diagnosis, genetics, and therapy of short stature in children: A Growth Hormone Research Society International Perspective*. Horm Res Paediatr 92:1-14, 2019.
19. Kingsley C, Patel S. *Patient-reported outcome measures and patient-reported experience measures*. BJA Education 17:137-44, 2017.

SIGNA
Artist

0 mm 00:00
Patient Name
Patient ID 008
Exam
Patient Weight
Patient Position
Landmark



EXCELENCIA AL CUIDADO DE TU SALUD

Hoy más que nunca queremos cuidarte. Estudios diagnósticos y tratamientos ambulatorios seguros.

grupogamma.com



GRUPO GAMMA
RED INTEGRADA DE SALUD



INSTITUTO GAMMA
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO AMBULATORIO

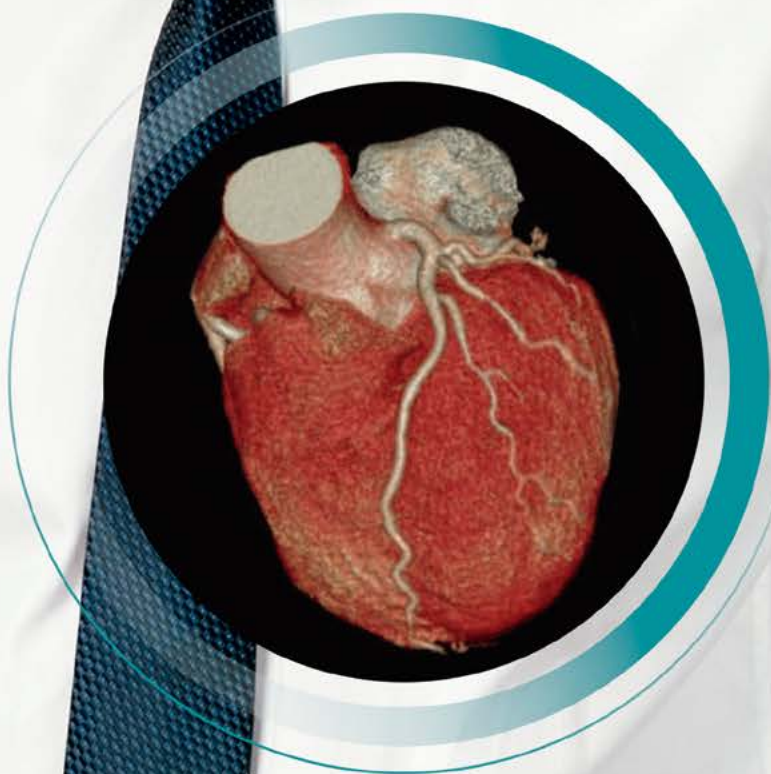
ÚNICO TOMÓGRAFO MULTISLICE CON 256 DETECTORES EN NUESTRA REGIÓN.



Hasta un 80% más de capacidad de detección **con un 80% menos de radiación.**



DIAGNÓSTICO
MÉDICO
OROÑO



Fue el primero y sigue siendo el único TC Multislice de nuestra región que ofrece los beneficios de la reconstrucción iterativa de cuarta generación.

La mejora en la calidad de las imágenes de bajo contraste, sin ruido, incrementa la capacidad de detección entre un 43 a un 80%, y al mismo tiempo permite reducir la dosis de radiación en un 80%. Sus principales aplicaciones cardiológicas incluyen: coronariografía no invasiva, carga aterosclerótica con score de calcio, estudio de estenosis aórtica con indicación de TAVI, entre otras.

- 📍 Bv. Oroño 1515 / 1526
- 📍 **NUEVO** E. Echeverría 80. Alto Rosario Shopping
- ☎ Tel 523 2323 / 525 2200
- 🌐 www.diagmedico.com

SOFTWARE DE DIAGNÓSTICOS POR IMÁGENES Y PROTOCOLOS



TÁCTICO
Gestión estratégica médica

Orientado a empresas de generación de informes de imágenes, ecografías, radiografías, cámara gamma, etc. Contempla el circuito de recepción, administración, contabilidad, gestión con obras sociales / profesionales, otros. Los informes generados pueden ser compartidos por nuestra App con los médicos efectores/ prescriptores o pacientes.

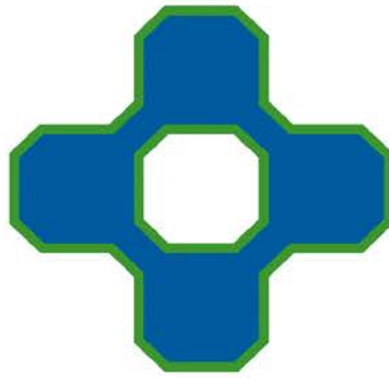
Además pueden recibir notificaciones de estudio listo para retirar por email o whatsapp.



Consultar por email a ventas@hnader.com.ar o cel.34.16769758
Desarrolla y Comercializa HN SOFTWARE & CONSULTORIA

@SoftwareTactico @hn_software

www.hnader.com.ar



CRUZ AZUL

COMPLEJO DE SALUD



ANESTESIOLOGÍA - ADOLESCENCIA - ALERGIA - CARDIOLOGÍA - CIRUGÍA GENERAL - CIRUGÍA VASCULAR - CLÍNICA MÉDICA
COLOPROCTOLOGÍA - DERMATOLOGÍA - DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES - ENDOCRINOLOGÍA - FISIATRÍA y KINESIOLOGÍA
FLEBOLOGÍA - GASTROENTEROLOGÍA - GERIATRÍA - GINECOLOGÍA - HEPATOLOGÍA - INMUNOLOGÍA - MEDICINA DEL DEPORTE
MEDICINA DEL DOLOR - MEDICINA ESTÉTICA - NEONATOLOGÍA - NEUROCIRUGÍA - NEUROLOGÍA - NUTRICIÓN - OBSTETRICIA
ODONTOLOGÍA - OFTALMOLOGÍA - ORTOPEDIA - OTORRINOLARINGOLOGÍA - PEDIATRÍA - PSICOLOGÍA - TRAUMATOLOGÍA - UROLOGÍA





ROEMMERS

CONCIENCIA POR LA VIDA

100
AÑOS

1921 · 2021

SERVICIOS DE SALUD Y ABANDONO DEL TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS

ELYANA DEL PILAR HUAMÁN-RAMOS ⁽¹⁾, FÉLIX LLANOS-TEJADA ^{(2)*}

1) Facultad de Medicina Humana; Universidad Ricardo Palma, Perú; 2) Hospital Nacional Dos de Mayo e Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas (INICIB), Universidad Ricardo Palma.

Resumen

Introducción: El abandono del tratamiento es un problema en la atención primaria, y los servicios de salud pueden contribuir a disminuir la falta de adherencia. **Objetivo:** Determinar los factores de riesgo asociados a los servicios de salud en el abandono de tratamiento antituberculoso. **Materiales y métodos:** Estudio caso-control; la muestra fue de 50 casos y 100 controles. Los análisis estadísticos empleados fueron Chi cuadrado, *t* de Student y cociente de probabilidades (*odds ratio*, OR) con regresión logística. **Resultados:** En el análisis bivariado, el grado de instrucción primaria (OR 2,1; IC 95% 1,15-3,8), alcoholismo (OR 5,14; IC 95% 1,87-1,41), farmacodependencia (OR 5,14; IC 95% 1,2-13,58), no acudir a su primera cita (OR 3,19; IC 95% 1,36-7,5) y no tener conciencia de enfermedad (OR 3,83; IC 95% 1,78-8,23) fueron factores de riesgo. La actitud positiva de los pacientes (OR 0,067; IC 95% 0,023-0,193), realizar más de tres visitas a domicilio (OR 0,084; IC95% 0,036-0,192) o hacer psicoterapia individual (OR 0,31; IC95% 0,1-0,95) fueron factores protectores. En el análisis multivariado las variables alcoholismo, no acudir a su primera cita y no tener conciencia de enfermedad fueron factores de riesgo ($p < 0,001$), mientras haber tenido psicoterapia individual, haber sido visitado más de tres veces por el centro de salud y tener actitud positiva para el tratamiento fueron factores protectores ($p < 0,001$). **Conclusiones:** Para el abandono de tratamiento antituberculoso los factores de riesgo asociados a los servicios de salud fueron no haber participado de psicoterapia individual ni haber tenido más de tres visitas domiciliarias.

Palabras clave: tuberculosis, cumplimiento y adherencia al tratamiento, servicios de salud.

HEALTH SERVICES AND ABANDONMENT OF ANTITUBERCULOUS TREATMENT

Abstract

Introduction: Abandonment of treatment is a problem in primary care and health services can contribute to reduce non-adherence. **Objective:** To determine the risk factors associated with the health services in the abandonment of tuberculosis treatment. **Materials and methods:** Retrospective case-control study. The sample was 50 cases and 100 controls. The statistics used were Chi square, Student's *t* and OR with logistic regression. **Results:** In the bivariate analysis, the degree of primary education (OR 2.1; 95% CI 1.15-3.8), alcoholism (OR 5.14; 95% CI 1.87-1.41), drug dependence (OR 5.14; 95% CI 1.2-13.58), not attending the first appointment (OR 3.19; 95% CI 1.36-7.5) and not being aware of the disease (OR 3.83; 95% CI 1.78-8.23) were risk factors; having a positive attitude (OR 0.067; 95% CI 0.023-0.193), making more than three home visits (OR 0.084; 95% CI 0.036-0.192) and undergoing individual psychotherapy (OR 0.31; 95% CI 0.1-0.95) were protective factors. In the multivariate analysis the variables alcoholism, not going to the first appointment and not being aware of the disease were risk factors ($p < 0.001$), while having had individual psychotherapy, having been visited more than three times by the health center and having a positive attitude towards treatment were protective factors ($p < 0.001$). **Conclusions:** The risk factors for abandoning antituberculosis treatment found associated with health services were not having participated in individual psychotherapy or not having received more than three home visits.

Key words: tuberculosis, compliance and adherence to treatment, health services.

* Correo electrónico: neufekollate@aol.com

Dirección postal Dr. FLT: Av. Benavides 5440. Santiago de Surco, Lima 33. Lima, Perú.

Introducción

La tuberculosis (TB) afecta principalmente a la población económicamente activa, causando daño a la economía de las familias, además de un mayor gasto público.¹⁻³ Los principales factores de riesgo de mortalidad identificados son el tratamiento inadecuado o irregular, diagnóstico tardío, resistencia, infección VIH y la edad avanzada.^{4,5}

La no adherencia al tratamiento es un problema en cualquier enfermedad crónica, tal como la TB, creando un reto para la salud, pues su tratamiento es prolongado y requiere la administración de varios medicamentos. Estudios previos han demostrado que el gasto de viaje para recibir el tratamiento, género masculino, bajos niveles de conocimiento acerca de la enfermedad, dificultad en la comunicación con los pacientes, alcoholismo y abandono social, son los principales determinantes sociales de no adherencia del tratamiento.^{1-4,6}

Los sistemas de salud han implementado mecanismos de control de la adherencia, siendo el más importante el tratamiento administrado directamente en el centro de salud; no obstante, los pacientes abandonan el tratamiento.³ El conocimiento de los factores de riesgo asociados a los servicios de salud para el abandono del tratamiento antituberculoso permitiría actuar sobre ellos para disminuir la tasa de abandono.

El objetivo del presente estudio fue determinar los factores de riesgo propios de los servicios de salud que están asociados al abandono de tratamiento sensible en pacientes con tuberculosis pulmonar en un establecimiento de salud.

Material y Metodología

Estudio observacional retrospectivo de casos y controles. La muestra estuvo compuesta por todos los pacientes con TB nunca antes tratados en el Centro de Salud Mi Perú, del distrito de Ventanilla, de la provincia constitucional del Callao, durante el período setiembre 2015-setiembre 2019. Los controles fueron emparejados según la edad, sexo, y tipo de TB. La proporción controles y casos fue de dos a uno. Considerando la frecuencia de exposición de los controles de 50%, con un OR 2,7 para la variable antecedente de tener tres visitas irregulares,⁷ el tamaño de muestra está constituido por 50 casos y 100 controles.

Grupo de estudio: pacientes con abandono de tratamiento.

Grupo comparativo: pacientes que no abandonan el tratamiento antituberculoso.

El muestreo se realizó por conveniencia, incluyendo a todos los pacientes que recibieron esquema sensible durante el periodo de estudio, hasta completar el número de muestra requerido.

Los criterios de exclusión fueron pacientes con tuberculosis multirresistente (MDR) y pacientes con criterios de manejo quirúrgico de la tuberculosis.

En la presente investigación estudiamos variables definidas por los investigadores: variables de abandono relacionadas al paciente (definidas por comorbilidades asociadas, como diabetes tipo 2 [DM2] y VIH; alcoholismo y farmacodependencia, evidencia de no tener apoyo social-familiar), variables de abandono relacionadas al tratamiento (definidas como presencia de reacción adversa), y variables de abandono relacionadas a los servicios de salud (definidas según la evaluación de personal de salud del establecimiento de salud, accesibilidad al establecimiento y realización de visitas domiciliarias).

Se realizó una ficha de recolección de datos, diseñada para el presente estudio, aplicada a los casos y controles, la cual fue validada por juicio de expertos.

Una vez recolectada la información, se ingresaron los datos a la base de datos SPSS 18.0, luego se analizaron con un intervalo de confianza de 95%; se consideraron significativos valores de $p < 0.05$. El análisis empleado fue el análisis de regresión bivariado, el análisis de regresión multivariado, así como las pruebas de Chi cuadrado y t de Student.

Resultados

La media de la edad de los casos fue de 36,5 años, (18-75) y la de los controles 33,5 años (17-81). El género más frecuente fue el masculino: 37 varones (74%) para los casos y 76 varones (76%) para los controles. El grado de instrucción más frecuente fue educación secundaria, 40 (80%) casos, y 73 (73%) para los controles. Las características demográficas fueron similares para los casos y controles, el valor de p para las variables demográficas no fue significativo ($p > 0,05$). (Tabla I). Respecto a los hábitos nocivos, existe mayor proporción de hábitos nocivos en los casos que los controles ($p < 0,05$) (Tabla I).

En cuanto a la actitud de la familia frente a la enfermedad, ésta estuvo presente en cifra similar en casos y controles ($p = 0,43$). Los casos (48%) acuden menos a su primera cita respecto de los controles ($p = 0,001$). Luego de 30 días de tratamiento la mayoría presenta mejoría, 74% de los casos y 98% de los controles ($p = 0,001$). En cuanto a la conciencia de enfermedad, estuvo pre-

sente en 56% de los casos y en 92% de los controles ($p=0,001$). Finalmente, 56% de los casos presentaron una actitud positiva frente al tratamiento, la que estuvo presente en el 95% de los controles ($p=0,001$) (Tabla I).

Tabla 1. Características demográficas. Centro de salud Mi Perú – Callao, período 2015-2019.

	Caso	%	Control	%	p
N	50		100		
Edad años (rango)	36.5 (18-75)		33,5 (17-81)		0,82
Género					0,84
Masculino	37	74	76	76	
Femenino	13	26	24	24	
Grado de Instrucción					0,058
Primaria	10	20	14	14	
Secundaria	40	80	73	73	
Ocupación					0,6
Desempleado	27	54	39	39	
Ama de casa	7	14	15	15	
Obrero	7	14	23	23	
Hábitos Nocivos					
Alcoholismo	28	56	13	13	0,001
Tabaquismo	18	36	7	7	0,001
Drogadicción	22	44	8	8	0,001
Condiciones del Paciente					
Apoyo familiar	42	84	89	89	0,43
Acude a su primera cita	24	48	98	98	0,001
Aliviado luego de 30 días de tratamiento	37	74	98	98	0,001
Conciencia de enfermedad	28	56	92	92	0,001
Actitud positiva frente al tratamiento	28	56	95	95	0,001

Respecto a las medidas que los establecimientos de salud han implementado tenemos la búsqueda del paciente en su domicilio por la asistente social, la es más frecuente en los casos (62%) que en los controles ($p<0,005$). Esta misma tendencia se observa cuando se comparan las medias, 3,9 visitas en los casos y 1,39 visitas en los controles ($p<0,005$) (Tabla II).

Una medida más es el apoyo en los servicios de Asistencia Social, Psicología y Nutrición. Tanto los casos como los controles recibieron apoyo, sin diferencia entre los grupos ($p>0,05$).

Por último, la psicoterapia en los pacientes con riesgo de abandono se realizó con mayor frecuencia en los casos (92%) que en los controles (78%) con $p<0,05$ (Tabla II).

Al realizar el análisis de riesgo mediante la prueba de regresión logística, tenemos que el grado de instrucción primaria, alcoholismo y farmacodependencia y no tener conciencia de enfermedad fueron factores de riesgo; por otro lado, la actitud positiva frente al tratamiento, más de tres visitas a domicilio por el personal de salud y la psicoterapia individual fueron factores protectores que evitan el abandono del tratamiento.

Tabla 2. Factores de riesgo asociados a los servicios de salud.

	Caso	%	Control	%	p
N	50		100		
Visitas a domicilio					
Más de tres visitas	31	62%	12	12%	0,001
Media de visitas	3,9		1,39		0,001
Soporte de especialidades					
Medicina	50	100%	100	100%	>0.05
Enfermería	50	100%	100	100%	>0.05
Asistencia social	48	96%	93	93%	0,37
Nutrición	36	72%	67	67%	0,33
Psicología	47	94%	96	96%	0,42
Psicoterapia individual	46	92%	78	78%	0,024

Al realizar el análisis multivariado se tiene que las variables que son un factor de riesgo para el abandono son alcoholismo, no acudir a la primera cita y no tener conciencia de enfermedad ($p < 0,001$), mientras que las variables protectoras son psicoterapia individual, visita domiciliaria más de tres veces y actitud positiva para el tratamiento ($p < 0,001$) (Tabla III).

Discusión

La TB es aún un problema de Salud Pública, especialmente en países en vías de desarrollo, afecta principalmente a grupos económicamente activos, lo que se traduce en mayor daño en la salud y mayor gasto público, y es la principal causa de muerte debido a enfermedades infecciosas curables en el mundo.¹ Según reporta la Organización Mundial de la Salud (OMS) es una las 10 principales causas de mortalidad en el mundo.^{2,3} La baja adherencia es considerada como una causa de falla del tratamiento y resistencia a las drogas.

Con respecto a las variables demográficas evaluadas, nuestros resultados coinciden con el estudio de Soares y col., que reportan que el abandono al tratamiento se observa en varones, adultos con baja educación, afroamericanos, hospitalizados y enfermedad pulmonar.⁶ Mendonça y col. concluyen que hay asociación entre el estado socioeconómico bajo y pobre adherencia al tratamiento, y sugiere medidas educativas para estimular tanto el tratamiento preventivo en niños, como el tratamiento curativo de los casos índice.⁸ De Faria y

col. encuentran el sexo masculino como factor de riesgo asociado a abandono del tratamiento,⁹ mientras Torres y col. describen la presencia de inestabilidad laboral como asociada a mala adherencia.¹⁰ Anduaga-Beramendi y col. encuentran que menos de 6 años de educación (OR 22,2) e ingresos mensuales menor de 700 soles (OR 3,74) se asocian a abandono de tratamiento.¹¹ Y, por último, Zevallos y col.⁷ identifican como factores de riesgo el sexo femenino (OR 1,57), el vivir menos de cinco años en la zona (OR 2) y tener máximo secundaria completa (OR 2,51).

La TB más frecuente fue la pulmonar en los pacientes con abandono, sin diferencias entre los grupos. De Faria y col.⁹ reportan la TB extra-pulmonar como un factor protector (OR 0,33); pero la presencia de TB extra-pulmonar severa es un factor de riesgo para mortalidad (OR 2,33).

Asimismo, la TB se presenta en contextos sociales de pobreza, con hábitos nocivos frecuentes como el alcoholismo, la drogadicción y la malnutrición, lo que condicionaría falta de conciencia de enfermedad.^{12,13} En nuestro estudio el alcoholismo y la farmacodependencia tuvieron un OR superior a 5. Torres y col. reportan que en el grupo de pacientes que abandonan el tratamiento, 62,7% presentan alcoholismo y drogadicción.¹⁰ Zevallos y col. encuentran que el riesgo de abandono por consumo de alcohol presenta un OR de 2,58 y por consumo de tabaco un OR de 2,64.⁷ Gome-ro y col. reportan que el consumo de alcohol por parte

de los pacientes presentó un OR de 4,63, y el consumo de drogas de OR 13,0.¹⁴

En nuestro estudio, la mayoría de pacientes cuenta con apoyo familiar; pero se evidencia que los casos no acuden a su primera cita y no hay conciencia de enfermedad. Asimismo, los pacientes con actitud positiva ante la enfermedad no abandonarán el tratamiento. Zevallos y col. encuentran que no acudir luego de la primera visita es un factor relacionado al abandono de tratamiento.⁷

Luego de 30 días de tratamiento, los pacientes que lo abandonaron refirieron no presentar mejoría, aunque esto no fue un factor de riesgo. Y los eventos adversos reportados no constituyeron un factor de riesgo para el abandono.¹⁵⁻¹⁷ Por su parte, Gomero y col. reportan la falta de sensación de bienestar y la presencia de efectos adversos como factores de riesgo.¹⁴

La búsqueda del paciente en su domicilio requiere la visita de la asistencia social, identificar los lugares y sus familiares. En el presente estudio, recibir más de tres visitas domiciliarias fue un factor protector para evitar el abandono. Una adecuada identificación del abandono permite cortar la cadena de transmisión,¹⁸⁻²¹ y la búsqueda de pacientes es una estrategia de la atención primaria en la lucha sugerida por la OMS, la cual debe ser implementada por los servicios de salud. En nuestro estudio, es una estrategia que evita el abandono.²² Otra estrategia de la OMS es asegurar el cuidado y el apoyo al paciente para lograr un tratamiento completo, para lo que se requiere establecer sistemas de cuidado y apoyo centrados en las necesidades concretas del paciente (materiales, emocionales y de educación).^{23,24} El paciente es atendido por un equipo multidisciplinario que incluye médico, enfermera, asistente social, nutricionista y psicóloga, los cuales identifican al paciente e individualizan el manejo del paciente, y una vez identificado el riesgo de abandono, el paciente es citado para implementar la psicoterapia individual. Luego del análisis univariado, bivariado y multivariado, la variable psicoterapia individual también representa un factor protector. Zevallos y col. reportan como factores de riesgo de abandono el no ser evaluado por profesional de la salud, tener más de tres visitas irregulares, y no acudir después de la primera visita.⁷

Para lograr una adherencia adecuada se debe ajustar cada situación en particular, teniendo en cuenta el contexto cultural y social de cada individuo, su familia y la comunidad. Esto es importante para prevenir la TB

MDR y debe enfocarse de manera interdisciplinaria y multisectorial, generando políticas audaces y creativas de cada barrera identificada.^{22, 25-27} Al ser una enfermedad multifactorial, existe el enfoque de los determinantes sociales;³ pero, también gracias al esfuerzo de los sistemas de salud, se puede lograr el control de la enfermedad. El presente estudio explora la respuesta del centro de salud ante el abandono del tratamiento. La estrategia implementada incluye un control por diferentes profesionales de la salud como el médico, enfermera, asistencia social, psicología y nutricionista. En caso de abandono se realiza la búsqueda del paciente y su familia y se solicita al psicólogo realice un mayor seguimiento e implemente la psicoterapia individual, teniendo en consideración que estos pacientes suelen tener abuso de sustancias tóxicas sin conciencia de enfermedad.

Actualmente no es posible aislar a un paciente con tuberculosis hasta que se garantice que no será un agente de propagación de la enfermedad, por lo que quedan por implementar medidas que inculquen al paciente y su familia la necesidad de control de la enfermedad.^{28, 29}

Una limitación del presente estudio, debida a su diseño retrospectivo, es que no valoramos la opinión del paciente acerca de la calidad de atención del personal de salud, la cual también contribuirá seguramente a la formación de unidades de mayor calidad para la mejor atención de los pacientes con tuberculosis.

En conclusión, existen factores de riesgo asociados al abandono de tratamiento antituberculoso en relación a los servicios de salud, tales como no haber participado de psicoterapia individual, ni haber tenido más de tres visitas domiciliarias.

Debido a estos resultados, se recomienda la implementación de programas de intervención en adultos con bajo nivel educativo, a fin de mejorar su comprensión de enfermedad, para la recuperación de la salud; asimismo, sería útil intervenir en la problemática de los hábitos nocivos desde la prevención primaria, implementando talleres para compartir experiencias individuales y colectivas, donde se haga énfasis en la necesidad de cumplimiento de tratamiento, conciencia de enfermedad y la necesidad de predisposición para el tratamiento. Los servicios de salud deben seguir fomentando la búsqueda activa de los casos con riesgo de abandono; una vez identificados, debe plantearse psicoterapia individual y además terapias integrales de salud mental en grupos de riesgo.

Conflicto de intereses: ninguno.

Referencias

- World Health Organization: *Global Tuberculosis Control 2011*. Disponible en www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
- Tuberculosis. Datos y cifras. 18 de Setiembre del 2018*. Disponible en www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis
- Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C, Mendoza-Ticona A. *Tuberculosis in Peru: epidemiological situation, progress and challenges for its control*. Rev Peru Med Exp Salud Publica 34: 299-310, 2017.
- Adamu AL, Gadanya MA, Abubakar IS, Jibo AM, Bello MM, et al. *High mortality among tuberculosis patients on treatment in Nigeria: a retrospective cohort study*. BMC Infectious Diseases 17: 170, 2017.
- Heunis JC, Kigozi NG, Chikobvu P, Botha S, van Rensburg HD. *Risk factors for mortality in TB patients: a 10-year electronic record review in a South African province*. BMC Public Health 17: 38, 2017.
- Soares MLM, Amaral NACD, Zacarias ACP, Ribeiro LKNP. *Sociodemographic, clinical and epidemiological aspects of tuberculosis treatment abandonment in Pernambuco, Brazil, 2001-2014*. Epidemiol Serv Saúde 26: 369-78, 2017.
- Zevallos M. *Factores asociados al abandono del tratamiento antituberculoso, esquema I, en la red de salud San Juan de Lurigancho*. Tesis para optar el grado de Maestro en Control de Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Universidad Peruana Cayetano Heredia; Lima, 2017. <http://repositorio.upch.edu.pe/handle/upch/1030>
- Mendonça AM, Kritski AL, Land MG, Sant'Anna CC. *Abandonment of treatment for latent tuberculosis infection and socioeconomic factors in children and adolescents: Rio De Janeiro, Brazil*. PLoS One 11(5): e0154843, 2016.
- De Faria Gomes NM, da Mota Bastos MC, Marins RM, Barbosa AA, Soares LC, et al. *Differences between risk factors associated with tuberculosis treatment abandonment and mortality*. Pulm Med 546106, 2015.
- Torres Z, Herrera T. *Perfil del paciente con tuberculosis que abandona el tratamiento en Chile*. Rev Chil Enf Respir 31: 52-7, 2015.
- Anduaga-Beramendi A, Maticorena-Quevedo J, Beas R, Chanamé-Baca D, et al. *Factores de riesgo para el abandono del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible en un establecimiento de salud de atención primaria, Lima, Perú*. Acta Med Peruana 33: 21-8, 2016.
- Bonilla C. *Factores de riesgo asociados al abandono del tratamiento en pacientes con tuberculosis multidrogorresistente en la Región Callao, Perú años 2010-2012*. Tesis presentada para optar el grado de Magister en Salud Pública con mención en Gestión de los Servicios de Salud. Universidad Peruana la Unión; Lima, 2016. https://repositorio.upeu.edu.pe/bitstream/handle/UPEU/656/C%C3%A9sar_Tesis_Maestr%C3%ADa_2016.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Muñoz J. *Factores de riesgo para el abandono del tratamiento de los pacientes con tuberculosis multidrogorresistente en la estrategia de control de la tuberculosis de la micro red Santa Luzmila*. Tesis para optar el título de Licenciado en Enfermería. Universidad de San Martín de Porres; Lima, 2016. <http://www.repositorioacademico.usmp.edu.pe/handle/usmp/2409>
- Carro Gomero G. *Factores asociados al abandono del tratamiento de tuberculosis pulmonar en los pacientes que asisten al Hospital Nacional Sergio Bernales, en el periodo 2016*. Tesis para optar el grado de Médico Cirujano. Universidad Privada San Juan Bautista. Lima, 2017. <http://www.repositorioacademico.usmp.edu.pe/handle/usmp/2409>.
- Zumla A, Raviglione M, Hafner R, von Reyn CF. *Tuberculosis*. N Engl J Med 368: 745-55, 2013.
- McNerney R, Zumla A. *Impact of the Xpert MTB/RIF diagnostic test for tuberculosis in countries with a high burden of disease*. Curr Opin Pulm Med 3: 304-8, 2015.
- McNerney R, Cunningham J, Hepple P, Zumla A. *New tuberculosis diagnostics and rollout*. Int J Infect Dis 32: 81-6, 2015.
- Murray CJ, Ortblad KF, Guinovart C, et al. *Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013*. Lancet 384: 1005-70, 2014.
- Schito M, Battista Migliori G, Fletcher H, McNerney R, Centis R, et al. *Perspectives on advances in tuberculosis diagnostics, drugs, and vaccines*. Clin Infect Dis 61 (Suppl. 3): S102-S118, 2015.
- Mathema B, Andrews J, Cohen T, Borgdorff M, Behr M, et al. *Drivers of tuberculosis transmission*. J Infect Dis 216(Suppl 6): S644-S653, 2017.
- Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas afectadas por Tuberculosis. Ministerio de Salud. NT 752-2018. Estrategia Sanitaria de Atención y Control de la Tuberculosis. 17 de Agosto del 2018. www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20180308083418.pdf

22. World Health Organization; Geneva. *Global Tuberculosis Report* 2018.
<http://apps.who.int/bookorders>.
23. Organización Mundial de la Salud; Ginebra, 2015. Implementación de la estrategia Fin de la TB [WHO/HTM/TB/2015.31].
24. World Health Organization, Geneva; 2013. *Systematic screening for active tuberculosis. Principles and recommendations*.
25. Yates TA, Khan PY, Knight GM, et al. *The transmission of Mycobacterium tuberculosis in high burden settings*. *Lancet Infect Dis* 16: 227-38, 2016.
26. Esmail H, Barry CE 3rd, Young DB, Wilkinson RJ. *The ongoing challenge of latent tuberculosis*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 369: 20130437, 2014.
27. Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación Argentina. *Tuberculosis. Guía para el equipo de salud*, 2ª edición, 2015.
28. Llanos-Zavalaga L, Velásquez-Hurtado J, García P, Gottuzzo E. *Tuberculosis y salud pública: ¿Derechos individuales o derechos colectivos?* *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 29: 259-64, 2012.
29. Arakawa T, Arcêncio R, Scatolin B, et al. *Accesibilidad al tratamiento de tuberculosis: evaluación de desempeño de servicios de salud*. *Rev Latino-Am Enfermagem* 19: 994-1002, 2011.

Evaluadores de artículos en este volumen

Rosa Calisse, Guillermo Berbotto,
Alejandro García, Julieta Gentiletti,
Ariel Sánchez, Osvaldo Teglia.

¿CUÁNDO PENSAR EN HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO ANTE UN CASO DE HIPERTENSIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO? DIAGNÓSTICO Y MANEJO

DANIEL PISKORZ*

Instituto de Cardiología, Sanatorio Británico de Rosario

Resumen

La hipertensión arterial primaria es la principal causa de esta enfermedad, la frecuencia de causas secundarias solo aumenta en determinados escenarios clínicos específicos, observables en centros de derivación específicos. En hipertensión arterial grado 3, grado 2 de reciente comienzo o hipertensión resistente se debe sospechar la presencia de aldosteronismo primario. Para el diagnóstico correcto se debe seguir un algoritmo ya establecido, que incluye el plan de hidratación previo, el manejo farmacológico correcto, y las condiciones de las tomas de las muestras bioquímicas. El patrón oro para el diagnóstico definitivo es el dosaje de aldosterona selectivo en ambas venas renales. El tratamiento final será farmacológico según se trate de hiperplasia idiopática bilateral o aldosteronismo idiopático, o quirúrgico mediante la adrenalectomía laparoscópica en casos de adenoma o hiperplasia unilateral. Las posibilidades de curación de la hipertensión arterial son bajas, pero las posibilidades para un mejor control y el manejo del medio interno mejoran significativamente

Palabras clave: aldosteronismo primario; hipertensión arterial; algoritmo diagnóstico- terapéutico

WHEN SOULD WE CONSIDER PRIMARY HYPERALDOSTERONISM IN A CASE OF TREATMENT-RESISTANT HYPERTENSION? DIAGNOSIS AND MANAGEMENT

Abstract

Primary hypertension is the main form of this disease; the frequency of secondary causes only increases in certain specific clinical scenarios, mainly in referral centers. In high blood pressure grade 3, new onset grade 2 or resistant hypertension, the presence of primary aldosteronism should be suspected. For the correct diagnosis, an established algorithm must be followed, which includes the previous hydration plan, the correct pharmacological management, and the conditions for taking biochemical samples. The gold standard for definitive diagnosis is selective aldosterone dosing in both renal veins. The final treatment will be pharmacological, depending on whether it is bilateral idiopathic hyperplasia or idiopathic aldosteronism, or surgical through laparoscopic adrenalectomy in cases of adenoma or unilateral hyperplasia. The chances of a cure for high blood pressure are low, but intervention allows better hypertension control and management of the metabolic syndrome.

Key words: *primary aldosteronism; hypertension; diagnostic algorithm; treatment*

* Dirección postal: Jujuy 1540, piso 5; (2000) Rosario, Santa Fe, Argentina.
Correo electrónico: danielpiskorz@ciudad.com.ar

Caso clínico

Paciente femenina, de 59 años de edad, que consulta por hipertensión arterial de difícil manejo, encontrándose medicada con bisoprolol 10 mg día, lercadipina 20 mg día, telmisartan 80 mg día, e hidroclorotiazida 12,5 mg día. En el consultorio su presión arterial (PA) fue 156-86 mmHg, y en la Tabla I se observan los da-

tos de un monitoreo ambulatorio de PA que confirman la hipertensión. Se solicita un laboratorio, en el que se observa una actividad de renina plasmática 0,1 ng/ml.h, aldosterona sérica 400 pg/ml, natremia 142 meq/l, kaliemia 3,5 meq/l, aldosterona en orina de 24 horas 17 mg/ml, sodio urinario 85 meq/l y potasio urinario 56,6 meq/l (diuresis de 1.580 cc).

Tabla I. Resultados del monitoreo ambulatorio de presión arterial.

VARIABLE	24 HORAS	ACTIVO	PASIVO
PROMEDIO PAS (mm Hg)	133 ± 14	139 ± 12	122 ± 13
PROMEDIO PAD (mm Hg)	76 ± 9	81 ± 7	68 ± 8

Debido a la sospecha diagnóstica de aldosteronismo primario se solicita una tomografía de abdomen enfocada en glándulas suprarrenales con contraste, cuyo resultado se observa en la Figura 1. Con diagnóstico de tumor pro-

ductor de aldosterona, la paciente recibe una adrenalectomía endoscópica, cuya anatomía patológica permite diagnosticar adenoma corticosuprarrenal conformado predominantemente por células claras de la zona fascicular.

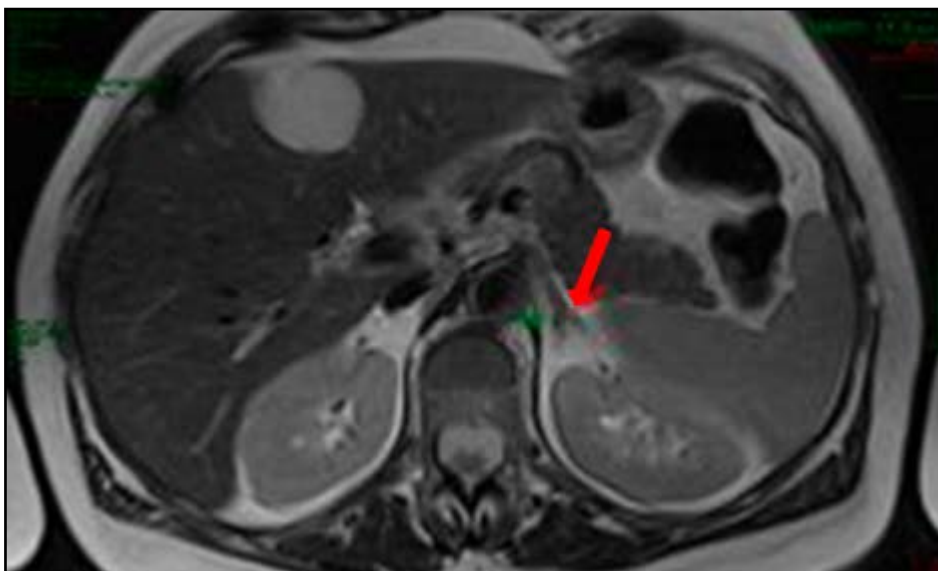


Figura 1. Imagen tomográfica del adenoma suprarrenal.

Algoritmo diagnóstico de aldosteronismo primario

Las guías argentinas de hipertensión arterial recomiendan la búsqueda de hipertensión arterial secundaria en presencia de hipertensión refractaria, hipertensión arterial grado 3, e hipertensión arterial grado 2 de reciente comienzo. El aldosteronismo primario, en muchos casos asociado al síndrome de apnea obstructiva del sueño, se encuentra entre las causas más frecuentes de hipertensión arterial en estos escenarios.

Los valores promedio de aldosterona en orina de 24 hs en normotensos serían alrededor de 6,5 ng; 7,3 ng en hipertensos grado 1; 9,5 ng en hipertensos grado 2; y 14,6 ng en hipertensos resistentes. La frecuencia de aldosteronismo primario, considerando un valor de corte de excreción urinaria de aldosterona en orina de 24 horas ≥ 12 ng/24 hs, es levemente superior al 11% en normotensos, se calcula cercana al 16% en hipertensos grados 1, casi 22% en hipertensos grado 2, y 22% en hipertensos resistentes; mientras que en presencia de renina suprimida las frecuencias serían 11,6%, 17,4%, 25,4% y 51,6%, respectivamente.

Con estos antecedentes, para el diagnóstico de aldosteronismo primario se recomienda solicitar actividad de renina plasmática en ayunas y aldosterona sérica, y aldosterona y sodio en orina de 24 horas con dieta libre. Si la actividad de renina plasmática es ≥ 1 ng/ml.h o la aldosterona en orina es ≤ 12 ng/24 hs se excluye aldosteronismo primario. Si la aldosterona en orina de 24 hs es >12 ng y el sodio urinario es <200 meq, se debe solicitar una orina de 24 hs luego de 3 días de dieta hipersódica. En este caso, una actividad de renina plasmática <1 ng/ml.h, asociada a una aldosterona en orina de 24 hs >12 ng y un sodio urinario >200 meq, confirman el diagnóstico de aldosteronismo primario. El dosaje selectivo de renina en ambas venas suprarrenales es considerado el patrón oro para el diagnóstico de aldosteronismo primario; sin embargo, se requieren operadores experimentados, para minimizar los riesgos del procedimiento, y una correcta interpretación de los resultados para eliminar los falsos negativos, por lo que es una técnica subutilizada en la práctica rutinaria. Para la localización de la patología se recomienda la realización de una tomografía multicorte enfocada en glándulas suprarrenales con

contraste; mientras que para definir si se trata de una hiperplasia idiopática bilateral, y por lo tanto posible de recibir tratamiento farmacológico, o de un adenoma o hiperplasia unilateral, de resolución por adrenalectomía laparoscópica, es que tiene su lugar el dosaje de aldosterona en sangre venosa de glándulas suprarrenales.

Terapéutica

El tratamiento farmacológico, en caso de hiperplasia idiopática bilateral o aldosteronismo idiopático, consiste en el agregado a la triple terapia combinada de diuréticos tiacídicos o símil tiacídicos, y bloqueadores del sistema renina-angiotensina, en las máximas dosis recomendadas y toleradas, de un antagonista del receptor mineralocorticoide, ya sea espironolactona en dosis de 25-200 mg por día, o eplerenona, en dosis de 100-300 mg por día.

Luego de la adrenalectomía, 100% de los pacientes mejoran sus potasemias, 100% mejoran sus niveles de presión arterial, pero solo 30-60% normalizan su presión arterial, por lo que en la mayoría de los casos es necesario continuar con la terapia farmacológica de por vida. Las variables predictoras de persistencia de HA luego de la adrenalectomía son el antecedente de un familiar en primer grado hipertenso, la necesidad de utilizar más de dos fármacos en el preoperatorio para controlar la presión arterial, la edad avanzada, ya que la efectividad del procedimiento se reduce cada 10 años de edad, la duración de la hipertensión arterial mayor a 5 años, la creatinina sérica mayor a 0,9 mg/dl, la presencia de hipertrofia ventricular izquierda en el electrocardiograma, las lesiones avanzadas del fondo de ojos, y el sexo masculino.

Conclusiones

Se requiere una alta dosis de sospecha y el seguimiento de un protocolo minucioso para el diagnóstico de aldosteronismo primario. Si bien los procedimientos terapéuticos están claramente determinados, las posibilidades de resolver la hipertensión arterial son escasas, y la mayoría de los pacientes requieren cuidados farmacológicos de por vida.

Referencias

1. Sociedad Argentina de Cardiología, Federación Argentina de Cardiología, Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. *Consenso Argentino de Hipertensión Arterial*. Rev Fed Arg Cardiol 47: 1-47, 2018.
2. López Santi R. *Síndrome de apnea obstructiva del sueño*. En: *Cardiometabolismo. De la fisiopatología a la terapéutica* (López Santi R, Lorenzatti A, Piskorz D, editores); 3ª edición. Edifarma SRL, editora; Buenos Aires, 2020. Págs. 177-89.
3. Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA y col. *The unrecognized prevalence of primary aldosteronism: a cross-sectional study*. Ann Intern Med 173: 10-20, 2020.
4. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, y col. *Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension*. Hypertension 40: 892-6, 2002.
5. Rossi GP. *Update in adrenal venous sampling for primary aldosteronism*. Curr Opin Endocrinol Obes 25: 160-71, 2018.
6. Piskorz D. *Hipertensión secundaria*. Rev CONAREC 33: 73-9, 2017
7. Fukudome Y, Fujii K, Arima H, y col. *Discriminating factors for recurrent hypertension in patients with primary aldosteronism after adrenalectomy*. Hypertens Res 25: 11-8, 2002.

El provecho de uno es el perjuicio de algún otro

MICHEL DE MONTAIGNE

La causa mala resultará peor al querer defenderla.

OVIDIO

LA ARTRITIS REUMATOIDEA: UNA ENFERMEDAD AUTOINMUNE INFLAMATORIA

NATALIA SANTUCCI*

Instituto de Inmunología Clínica y Experimental Rosario. IDICER - CONICET - Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Argentina.

Resumen: Las enfermedades autoinmunes son un grupo complejo de patologías crónicas que se caracterizan por una disfunción del sistema inmune, donde éste pierde la tolerancia ante lo propio y comienza a dañar órganos y tejidos. La diversidad que presenta este grupo de patologías es tal que puede ir desde desórdenes donde se ve involucrado un único órgano, con anticuerpos o células T reactivas hacia algún antígeno presente en el órgano blanco, hasta enfermedades sistémicas, caracterizadas por una auto-reactividad ante antígenos que se encuentran distribuidos en múltiples órganos y tejidos. La Artritis Reumatoidea es una enfermedad inflamatoria crónica sistémica, la cual afecta principalmente las articulaciones, aunque puede comprometer otros órganos del cuerpo. La inflamación articular es el signo por excelencia y aún hoy es considerada una patología autoinmune de causa desconocida. El diagnóstico temprano es clave para evitar o, al menos, reducir la destrucción articular, que conlleva a la discapacidad física, alterando notoriamente la calidad de vida de quien la padece y de su entorno. La presente revisión pone el acento en los avances sobre la respuesta autoinmune inflamatoria que se establece en el desarrollo de esta patología, entendiendo que mientras más información haya al respecto, más y mejores estrategias de tratamiento serán pasibles de desarrollo.

Palabras clave: Artritis reumatoide; Autoinmunidad; Inflamación; Citoquinas.

RHEUMATOID ARTHRITIS: AN AUTOIMMUNE INFLAMMATORY DISEASE.

Abstract

Autoimmune diseases are chronic pathologies characterized by a dysfunction in the immune system, with loss of self-tolerance which induces organ and tissue damage. These diseases are extremely diverse, considering that some of them compromise only one organ, with antibodies or reactive T cells directed towards an antigen from the target organ, while others are systemic and characterized by self reactivity to some antigens with broad distribution in organs and tissues. Rheumatoid Arthritis, a chronic inflammatory systemic autoimmune disease, mainly affects joints, although it may also compromise other organs. Joint inflammation is the main sign of the disease and, even in our days, its causes are not completely understood. Early diagnostic of the pathology is crucial to avoid, or limit, joint destruction, which is the leading cause of physical disability, affecting the quality of life of those who suffer from arthritis. This revision emphasizes the advances in the knowledge of the inflammatory autoimmune response that underlies the development of this pathology, understanding that the more information we gather in this regard, the more and better treatment strategies will be developed.

Key words: Rheumatoid Arthritis; Autoimmunity; Inflammation; Cytokines.

* Dirección postal: Santa Fe 3100, CUAS IV, 2º piso, (2000) Rosario, Santa Fe, Argentina.
Correo electrónico: nesantucci@gmail.com

Las enfermedades autoinmunes son un grupo complejo de patologías crónicas que se caracterizan por una disfunción del sistema inmune (SI). Dicho sistema ha surgido y evolucionado para responder ante agentes exógenos y/o endógenos que constituyan una amenaza en el mantenimiento de la homeostasis y puedan causar patología. Sin embargo, por razones que involucran múltiples factores, puede suceder que comience a responder y dañar los propios órganos y tejidos, siendo esta pérdida de tolerancia ante lo propio la base de toda enfermedad autoinmune. Se conocen hasta el momento una centena de enfermedades autoinmunes, siendo la tiroiditis autoinmune y la diabetes de tipo 1 las de mayor prevalencia. Dentro de este grupo de patologías, algunas son órgano-específicas en tanto existen otras que involucran a varios órganos.¹

La prevalencia global de las enfermedades autoinmunes es de 3 a 5%; sin embargo, ésta, al igual que la incidencia, difieren según el tipo de patología, el área geográfica que se analice y las características sociodemográficas de la población en cuestión. A su vez, dentro de la diversidad de factores que intervienen en la distribución de este tipo de enfermedades, es de particular atención el sexo biológico ya que, con excepción de la enfermedad de Crohn, las enfermedades autoinmunes afectan en mayor proporción a las mujeres.¹

En lo que respecta a la base genética de las patologías autoinmunes, la mayoría de ellas son causadas por múltiples factores genéticos, siendo muy pocas las enfermedades de base monogénica. Si bien se han hecho estudios de secuenciación genómica masiva (GWAS – *Genome Wide Association Studies*), éstos no tienen un valor predictivo importante, y el Antígeno Leucocitario Humano (HLA) sigue siendo el componente más fuerte a la hora de encontrar predictores. Por otra parte, estudios en gemelos homocigotas demuestran que la concordancia en la frecuencia de aparición de enfermedades autoinmunes va de un 12 a un 45%, indicando la importancia de otros factores independientes de la susceptibilidad genética. En los últimos años ha tomado relevancia la participación de mecanismos epigenéticos en la regulación de la pérdida de la tolerancia, lo cual subraya la contribución de componentes socioambientales en la aparición de este tipo de patologías. En este sentido, se han logrado identificar algunos agentes que claramente desempeñan un papel en el gatillado de la pérdida de tolerancia. Entre ellos se destacan el tipo de dieta, la microbiota, algunos procesos infecciosos y tam-

bién ciertos xenobióticos como el humo del tabaco, hormonas, radiación ultravioleta, metales pesados, vacunas e implantes de colágeno o silicona.^{1,2}

Otro aspecto a considerar dentro de la diversidad de enfermedades autoinmunes existentes son los mecanismos que operan para generar el daño tisular característico de cada una de ellas. La presencia de autoanticuerpos es común a muchas de estas patologías. Uno de los efectos patogénicos mejor establecidos de este tipo de anticuerpos es la destrucción citotóxica de las células a través de un mecanismo conocido como Citotoxicidad Anticuerpo Dependiente (ADC), donde el anticuerpo reconoce estructuras de la superficie celular, y con su región Fc activa las células *natural killer* (NK) para así destruir la célula blanco. Otro mecanismo de importancia es la presencia de linfocitos T (LT) autorreactivos, capaces de reconocer autoantígenos en el contexto del MHC y activar los mecanismos de citotoxicidad correspondientes (Vía Fas-FasL, secreción de gránulos citotóxicos, producción de citocinas). A su vez, dependiendo del microambiente que se establezca en el órgano blanco, los LT CD4⁺ colaboradores (Th) vírgenes podrán diferenciarse a distintos perfiles más o menos inflamatorios (Th1, Th2, Treg, Th17, Tfh) que colaborarán en la perpetuación del proceso autoinmune.¹

El campo de las enfermedades autoinmunes está compuesto por patologías que presentan tal diversidad que pueden ir desde desórdenes donde se ve involucrado un único órgano, con anticuerpos o células T reactivas hacia algún antígeno presente en el órgano blanco, hasta enfermedades sistémicas, caracterizadas por una autoactividad ante antígenos que se encuentran distribuidos en múltiples órganos y tejidos. La Artritis Reumatoidea (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica sistémica, en la cual la inflamación articular es el signo por excelencia. Considerada una patología autoinmune de causa desconocida, afecta principalmente las articulaciones, aunque puede comprometer otros órganos del cuerpo. De no ser tratada a tiempo produce destrucción articular, que conlleva a la discapacidad física, alterando notoriamente la calidad de vida de quien la padece y de su entorno. En lo que respecta a su prevalencia a nivel global, 1-2% de la población mundial desarrolla esta patología, siendo una de las enfermedades autoinmunes más extendidas. Predomina en países desarrollados y en la población femenina, con tres veces más cantidad de casos en mujeres respecto a hombres.^{3,4} En cuanto a lo que sucede a nivel regional, algunos estudios América

del Sur indican que un 0,5% de la población podría verse afectado por esta enfermedad, con variaciones según el país.^{5,6} Un estudio reciente muestra que, en lo que respecta a Argentina, la prevalencia de la AR ronda el 1%, con una tasa de incidencia anual de 19 cada 100.000 habitantes.⁷

Los inicios de los síntomas de AR suelen surgir alrededor de los 40 años de vida, aquejando más frecuentemente a personas entre 30 y 50 años de edad,⁴ un rango etario que coincide con el momento socioeconómicamente productivo de la vida, y que enfrenta al paciente a la pérdida de poder adquisitivo, y al sistema de salud, a la carga económica que el tratamiento representa.⁷ El origen etiopatogénico de esta enfermedad no se comprende del todo. Involucra tanto a factores genéticos como ambientales, que resultan en una activación del SI innato como específico. La susceptibilidad a padecer AR está definida por el patrón de genes heredados, habiéndose establecido décadas atrás que dentro de los de mayor relevancia están los genes del sistema HLA, particularmente HLA BRB1.⁸ Sin embargo, recientemente y a partir de estudios de GWAS se han identificado más de 100 *loci* involucrados. La fosfatasa PTPN22 (*Protein Tyrosine Phosphatase non-receptor type 22*), que regula negativamente la intensidad de la señalización mediada por el receptor de células T (TCR) también muestra una fuerte asociación con la AR. Otros genes que presentan polimorfismos de un único nucleótido (SNPs) asociados con la enfermedad incluyen a CTLA4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*), TTA1 (*Tumor necrosis factor receptor family Associated Factor 1*), el factor de transcripción STAT4, el receptor para quimiocinas CCR6, IRF5 (*Interferon Response Factor 5*) y PADI4 (peptidil arginina deiminasa 4), una enzima que interviene en la citrulinización de proteínas.⁹ Todos estos factores son importantes a nivel de la regulación de la RI: PTPN22, CTLA4 y STAT4 están involucrados en la estimulación de la célula T, su activación y diferenciación funcional. En tanto que TRAF1 e IRF5 están implicados en las vías de señalización que dependen del factor nuclear NF-κB.⁹

A su vez, en la patogénesis de la AR los factores genéticos son solo un aspecto en la red causal de la enfermedad. Otra cuestión no menor son los factores ambientales, dentro de los cuales el tabaquismo aumenta notoriamente la susceptibilidad. Esto probablemente se deba a que los genes del HLA interactúan con el ambiente, particularmente en las superficies mucosas.

En un primer momento se produce una RI adaptativa normal ante la modificación de péptidos inducida por el estrés, particularmente por citrulinización: eventos azarosos como el hábito de fumar, las infecciones, o inflamaciones de la mucosa de otro origen inducen enzimas como la PADI, que alteran péptidos y producen neoantígenos.¹⁰ La permanente estimulación del SI innato a nivel de la mucosa lleva a la producción de péptidos citrulinados que luego son presentados al SI adaptativo con la consecuente formación de auto-anticuerpos anti proteínas citrulinadas (ACPA). Los clones reactivos que reconocen estos neoantígenos no tuvieron la oportunidad de ser eliminados durante el desarrollo del SI, por ende tienen toda la capacidad de responder. Una vez producidos los ACPAs, se formarán inmunocomplejos solubles en circulación que, tras acceder al líquido sinovial llevarán a la activación de los osteoclastos, dañando condrocitos, colágeno y proteoglicanos. La inflamación sinovial progresará y colaborará en la generación de neoepitopes en antígenos específicos de las articulaciones (además de la citrulinización, la carbamilación de residuos de lisina también contribuye a la generación de neoepitopes en proteínas como el colágeno o el fibrinógeno), para posteriormente activar la RI específica produciendo una sinovitis crónica y destructiva junto a trastornos sistémicos como fiebre y fatiga, producto de las citocinas liberadas.⁸ La aparición de ACPAs es un hecho altamente específico de la AR, presente en dos tercios de los pacientes diagnosticados con la enfermedad.⁹ Por esta razón su aparición es utilizada como criterio de clasificación de la AR, ya que su presencia se asocia con un fenotipo más severo y agresivo de la patología.³

La hiperplasia sinovial y la angiogénesis son características prominentes de la AR, contribuyendo a la erosión del cartílago. A medida que la patología progresa, los fibroblastos sinoviales o sinoviocitos se transforman, adquiriendo un fenotipo agresivo e invasor, y proliferan de manera independiente de anclaje, invadiendo el cartílago y el hueso adyacentes.¹¹ A su vez, expresan una variedad de genes que promueven la inflamación, la angiogénesis y la degradación tisular. Esta transformación que sufren los sinoviocitos se encuentra ampliamente regulada por diferentes factores de transcripción activados en las vías inflamatorias, como por ejemplo NF-κB, c-Myc, CREB y p53, capaces de modular la proliferación del sinoviocito y la invasión, al igual que la expresión de metaloproteinasas de la matriz (MMP), responsables de la erosión osteoarticular.^{11,12}

Otra característica patológica de la AR es la infiltración de células inflamatorias. A lo largo del tiempo se ha caracterizado a las poblaciones celulares que componen este infiltrado, siendo los macrófagos, las células Th CD4⁺ y las células B las principales responsables de la patogénesis. Los macrófagos desempeñan un papel fundamental tanto en el inicio como en el desarrollo de la enfermedad. Representan entre un 30 y un 40% del contenido celular, por lo tanto son la mayor fuente de citocinas, quimiocinas y enzimas con capacidad de degradar diferentes componentes tisulares como las MMPs. A su vez se cree que los mediadores producidos por estas células también intervienen en la angiogénesis sinovial. El número de macrófagos en el tejido sinovial es importante, ya que es un marcador de la severidad de la enfermedad, así como de la respuesta a la terapia. El número de células mieloides correlaciona con la inflamación sinovial y la actividad de la enfermedad en la AR.⁹

Las células Th CD4⁺ contribuyen notablemente a las funciones efectoras de otras células como las células T CD8⁺ y las células NK, y en su estado *naïve* (virgen) pueden ser polarizadas a diferentes perfiles funcionales de células Th tales como Th1, Th2, Th17, Th folicular (Tfh), y T regulador (Treg). Esta polarización se logra mediante la interacción del TCR con distintas moléculas coestimuladoras así como a la exposición a determinadas citocinas, propias del microambiente previamente constituido por las células de la inmunidad innata. La AR fue históricamente definida como un desorden Th1/Th2, con una preponderancia del perfil Th1. Sin embargo, con la profundización de su estudio y en la medida que el perfil Th17 fue mostrando su alta asociación con las patologías autoinmunes, la AR comenzó a ser interpretada como una patología con un claro perfil Th17. Además, los niveles de interleucinas (IL) 17, 21 y 23 se encuentran aumentados en pacientes con AR, siendo las dos primeras mayores en sus concentraciones en aquellos individuos con la enfermedad activa respecto a los inactivos. Por otra parte, hoy sabemos de la alta plasticidad que presentan las células Th17 y su capacidad de diferenciarse hacia un perfil tipo Th1, aunque secretor de IL-17 y con alta expresión del receptor para IL-23. Este perfil Th17/Th1, también llamado Th17.1, se encuentra aumentado en sitios donde hay inflamación, es resistente a la supresión mediada por células Treg y está presente tanto en AR como en otras patologías autoinmunes, contribuyendo al proceso inflamatorio; ya que

además de las citocinas propias del perfil Th17, las células Th17.1 expresan el factor de transcripción T-bet, que induce la producción de altas cantidades de Interferón γ (IFN γ) y de la proteína resistente a multidrogas MDR-1, pudiendo esta última regular la biodisponibilidad de esteroides y dificultar la absorción de glucocorticoides.^{13, 14}

Se ha observado que el eje IL-23/IL-17 desempeña una función importante en varias patologías reumáticas, entre ellas la AR. La IL-23 induce la diferenciación y activación del perfil Th 17. A su vez, las células Th17 secretan una amplia variedad de citocinas que incluyen IL-17A, IL-17F, e IL-22, las cuales estimulan los fibroblastos sinoviales y los macrófagos para que produzcan una gran cantidad de factores pro-inflamatorios como IL-1, IL-6, IL-8, Factor Necrótico Tumoral alfa (TNF- α) y Prostaglandina E₂ (PGE₂), con el subsecuente agravamiento de la inflamación sinovial y promoción en cuanto a la cronicidad de la patología¹⁴.¹⁵ Así, los sinoviocitos reclutan neutrófilos y monocitos/macrófagos en el sitio de inflamación mediante la secreción de quimiocinas como la IL-8. Además, las células Th17 estimulan a las células estromales de la sinovial y a las células linfoides innatas a secretar Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos/Macrófagos (GM-CSF) exacerbando la inflamación articular. A su vez, IL-17 sinergiza con IL-1 β y TNF- α para estimular la producción de IL-6 y MMPs. Otro dato interesante es que la inhibición combinada de IL-17, IL-1 β y TNF α disminuye significativamente la inflamación sinovial y la destrucción ósea. Sumado a ello, también hay estudios donde las células Th17 promueven la angiogénesis en AR. En resumen, las células Th17 desempeñan un papel importante en las fases más tempranas de la AR, provocando la inflamación sinovial y la formación del *pannus* a la par que promueven la destrucción del hueso y cartílago articular. Además, las subpoblaciones que derivan de la diferenciación de las células Th17 contribuyen a la inflamación crónica severa y la perpetuación de la AR.^{13, 15} Dentro de las propuestas terapéuticas enfocadas en este perfil celular y las citocinas que secreta, se encuentran los anticuerpos monoclonales neutralizantes de IL-17 y de su receptor, IL-17R, que, en función de los resultados provenientes de estudios de fase II, han mostrado ser una opción para aquellos pacientes que no responden a las terapias con DMARDs (*disease-modifying anti-rheumatic drug*).¹⁵

Por su parte, en lo que concierne a las citocinas efectoras más importantes de esta enfermedad, están TNF- α , IL-1 β , IL-17A, interferón (IFN)- γ y el ligando del receptor activador del factor nuclear κ B (RANK-L). TNF- α es una de las citocinas más significativa en una amplia variedad de enfermedades, con una gran abundancia en las articulaciones reumáticas así como en circulación. Dentro de sus efectos, estimula a la colagenasa y a la PGE₂, induce la reabsorción del hueso e inhibe su formación. También aumenta la secreción de RANK-L, un importante regulador de la regeneración y remodelación ósea, por parte de los osteocitos, el que luego promoverá la osteoclastogénesis. Otra función importante de esta citocina en la patogénesis de la AR es su capacidad de inducir la producción de citocinas proinflamatorias tales como IL-1 β e IL-6, promoviendo así el establecimiento de un ambiente claramente inflamatorio en el sinovio.¹⁶ A su vez, IL-1 β es una de las citocinas primarias en AR, secretada por los macrófagos sinoviales, con múltiples efectos biológicos incluyendo la síntesis de prostaglandinas, colagenasa, estimulación de fibroblastos y quimiotaxis para células B y T. Pese a que IL-1 es clave en esta patología, las terapias anti-IL-1 intentadas hasta el momento han sido de limitado éxito.⁸ Además, la acción conjunta de IL-1 β y TNF- α provoca la producción de otras citocinas, la expresión de un perfil de adhesión, y la generación de MMP.⁸

En lo que concierne a IFN- γ , los pacientes con AR muestran elevados niveles en plasma, fluido y tejido sinovial. Una amplia variedad de células inmunes son las responsables de la producción de esta citocina tales como células T, B, NK, células dendríticas, neutrófilos y monocitos/macrófagos. Luego, al unirse a su receptor específico (de expresión ubicua), se activará la transcripción de los genes de respuesta a IFN que, a su vez, estimularán múltiples vías de señalización. De esta manera se inducirá la presentación antigénica y la activación macrofágica. Los macrófagos, una vez activados por IFN- γ , producirán la quimiocina CXCL10, que promueve la diferenciación de los osteoclastos median-

te la inducción de RANK-L y TNF- α por parte de las células CD4⁺. Bajo condiciones fisiológicas normales, RANK-L es principalmente producido por los osteoblastos. Sin embargo, en AR tanto las células inmunes como los sinoviocitos tipo fibroblastos son la fuente más importante, induciendo así una activación anormal del osteoclasto que resulta en la destrucción ósea.¹⁶

Actualmente, con el auge de las drogas inmunobiológicas, la gran mayoría de los tratamientos para estas enfermedades apuntan al bloqueo de estas citocinas, principalmente mediante el uso de anticuerpos monoclonales capaces de reconocerlas. En general, los pacientes con AR son tratados con una combinación de drogas anti-inflamatorias no esteroideas, corticosteroides, drogas anti-reumáticas y/o terapias de bloqueo de blancos biológicos específicos como inhibidores de TNF- α , terapias de depleción de células B, tratamientos con constructos proteicos en los que se fusiona la región Fc de IgG1 con CTL4A o el bloqueo del receptor para IL-6.³ Sin embargo, no todos los pacientes con AR responden favorablemente a la combinación de drogas anti-reumáticas disponibles. Por ende sigue siendo importante la identificación de nuevos blancos así como el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas; hay un aumento en el interés en pequeñas moléculas que bloqueen la producción de citocinas y su señalización, que podrían ofrecer una ventaja competitiva sobre las terapias biológicas, particularmente si se mejora la eficacia y disminuyen los efectos colaterales.⁸

A modo de conclusión, la AR es una patología autoinmune sistémica que ofrece un campo constante de investigación, ya que el conocimiento de los mecanismos inmunológicos que subyacen a la fisiopatología de la enfermedad se encuentra en permanente evolución. El avance en la comprensión de los mismos permitirá diseñar nuevas estrategias terapéuticas, con menores efectos adversos y capaces de ofrecer mayores y mejores posibilidades de una vida de calidad para quienes sufren esta enfermedad.

Bibliografía

1. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. *Human autoimmune diseases: A comprehensive update*. J Intern Med 278:369-395, 2015.
2. Wu H, Chen Y, Zhu H, Zhao M, Lu Q. *The pathogenic role of dysregulated epigenetic modifications in autoimmune diseases*. Front Immunol 10:2305, 2019.
3. Tang MW, Garcia S, Gerlag DM, Tak PP, Reedquist KA. *Insight into the endocrine system and the immune system: A review of the inflammatory role of prolactin in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis*. Front Immunol 8:720, 2017.
4. Kumar LD, Karthik R, Gayathri N, Sivasudha T. *Advancement in contemporary diagnostic and therapeutic approaches for rheumatoid arthritis*. Biomed Pharmacother 79:52-61, 2016.
5. Scublinsky D, Gonzalez CD. *Quantifying disease in challenging conditions: Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis*. J Rheumatol 43:1263-1264, 2016.
6. van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. *Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis*. Best Pract Res Clin Rheumatol 32:174-187, 2018.
7. Secco A, Alfie V, Espinola N, Bardach A. *Epidemiology, resource use and costs of rheumatoid arthritis in Argentina*. Rev Peru Med Exp Salud Publica 37:532-540, 2020.
8. Venuturupalli S. *Immune mechanisms and novel targets in rheumatoid arthritis*. Immunol Allergy Clin North Am 37:301-313, 2017.
9. Edilova MI, Akram A, Abdul-Sater AA. *Innate immunity drives pathogenesis of rheumatoid arthritis*. Biomed J 44:172-182, 2020.
10. Firestein GS. *The disease formerly known as rheumatoid arthritis*. Arthritis Res Ther 16:114, 2014.
11. Li M, Luo X, Long X, y col. *Potential role of mitochondria in synoviocytes*. Clin Rheumatol 40:447-457, 2021.
12. Lee KH, Ahn BS, Cha D, y col. *Understanding the immunopathogenesis of autoimmune diseases by animal studies using gene modulation: A comprehensive review*. Autoimmun Rev 19:102469, 2020.
13. Yang P, Qian FY, Zhang MF, y col. *Th17 cell pathogenicity and plasticity in rheumatoid arthritis*. J Leukoc Biol 106:1233-1240, 2019.
14. van Hamburg JP, Tas SW. *Molecular mechanisms underpinning T helper 17 cell heterogeneity and functions in rheumatoid arthritis*. J Autoimmun 87:69-81, 2018.
15. Schinocca C, Rizzo C, Fasano S, y col. *Role of the IL-23/IL-17 pathway in rheumatic diseases: An overview*. Front Immunol 12:637829, 2021.
16. Lin Y, Anzaghe M, Schülke S. *Treatment options for rheumatoid arthritis*. Cells 9:880, 2020.

NACIMIENTO LUEGO DE UN TRASPLANTE UTERINO REALIZADO POR EL EQUIPO QUIRÚRGICO SUECO-ARGENTINO

MATS BRÄNNSTRÖM ⁽¹⁾, PERNILLA DAHM KÄHLER ⁽¹⁾, NICLAS KVARNSTRÖM ⁽¹⁾, HANS BOKSTRÖM ⁽¹⁾, MARÍA VICTORIA BOCCIO ⁽²⁾, LETICIA SOLARI ⁽²⁾, GUSTAVO BOTTI ^{(2)*}, MARIANO TRAGLIA ⁽²⁾

1) Hospital Universitario Sahlgrenska, Gotemburgo, Suecia; 2) Sanatorio Centro, Rosario, Argentina.

Resumen

El trasplante uterino es un tratamiento para el factor uterino absoluto de infertilidad que ha probado ser efectivo luego de lograrse el primer nacimiento de la historia en el año 2014. El 16 de noviembre de 2019 se efectuó el caso número 7 del protocolo de trasplante uterino con donante vivo relacionado con asistencia robótica en Gotemburgo, Suecia. La receptora fue una paciente de 31 años portadora de síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser y la donante viva fue su hermana de 37 años de edad con antecedente de 3 partos vaginales normales a término. En la cirugía de preparación de la pelvis y trasplante del injerto participaron los ginecólogos del equipo argentino conformado por MVB, LS y GB. En agosto de 2020 se realizó la primera transferencia de un embrión de día 5º sin tener éxito, y el 30 de septiembre de 2020 se efectuó una segunda transferencia de un embrión en estadio de blastocisto lográndose el embarazo. El día 2 de junio de 2021 el Dr HB realizó cesárea programada a las 37,1 semanas, naciendo un bebé sano de sexo femenino. El trasplante de útero ha demostrado ser un procedimiento útil para restituir la fertilidad en pacientes con factor uterino absoluto de infertilidad.

Palabras clave: infertilidad - trasplante uterino - fertilización *in vitro*.

LIFE BIRTH AFTER A UTERINE TRANSPLANT PERFORMED BY A SWEDISH-ARGENTINE TEAM

Abstract

Uterus transplantation is a treatment for the absolute uterine fertility factor that has proven effective after the first birth in history in 2014. On November 16th, 2019, case number 7 was carried out, using the uterine transplant protocol with robotic assistance, and with living donor. The recipient was a 31-year-old woman with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome, and the living donor was her 37-year-old sister with a history of 3 normal full-term vaginal deliveries.

Gynaecologists from the Argentine team (MVB, LS, and GB) participated in the pelvic preparation and graft transplantation surgery. The patient recovered without complications. In August 2020, the first transfer of a 5th-day embryo was not successful, but on September 30th, 2020, a second transfer of a blastocyst embryo was performed, achieving pregnancy. On June 2nd, 2021, Dr HB performed a scheduled caesarean section at 37.1 weeks, giving birth to a healthy female baby. Uterus transplantation has proven to be a useful procedure to restore fertility in patients with absolute uterine fertility factor.

Key words: *infertility - uterine transplant - in vitro fertilization.*

* Correo electrónico: bottig@hotmail.com

Introducción

El trasplante uterino es un tratamiento para el factor uterino absoluto de infertilidad que ha probado ser efectivo luego de lograrse el primer nacimiento de la historia en el año 2014,¹ que involucró el quinto procedimiento dentro del primer protocolo de trasplante uterino con donante vivo del equipo sueco, llevado a cabo entre 2012 y 2013.²

En la actualidad se han comunicado otros nacimientos luego de trasplantes uterinos tanto con donante vivo^{3, 4} como cadavérico.^{5, 6} Los primeros casos con donante vivo se efectuaron por vía laparotómica observándose una gran dificultad para la disección de los uréteres distales y las venas uterinas profundas por lo cual se propone la vía de abordaje laparoscópica con asistencia robótica.

En 2015 el equipo sueco inició el protocolo de histerectomía de la donante viva con asistencia robótica, realizándose a la fecha 8 casos.⁷ A fines del 2018 se conformó un equipo multidisciplinario de trasplante uterino en el Grupo Centro de Rosario (Argentina) avalado por el equipo sueco liderado por el Dr. Mats Brännström. A partir de ese momento se inicia un proceso de actividades de capacitación y entrenamiento de los profesionales que pertenecen al equipo (ginecólogos, anesthesiólogos, cirujanos vasculares, obstetras, urólogos, nefrólogos, terapeutas, clínicos, psicólogos, enfermeras e instrumentadoras) que incluyó en noviembre del 2019 entrenamiento en animales y 2 trasplantes uterinos en humanos que se llevaron a cabo en el Hospital Universitario de Sahlgrenska, en Gotemburgo (Suecia).

En este artículo se describe el caso realizado por el equipo quirúrgico sueco-argentino que concluyó con un nacido vivo sano el 2 de junio 2021.

Presentación de un caso

El 16 de noviembre del 2019 se efectuó el caso número 7 del protocolo de trasplante uterino con donante vivo relacionado con asistencia robótica.

La receptora fue una paciente de 31 años portadora de síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hausser con vagina lograda con la técnica de autodilatación. Su índice de masa corporal (IMC) era de 20,7 y no presentaba ninguna comorbilidad.

Previamente, en junio del mismo año, se efectuó un ciclo de fertilización *in vitro* con estimulación ovárica *random start*, utilizándose hMG (Menopur) 150

UI/día y antagonistas de GnRH (Cetrotide) durante 11 días, realizando la descarga ovulatoria con hCG recombinante 250 mcg (Ovidrel). Se recuperaron 31 ovocitos, obteniéndose 17 embriones que se criopreservaron, 5 embriones en el día 2 y 12 embriones en el día 5.

La donante viva fue su hermana de 37 años de edad con antecedente de 3 partos vaginales normales a término, índice de masa corporal (IMC) 23 y sin antecedentes patológicos de jerarquía.

Se efectuó histerectomía laparoscópica con asistencia robótica que duró 10 horas y 20 minutos, sin registrarse complicaciones y con una pérdida sanguínea estimada entre 100 y 200 ml. El Dr. MT participó de la anestesia, reanimación y recuperación de la paciente. La misma evolucionó satisfactoriamente sin complicaciones recibiendo el alta hospitalaria a los 5 días del postoperatorio.

La paciente receptora del injerto recibió inducción inmunosupresora con basiliximab y esteroides. El esquema inmunosupresor de mantenimiento fue tacrolimus + azatioprina. No se identificaron episodios de rechazo durante el embarazo.

En la cirugía de preparación de la pelvis y trasplante del injerto participaron los ginecólogos del equipo argentino conformado por MVB, LS y GB. Se realizó por vía laparotómica con una duración de 3 horas y 40 minutos. Se efectuó anastomosis bilateral de venas uterinas profundas sin parte de vena ilíaca, y de ambas arterias uterinas con parte de arteria ilíaca interna. El tiempo total de isquemia fue de 2 horas y 12 minutos con 59 minutos de isquemia caliente. Se constató una pérdida sanguínea de entre 100 y 200 ml. La paciente se recuperó sin complicaciones y recibió el alta hospitalaria a los 5 días del postoperatorio.

En agosto de 2020 se realizó la primera transferencia de un embrión de día 5º sin tener éxito y el 30 de septiembre de 2020 se efectuó una segunda transferencia de un embrión en estadio de blastocisto lográndose el embarazo.

La evolución de la gestación transcurrió sin complicaciones salvo un episodio de genitorragia en la semana 24ª, que requirió internación de un día y la realización de dos biopsias cervicales que descartaron la presencia de rechazo del injerto.

El día 2 de junio de 2021 el Dr HB realizó cesárea programada a las 37,1 semanas, naciendo un bebé sano de sexo femenino con 3.660 g de peso y APGAR 9/10.

Comentarios

El trasplante de útero ha demostrado ser un procedimiento útil para restituir la fertilidad en pacientes con ausencia congénita de este órgano (síndrome de MRKH), pérdida del mismo por diferentes patologías (miomas, hemorragias postparto, etc.) o alteración en la función (síndrome de Asherman).

En el marco del entrenamiento de un equipo quirúrgico argentino con el objetivo de realizar estos pro-

cedimientos en nuestro país, luego de la aprobación del protocolo por el INCUCAI se llevaron a cabo dos trasplantes uterinos en conjunto con el equipo sueco liderado por el pionero en esta técnica, el Dr. Mats Brännström.

Uno de ellos resultó exitoso, con la posterior transferencia intrauterina de un embrión generado previamente por fertilización *in vitro* y el logro de un embarazo a término con el nacimiento de un bebé sano.

Referencias

1. Brännström M, Johannesson L, Bokström H, y col. *Live birth after uterus transplantation*. Lancet 385:607-16, 2015.
2. Brännström M, Johannesson L, Dahm-Kahler P, y col. *The first clinical uterus transplantation trial: A six months report*. Fertil Steril 101:1228-36, 2014.
3. Brännström M, Bokström H, Dahm-Kahler P, y col. *One uterus bridging three generations; first live birth after mother-to-daughter uterus transplantation*. Fertil Steril 107:261-6, 2016.
4. Testa G, McKenna GJ, Gunby RT, y col. *First live birth after uterus transplantation in the United States*. Am J Transplant 18:1270-4, 2018.
5. Ejzenberg D, Andraus W, Mendes, LC, y col. *Livebirth after uterus transplantation from a deceased donor in a recipient with uterine infertility*. Lancet 392:2697-704, 2019.
6. Flyckt R, Falcone T, Quintini C, y col. *First birth from a deceased donor uterus in the United States: from graft rejection to successful cesarean delivery*. Am J Obstet Gynecol 223:143-51, 2020.
7. Brännström M, Kvarnström N, Groth K. *Evolution of surgical steps in robotic-assisted donor surgery for uterus transplantation: results of the eight cases of the Swedish study*. Fertil Steril 114:1097-107; 2020.

CIRUGÍA Y ANESTESIA: PIONERAS EN EL CINE CIENTÍFICO ARGENTINO Y MUNDIAL

ALBERTO ENRIQUE D'OTTAVIO*

Profesor Honorario de la Facultad de Ciencias Médicas y Miembro del Consejo de Investigaciones, Universidad Nacional de Rosario.

Resumen

Este trabajo resalta el rol pionero e inspirador en cirugía y anestesia de dos notables médicos argentinos. A ambos respectos, tal rol ha quedado plasmado en dos filmes que han devenido el primer documento fílmico argentino y mundial. De allí la relevancia de recordarlos, destacar su obra, señalar la deriva e importancia de la misma y especificar dónde hallarla actualmente para quienes emprenden la hermosa aventura de aprender y ejercer la Medicina.

Palabras clave: Alejandro Posadas; Rodolfo Roccatagliata; Medicina; Cirugía; Anestesia; Cine científico; Argentina.

SURGERY AND ANESTHESIA: PIONEERS IN ARGENTINIAN AND WORLDWIDE SCIENTIFIC CINEMA

Summary

This paper highlights the pioneering and inspiring role in surgery and anesthesia of two prominent Argentinian doctors. In both respects, this role has been embodied in two films that have become the first Argentine and world film documents. Hence the relevance of remembering them, emphasizing their work, pointing out its important influence, and specifying where to find it today for those who undertake the beautiful adventure of learning and practicing Medicine.

Keywords: *Alejandro Posadas; Rodolfo Roccatagliata; Medicine; Surgery; Anesthesia; Scientific cinema; - Argentine.*

* Correo electrónico: aedottavio@hotmail.com

DOS MÉDICOS NOTABLES

Alejandro Posadas^{1,2}

Hijo de un inmigrante vigués cuyo apellido estaba privado de la letra s final, y de Josefa Martínez, nació en la localidad de Saladillo (Buenos Aires) el 28 de diciembre de 1870.

Tras cursar estudios en el Colegio Jesuita del Salvador, de donde egresó pese a interrupciones por enfermedades respiratorias y reumáticas, ingresó a la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires en 1888.

Excelente estudiante, se desempeñó como practicante menor en el Servicio de Cirugía del Hospital de Clínicas José de San Martín de Buenos Aires, a cargo del Dr. Ignacio Pirovano, de quien fue discípulo. Más aún, entre 1891 y 1894 (fecha de su graduación *cum laude*) describió con el profesor Robert Johann Wernicke una afección que denominó Psorospermiosis Infectante Generalizada, cuya etiología atribuyó al protozoo *Coccidia* (del griego *pequeña baya** y cuya publicación realizó en los Anales del Círculo Médico Argentino durante 1892 con el título: *Un nuevo caso de micosis fungoide con psorospermia*.

Se doctoró en Medicina con su tesis *Contribución al estudio de la etiología de los tumores. Psorospermiosis Infectante Generalizada* dirigida por el Prof. Wernicke. Fue designado Médico Interno por concurso, y dos años después realizó una cirugía torácica mediante el arponamiento pulmonar valiéndose de una aguja de Hagedorn enhebrada en *catgut* Nº 4, sostenida por un ayudante. Esto, al permitir la apertura del tórax sin neumotórax previo, habilitó el tratamiento quirúrgico de la hidatidosis pulmonar con pleura libre y sin drenaje (rescatado esto último de publicaciones británicas).

En 1897 logró por concurso la Cátedra de Medicina Operatoria en carácter de Profesor Suplente y en 1898, obtuvo de igual modo el cargo de Profesor Suplente de Clínica Quirúrgica de la Facultad de Medicina (UBA) con el trabajo *Cirugía de pulmón (lesiones asépticas). Toracoplastia temporaria y parcial para la extirpación de los quistes hidatídicos de pulmón*. En ese mismo año presentó la evacuación y sutura de los quistes hidatídicos en el Primer Congreso Latinoamericano de Cirugía, en Buenos Aires.

Durante 1900 se desempeñó en la Cátedra de Clínica Quirúrgica (Hospital de Clínicas, Buenos Aires) y entre 1901 y 1902 dirigió el Servicio de Cirugía Infantil anexo a la Sala VI de la Cátedra de Pediatría, siendo trascendentales sus intervenciones en cirugía pediátrica.

Su enfermedad pulmonar, manifestada en 1898, lo forzó a ir a Europa y EE.UU. (en uno de tales viajes trajo desde este último país el primer aparato de rayos con radioscopia, con el que efectuó las primeras radiografías positivas en papel, tras su instalación en el Hospital de Clínicas).

En 1902 marchó nuevamente a Europa en tal condición de gravedad que pudo haber muerto durante la travesía. Asistido por el médico argentino Luis Acuña, la tuberculosis terminó venciendo a Posadas el 21 de noviembre de ese año en París a los 31 años.

Repatriado su féretro al país, fue sepultado en el panteón familiar del Cementerio de la Recoleta.

Además de talentoso cirujano, fue un notable docente que incorporó tempranamente en sus clases magistrales esquemas analógicos, así como fotografías de tamaño natural y positivas en papel.



Figura 1. Dr. Alejandro Posadas.

* En 1896 Emmett Rixford y Thomas Casper Gilchrist en San Francisco (EE.UU.) lo designaron *Coccidioides immitis* (del griego *parecido a una coccidia* –grano pequeño– y del latín *duro* por su aspecto y su evolución, respectivamente). Durante 1900, William Ophüls y Herbert Moffitt lo identificaron como hongo más que como protozoo. Hoy, la coccidioidomicosis es conocida como enfermedad de Posadas-Wernicke, enfermedad de California, fiebre del Valle de San Joaquín o granuloma coccidial.

El Dr. Posadas es valorado como fundador de la cirugía argentina moderna y formador de connotados discípulos: Marcelino Herrera Vegas, José Arce, Pedro Chutro, Enrique Finochietto y Rodolfo Roccatagliata, entre otros. Precisamente, José Arce describió así el espíritu de su maestro: *El cómo y el por qué lo obsesionan. Aspira a que todo le sea demostrado y procede con el criterio simplista pero seguro de quien exige, en cada caso y siempre que sea posible, la verificación experimental.*³

El hospital zonal de su ciudad natal lleva su nombre desde 1906, y el antiguo Instituto Nacional de la Salud lo hace desde 1970.

Rodolfo Roccatagliata³

Nacido en Buenos Aires el 21 de mayo de 1877, se graduó *cum laude* en la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires en 1903. Su tesis doctoral versó sobre las artropatías tuberculosas y su tratamiento quirúrgico.

Se desempeñó como Practicante Interno en el Hospital de Clínicas de Buenos Aires. Allí conoció a José Arce, quien fuera su amigo y coautor de varios trabajos. Discípulo del Dr. Alejandro Posadas, fue su “cloroformista” (así designaban a los administradores de ese anestésico) en sus operaciones.

Falleció el 16 de agosto de 1925 en Buenos Aires mientras era Jefe del Servicio de Cirugía del Hospital Militar Central.



Figura 2. Dr. Rodolfo Roccatagliata.

Una filmación pionera^{3,4}

En 1899 Alejandro Posadas, vislumbrando tempranamente el potencial del cine reciente para la comunicación y la labor docente y científica, contrató en Buenos Aires al camarógrafo Eugène Py, jefe de laboratorio de la renombrada casa de fotografías del belga Henry Lepage, para la filmación de sus operaciones quirúrgicas.

La primera fue realizada en 35 mm con cámara fija Elgé, fabricada por el francés Léon Gaumont, en el viejo Hospital de Clínicas de Buenos Aires y junto a una ventana para aprovechar la luz natural. Otros, empero, señalan que fue en uno de los patios. En ella, sin sonido, puede observarse al Dr. Posadas, con sus característicos bigotes, interviniendo quirúrgicamente un quiste hídrico en el hemitórax de un paciente, auxiliado por el practicante Viale. En la cabecera, el practicante Rodolfo Roccatagliata hace gotear periódicamente la anestesia (se presume cloroformo) sobre una máscara que podría ser la de Schimmelbusch,** creada por Carl Schimmelbusch en 1890. El enfermero que aparece en escena es Ramón Vázquez. Todos visten largos guardapolvos blancos, llevan las mangas remangadas hasta el antebrazo y carecen de gorro, barbijo y guantes, según era entonces habitual.

Al año siguiente, Py llevó a cabo una segunda filmación en la que se visualiza al Dr. Posadas operando una hernia inguinal izquierda en otro paciente masculino con anestesia general igualmente administrada por Roccatagliata.

[Enlaces:

<https://www.youtube.com/watch?v=SWCFIRIAbAU>
(primera operación)

<http://www.cinemargentino.com/films/914988656-operaciones-del-dr-posadas> (ambas operaciones)]

El filme con ambas operaciones muestra inicialmente la herniotomía (4 minutos) y, luego, la intervención torácica (3 minutos y 46 segundos). Corresponde advertir que la duración estuvo condicionada por la de la bobina de película.

** Esta máscara se exhibe en el Museo y Biblioteca Histórica de la Asociación de Anestesia, Analgesia y Reanimación de Buenos Aires y en el Museo de Historia de la Medicina de la Facultad de Medicina de la UBA.

La *Revista Fotográfica Ilustrada del Río de la Plata*, editada por la Casa Lepage, anunció en su número de mayo de 1905 un rollo de 50 metros titulado *Operaciones quirúrgicas*, que contenía muy posiblemente las dos cirugías realizadas por Posadas; y poco después, en el número de julio agregó una nueva con el título *Operaciones del Dr. Flores*, sobre la que no existen más datos.⁵

Su singular deriva

Al conmemorarse el cincuentenario del deceso del Dr. Alejandro Posadas la empresa Artistas Argentinos Asociados quiso realizar un filme sobre su vida. Para ello contó con el asesoramiento del Dr. Ricardo Finochietto, quien reportó la existencia de dos filmaciones de cirugías a cargo de aquél en una Facultad de Medicina estadounidense (una relacionada con un quiste hidatídico de pulmón y otra, con una herniotomía). Si bien la iniciativa no se concretó, las dos películas remitidas por dicha Facultad fueron exhibidas en Buenos Aires durante tres días de noviembre de 1952: en Radio Belgrano Televisión, en la Escuela Quirúrgica Municipal para Graduados del Hospital Rawson, donde Finochietto disertó sobre Posadas y el cinematógrafo, y en el Hospital de Clínicas, cuyo director el Dr. Armando Juan Raffaele brindó una conferencia alusiva.

Tras estos acontecimientos, ambos filmes permanecieron en el Hospital de Clínicas. La operación pulmonar fue redescubierta allí por el Dr. Florentino Sanguinetti y la de hernia lo fue en la Cátedra de Historia de la Medicina de la Facultad de Medicina (UBA) por el Dr. Fermín García Marcos, diecinueve y treinta y cinco años después, respectivamente.

Cabe reseñar que se han hecho copias en 35 mm en soporte nitrato, algunas incompletas y con imágenes invertidas, reflejadas o espejadas. Más aún, existe una versión que puede llevar a error en la que figuran actores caracterizados como Posadas y sus colaboradores en el marco de una escenografía de la época. Fue filmada con la técnica filmica de entonces y sumando algunas escenas de la película original de 1899.

Relevancia del film

Las Cinematecas de Francia y de Bélgica expresaron que, llevada a cabo cuatro años antes de las primeras realizaciones cinematográficas, la intervención quirúrgica practicada por el Dr. Alejandro Posadas en el año 1899 es el primer documento filmico de una operación en el mundo. Por ende, se lo debe considerar también como el primero de una anestesia.

En virtud de hechos relatados por Víctor Aytur Iturralde Rúa en *Claves de la cinematografía mundial*, Federico Pégola y Florentino Ángel Sanguinetti declaran: “Antes de la demolición del viejo Hospital de Clínicas, revisando un archivo abandonado, el Dr. Florentino Sanguinetti encontró unos rollos de película de 35 mm, y creyó reconocer a simple vista el rostro del Dr. Posadas, famoso cirujano, operando. Con indescriptible emoción habló con su amigo Guillermo Fernández Jurado, director de la Cinemateca Argentina. De inmediato se procedió a contratipar (copiar para lograr un negativo) el material. Se estimó que la escena estaba filmada por Eugenio Py en 1899. Este hallazgo tiene varios méritos indudables: es la primera operación quirúrgica filmada en la historia del cine, y es asimismo, la primera película argentina”. Ambos corroboran con claridad que las cinematecas de Francia y de Bélgica confirmaron que se trata de la primera operación filmada en el mundo.⁶

Su valor actual

En la actualidad, ambas películas se encuentran en la Fundación Cinemateca Argentina y forman parte del proyecto Mosaico Criollo: Primera Antología del Cine Mudo Argentino; esto es, una colección de tres DVDs editados por el Museo del Cine “Pablo Ducrós Hicken” en 2009 con material de principios de siglo XX, digitalizado en excelente calidad y con comentarios sobre la configuración del archivo y detalles sobre las obras.

Ello permite, con la debida contextualización, apreciar hechos rescatables e inolvidables del pasado como inspiradores para quienes estudian y practican la hermosa aventura de la Medicina.

Referencias

1. Bores AM, Bores IA, Bortz JE, Agüero AL. *Alejandro Posadas (Buenos Aires 1870 - París 1902). Introdutor de recursos didácticos en los procesos de enseñanza y de aprendizaje en los estudios médico-quirúrgicos en la Universidad de Buenos Aires*. Rev Asoc Med Arg 131: 4-9, 2018.
2. Parquet RA. *Alejandro Posadas*. Acta Gastroenterol Latinoam 39(4):241, 2009.
3. Venturini AH. *La primera anestesia filmada en el mundo se hizo en Buenos Aires*. Rev Argent Anesthesiol 69:55-60, 2011.
4. Portela A. *Operaciones del Dr. Posadas en Primera Antología del Cine Mudo Argentino*. Museo del Cine; Buenos Aires, 2009.
5. Cuarterolo A. *El cine científico en la Argentina de principios del siglo XX: entre la educación y el espectáculo*. Hist Educ 19(47), 2015. DOI: 10.1590/2236-3459/47763.
6. Pégola F, Sanguinetti FA. *Historia del Hospital de Clínicas*. Ediciones Argentinas; Buenos Aires, 1998.

Bebiendo no se ahogan las penas, solo se riegan.

GIOVANNI MOSCA

LAS ENFERMEDADES VIRALES Y EL DESARROLLO DE VACUNAS. A PROPÓSITO DE LA POLIOMIELITIS

OSCAR BOTTASSO*

Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario, Argentina.

(IDICER, UNR-CONICET)

Aunque se anticipaba su existencia, los virus fueron visualizados recién en 1939 al contar con el microscopio electrónico, puesto que el óptico no era lo suficientemente potente como para hacerlos evidentes. Así como una de nuestras células tiene en promedio 25 µm de ancho (los eritrocitos sólo alcanzan unos 7-8 µm), el *Mycoplasma pneumoniae*, bastante similar a los virus más grandes, mide apenas 0,2 µm. A mediados de la década de 1880, un asistente de Pasteur, Charles Chamberland, había desarrollado un filtro de porcelana con poros microscópicos lo suficientemente pequeños como para atrapar bacterias, pero incapaces de retener estructuras ultra minúsculas que seguían pasando. Varios años después, se obtuvieron extractos de estos “agentes filtrables”, pero su estructura detallada siguió siendo un misterio hasta la década de 1940, cuando los estudios de cristalografía de rayos X combinados con la microscopía electrónica arrojaron luz sobre algunas características de estos patógenos. A diferencia del *habitat* intra o extracelular de las bacterias, los virus solo podían replicarse dentro de las células, y excepcionalmente eran afectados por los antibióticos.¹

En su misión de identificación de microorganismos, el sistema inmune se vale de células encargadas de reconocerlos como los linfocitos T y B. Estos últimos son los encargados de la síntesis de anticuerpos, los cuales difieren en la estructura química de su porción variable, a fin de brindarle especificidad a la respuesta. Las células B se diferencian a su vez en plasmocitos, que vienen a constituir grandes fábricas de anticuerpos,

mientras que otras se convierten en LB de memoria. Producido el reingreso del patógeno su eliminación se dará antes de que pueda ocasionarnos daño.²

Gran parte del conocimiento que se obtuvo sobre estos mecanismos sitúa su punto de partida en la difteria, una enfermedad devastadora que afectaba especialmente a los niños vía de la generación de una membrana en la faringe con la consecuente dificultad respiratoria. El agente causal *Corynebacterium diphtheriae* (descubierto en 1890 por Emile von Behring), produce la toxina diftérica vinculada a esa acción tan deletérea. El sistema inmune la neutraliza gracias a un anticuerpo antitoxina. Sobre fines del siglo XIX, el tratamiento para la difteria era un suero extraído de los caballos que habían sido previamente inmunizados con la toxina en cuestión.³ ⁴ Felizmente en 1923 Ramon Gaston, un veterinario francés, descubrió que la formalina alteraba esta molécula para hacerla inofensiva al ser inyectada; no obstante, preservaba su poder inmunogénico. Ramón aplicó el mismo procedimiento a la toxina tetánica, y así la medicina tomó cuenta de los toxoides.⁵

Pero la microbiología daba para mucho más. Otra enfermedad capaz de impactar con fuerza sobre la población pediátrica era la poliomielitis. En el año 1905 el médico sueco Ivar Wickman afirmaba que la polio era una enfermedad contagiosa, adquirida por contacto físico o por proximidad. Tres años después, Karl Landsteiner y Erwin Popper anunciaban que sería de carácter viral y no bacteriano puesto que el material “filtrado” proveniente de la médula espinal de un paciente falleci-

* Dirección postal: Suipacha 590, (2000) Rosario, SF, Argentina.
Correo electrónico: bottasso@idicer-conicet.gob.ar

do, seguía transmitiendo la enfermedad a los monos. En 1910 Simon Flexner, del Instituto Rockefeller de Nueva York, demostró por su parte que cuando estos animales se recuperaban de la poliomielitis su sangre estaba dotada de “sustancias germicidas”, planteando la posibilidad de una inmunización que desencadenaría la producción natural de estos elementos. Lo desgraciado si se quiere es que por aquel entonces no se sabía que existía más de un tipo de poliovirus, en realidad 3 según una investigación efectuada a principios de la década de 1950 en la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins. Por suerte se iban logrando avances en el cultivo de poliovirus. El Premio Nobel de Medicina otorgado en 1954 John Enders, Thomas Weller y Frederick Robbins fue precisamente por haber conseguido cultivar virus de la poliomielitis en varios tipos tisulares, amén del tejido embrionario.⁶⁻⁸

La historia llama a escena a un tal Jonas Salk, nacido en Nueva York en el seno de una familia de inmigrantes judíos, graduado en la Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York. Más que por la praxis, el joven se sentía atraído por la investigación y se doctoró en 1939. Tiempo después obtuvo una beca para trabajar en la Universidad de Michigan, donde permaneció seis años tratando de desarrollar una vacuna a virus muertos contra la influenza. En 1947 aceptó un puesto en la Facultad de Medicina de la Universidad de Pittsburgh para seguir investigando sobre los virus. Su trabajo llamó la atención de la Fundación Nacional para la Parálisis Infantil y fue invitado a participar en un programa patrocinado por esa institución. A principios de los 50, Salk estaba convencido de que la plataforma de “virus muerto” utilizada para la vacuna contra la influenza funcionaría en polio. La posibilidad de cultivar virus en tejidos no nerviosos allanó el camino como para obtener grandes cantidades de los tres tipos de poliovirus cultivados en células de riñón de mono y luego inactivados con formaldehído.

En 1952 durante la epidemia de polio en los EE. UU., Salk y su equipo comenzaron los ensayos en humanos de una vacuna basada en poliovirus muertos. Un año después, probó la vacuna en su esposa y sus tres hijos, mientras que en 1954 comenzó un gran ensayo en su país, en el que participaron casi dos millones de niños, médicos, enfermeras y funcionarios del sistema de salud. Los resultados indicaban que la vacuna tenía hasta un 90 por ciento de efectividad contra la parálisis infantil. Así el 12 de abril de 1955, Thomas Francis,

mentor de Salk y director del ensayo, informó que la vacuna era segura, y 90% efectiva para proteger contra la poliomielitis. Para lograr una elaboración a gran escala del producto compañías conocidas, como Eli Lilly, Wyeth y Parke Davis acordaron en fabricarla.⁹⁻¹¹

Casi en paralelo otro médico, Albert Sabin y su equipo de la Universidad de Cincinnati en Ohio, estaban igualmente tratando de desarrollar una vacuna contra la polio basada en virus atenuados, para ser administrada por vía oral.

Sabin había nacido en Bialystok, (hoy perteneciente a Polonia). A los 15 años emigró con su familia a Estados Unidos. Se graduó de doctor en medicina en 1931 y tiempo después se dirigió a Londres a efectuar una pasantía en el Instituto Lister de Medicina Preventiva. Tras su regreso a los Estados Unidos, comenzó a trabajar en el Instituto Rockefeller de Investigación Médica, donde precisamente arrancó su interés por el poliovirus, llegando al cultivarlo en tejido cerebral embrionario. Su incorporación al Cuerpo Médico del Ejército de estadounidense durante la guerra, lo llevó a interrumpir su trabajo durante varios años, pero concluida la misma aceptó un puesto en la Facultad de Medicina de Cincinnati para trabajar en el área de investigación pediátrica. Sus estudios histopatológicos indicaban que el poliovirus afectaba primero el tracto intestinal y luego el sistema nervioso central. Consecuentemente el virus podría cultivarse en tejido no neural, como fuera comentado más arriba.

Sabin consideraba que una vacuna oral sería superior a una inyección, ya que sería más fácil de administrar. Comenzó a cultivar y probar muchas cepas de virus en animales y cultivos de tejidos y finalmente encontró tres cepas mutantes que parecían estimular la producción de anticuerpos sin causar parálisis. Sabin las probó en seres humanos, él mismo, su familia, investigadores del departamento y prisioneros de la Penitenciaría de Chillicothe. A finales de la década de 1950, Sabin firmó un acuerdo con la compañía farmacéutica Pfizer para producir su vacuna de virus vivo.

La implementación de la vacuna de Salk determinó que los EE. UU. no estuvieran interesados en apoyar un ensayo controlado a gran escala de esta segunda modalidad. Fue así como, en 1957, Sabin convenció al Ministerio de Salud de la Unión Soviética para realizar estudios de inmunización de campo. A partir del éxito alcanzado en 1960, EE. UU. aprobó la vacuna en 1961 para su fabricación en el país, y en 1963 se la empezó a producir incorporando los tres tipos de poliovirus.¹²⁻¹⁴

La vacuna oral contra la poliomielitis de Sabin (administrada en gotas o en un terrón de azúcar) fue reemplazando a la vacuna inyectable de virus muerto de Salk en muchas partes del mundo. En 1994, la OMS declaró que el poliovirus natural se había erradicado del hemisferio occidental debido a las repetidas campañas de inmunización masiva con este producto.¹⁵

Durante su vida, Sabin defendió firmemente su vacuna de virus vivo, negándose a creer cualquier evidencia de que pudiera causar poliomielitis paralítica. Salk, por su parte, pensaba que la desarrollada por él producía una protección equivalente en individuos y co-

munidades sin ningún riesgo de causar parálisis. A pesar de la afirmación de Sabin, el riesgo de parálisis por la vacuna de virus vivo existe, aunque es leve. En 1999, un panel de asesores recomendó que EE. UU. volviera a utilizar la vacuna de Salk porque no puede causar polio accidentalmente. Esta recomendación fue ratificada en 2009.

Justo cuando muchas de estas cosas “parecían” estar bajo control, la vieja reyerta entre la medicina y los microorganismos viene a escribir un capítulo más. Hagamos votos para que las enseñanzas que nos lega este recorrido no sean desaprovechadas.

Referencias

1. Parker S. *Kill or cure. An illustrated history of medicine.* Dorling Kindersley Ltd.; London, 2013.
2. Black CA. *A brief history of the discovery of the immunoglobulins and the origin of the modern immunoglobulin nomenclature.* Immunol Cell Biol 75:65-8, 1997.
3. Behring E, Kitasato S. *Über das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren.* Dtsch Med Wschr 49:1113-4, 1890.
4. Behring E. *Untersuchungen ueber das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität bei Thieren.* Dtsch Med Wschr 50:1145-8, 1890.
5. Ebisawa I. *The encounter of Gaston Ramon (1886-1963) with formalin: A biographical study of a great scientist.* Kitasato Arch Exp Med 60:55-70, 1987.
6. Blume S, Geesink I. *A brief history of polio vaccines.* Science 288:1593-4, 2000.
7. Wallace G, Alexander J. *Poliomyelitis.* En: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, Eds. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases* (13th ed.). Washington DC: U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2015. Chapter 18.
8. Enders JF, Robbins FC, Weller TH. *Classics in infectious diseases. The cultivation of the poliomyelitis viruses in tissue culture by John F. Enders, Frederick C. Robbins, and Thomas H. Weller.* Rev Infect Dis 2:493-504, 1980.
9. Lambert SM, Markel H. *Making history: Thomas Francis, Jr, MD, and the 1954 Salk Poliomyelitis Vaccine Field Trial.* Arch Pediatr Adolesc Med 154:512-7, 2000.
10. Monto AS. *Francis Field Trial of inactivated poliomyelitis vaccine: Background and lessons for today.* Epidemiol Rev 21:7-23, 1999.
11. Salk JE. Landmark article Aug 6, 1955: *Considerations in the preparation and use of poliomyelitis virus vaccine.* JAMA 251:2700-9, 1984.
12. Benison S. *International medical cooperation: Dr. Albert Sabin, live poliovirus vaccine and the Soviets.* Bull Hist Med 56:460-83, 1982.
13. Sabin AB, Ramos-Alvarez M, Alvarez-Amezquita J, Pelon W, Michaels RH, Spigland I, Koch MA, Barnes JM, Rhim JS. Landmark article Aug 6, 1960: *Live, orally given poliovirus vaccine. Effects of rapid mass immunization on population under conditions of massive enteric infection with other viruses.* JAMA 251:2988-93, 1984.
14. Sabin AB. *Role of my cooperation with Soviet scientists in the elimination of polio: possible lessons for relations between the USA and the USSR.* Perspect Biol Med 31:57-64, 1987.
15. <https://www.sciencehistory.org/historical-profile/jonas-salk-and-albert-bruce-sabin>

CURIOSIDADES EN MEDICINA

SOBRE EL ORIGEN DEL FRÉMITO VOCAL

DIEGO BÉRTOLA

*Cátedra de Clínica Médica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario
Servicio de Clínica Médica, Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Argentina*

La invención por parte de René Théophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826) del estetoscopio y de la técnica de auscultación mediata sea posiblemente uno de los mayores descubrimientos en materia de semiología médica. No obstante, no son los únicos que merecen ser destacados. De hecho, pocos años luego de los estudios de Laënnec otro médico desarrolló y perfeccionó una técnica semiológica importante, que aún perdura en nuestra práctica diaria: la percepción de las vibraciones vocales (o frémito vocal táctil).

El origen del frémito vocal táctil data de la primera mitad del siglo XIX. En su libro *De l'auscultation mediate* (1819), Laënnec describió las conclusiones que pueden sacarse al escuchar la voz hablada del paciente con el estetoscopio posado sobre su pecho. En particular, reconoció algunos signos patológicos que pueden evidenciar consolidación del parénquima pulmonar: broncofonía, egofonía y pectoriloquia áfona. Estos conceptos del gran maestro francés inspiraron a otros semiólogos a investigar los sonidos del tórax mientras el paciente habla, en particular al médico inglés Charles J. B. Williams (1805-1889), quien pasó un año (1825-1826) en Francia trabajando con el mismo Laënnec (quien moriría poco después a causa de tuberculosis).¹ En 1828, Williams primero describió el fenómeno del frémito vocal táctil, definido como “una suave vibración que puede percibirse aplicando las manos sobre la pared torácica de los pacientes mientras hablan”. En su libro de 1839, *Lectures on the physiology and diseases of the chest*, brindó más detalles: “la voz puede ser transmitida a través de los tejidos de la pared torácica solamente como un frémito grave y difuso. Es el denominado frémito pectoral”. También explicó el valor patológico de la alteración de este signo: “La ausencia de frémito vocal es a menudo un signo valioso. [...] La presencia

de líquido en la cavidad pleural, en mayor o menor medida, disminuye el frémito vocal, y la diferencia que se produce es un indicador de la presencia de derrame del lado del frémito vocal disminuido. La consolidación del parénquima pulmonar, por el contrario, provoca un aumento de las vibraciones vocales, facilitando su conducción por el árbol bronquial. En los casos donde la percusión de un hemitórax produce matidez, se puede distinguir fácilmente si la matidez es producida por consolidación pulmonar o por derrame pleural, un punto de crucial importancia en la práctica.”²

Estas afirmaciones inéditas en su tiempo, cuando aún no existían los estudios radiográficos, permiten identificar la originalidad de la descripción de Williams, y además remarcar la cardinal importancia que tuvo para los médicos que evaluaban pacientes con cuadros respiratorios. Incluso en la actualidad, la técnica continúa siendo de utilidad: en pacientes hospitalizados con síntomas respiratorios, la asimetría de las vibraciones vocales incrementa significativamente la probabilidad de un derrame pleural subyacente (LR positivo = 5,7) mientras que un frémito vocal táctil simétrico la disminuye notoriamente (LR negativo = 0,2).³

Laënnec y Williams no sugirieron ninguna palabra específica para que el paciente pronuncie durante la realización del examen físico respiratorio. Según sus enseñanzas, la palabra debería estar compuesta por muchas consonantes y vocales vibrantes. No existe en la historia de la medicina el registro del médico que introdujo la primera palabra estandarizada, pero seguramente fue algún internista alemán o austríaco quien eligió el original número noventa y nueve: “*neunundneunzig*”. Es posible que luego, cuando médicos de otros países realizaron sus rotaciones médicas en los hospitales de Viena, Friburgo o Leipzig, escucharan esa palabra en boca de los médicos

y pacientes locales y la llevaran de regreso a sus países de origen. Actualmente, la palabra admite variantes según el idioma que se considere. Mientras que en los países hispanoparlantes la palabra utilizada es “treinta y tres”, en los países de habla inglesa se emplea la traducción literal del alemán: “*ninety-nine*”.²

La eficacia de la palabra “*ninety-nine*” para producir adecuadamente las vibraciones vocales ha sido puesta en tela de juicio varias veces. El médico William Dock en un artículo publicado en 1973⁴ protestó enérgicamente en contra del uso de esa palabra, demostrando con grabaciones y trazados fonográficos que las vibraciones vocales desencadenadas usando 99 eran insuficientes en comparación con otras palabras más apropiadas. Según pudo observar, palabras con vocales en diptongo producen sonidos de baja frecuencia (<80 Hz) y consecuentemente vibraciones que se propagan mejor a través de los tejidos torácicos. Algunas palabras que cumplen esos requisitos y que el autor propone utilizar son, por ejemplo, “*boogy*”, “*woogy*”, “*toy*”, “*boy*” o “*boat*”. A pesar de tan clara demostración, en las escuelas de medicina de habla inglesa todavía se sigue enseñando examen físico respiratorio utilizando el inapropiado “*ninety-nine*”.⁵

Además de ser el primero en describir la técnica y la utilidad diagnóstica del frémito vocal táctil, Williams fue un médico con una extensa labor asistencial, investigativa y docente en Londres, ciudad a la que regresó luego de su experiencia en Francia con Laënnec. Contribuyó a clasificar los sonidos respiratorios, investigó sobre el origen de los soplos cardíacos, mejoró el diseño de los estereoscopios de su época y escribió varios libros de medicina, siendo el más reconocido un tratado llamado *Principles of Medicine* (1843). Se retiró en 1875, y se estableció en Cannes, Francia, donde disfrutó de la jardinería, de los paseos al aire libre y de la lectura. Murió a los 85 años en 1889 de una “congestión pulmonar”,⁶ habiendo disfrutado de una vida llena de reconocimiento.

Aunque el paso del tiempo fue disipando ese reconocimiento, podemos afirmar sin dudas que la figura del médico inglés Charles J. B. Williams merece mayor consideración, recordándolo como uno de los padres de la semiología médica respiratoria junto a Laënnec, inventor del estetoscopio, y a Leopold Auenbrugger (1722-1809), el genial descubridor de la percusión directa.

Bibliografía

1. Silverman M. *Charles J. B. Williams: English pioneer in auscultation*. Clin Cardiol 30:532-534, 2007.
2. Riva M, Domenici G, Ceravolo I, et al. *At the origin of medical semeiotics: Charles J. B. Williams and tactile vocal fremitus*. Intern Emerg Med 12:873-875, 2017.
3. McGee S. *Evidence-Based Physical Diagnosis, 4th ed*. Elsevier; Philadelphia, 2018.
4. Dock W. *Examination of the chest: advantages of conducting and reporting it in English*. Bull N Y Acad Med 49:575-582, 1973.
5. Harris A. *Teaching the boogie-woogie rather than 99? A reflection on how words travel in Medicine*. J Grad Med Educ 8:793-794, 2016.
6. Obituary: *Charles James Blasius Williams, M, FRS, FRCP*. The Lancet 1: 711-712, 1889.

La foto histórica

EDITOR DE LA SECCIÓN: HÉCTOR HUGO BERRA*

Facultad de Ciencias Médicas, UNR

INSTITUTO DE BIOLOGÍA Y MEDICINA EXPERIMENTAL



Escalinata en el jardín del Instituto de Biología y Medicina Experimental, en la calle Costa Rica 4185 en Palermo, Buenos Aires. En primera fila Juan T. Lewis, Bernardo A. Houssay, Oscar Orías y Eduardo Braun Menéndez; atrás Virgilio Foglia, Enrique Hug, Muñoz, auxiliares y personal de apoyo (ca.1947).

* Correo electrónico: hhbonar@hotmail.com

COMENTARIO BIBLIOGRÁFICO

“NÓDULO DE TIROIDES: DIAGNÓSTICO CLÍNICO”

BATALLÉS - NOVELLI - BRUNÁS

Editorial UNR - Rosario, septiembre 2021

Reseña analítica

Obra de 446 páginas impresa en materiales de alta costura editorial y diseño de tapa cuyo artista diseñador, Ramón Ferro, se ha inspirado colocando sobre la sombra oscurecida de un cuello humano, una mariposa azul en movimiento que nos trae a la memoria aquel proverbio chino que preanuncia que el aleteo de una mariposa puede tener consecuencias en el polo opuesto del mundo.

Si no ha sido la idea original, merece serlo.

COLABORADORES

Constituyen una escuadra de 54 científicos que incluyen la metodología de trabajo asumida por cada grupo diagnóstico o terapéutico al que representan.

Numéricamente se encuentran:

30 argentinos:

14 de Rosario, 15 de Buenos Aires, 1 de La Plata

27 extranjeros:

3 de Uruguay, 9 de Brasil, 2 de Paraguay, 1 de Chile, 3 de México, 2 de Colombia, 3 de España y 4 de Italia.

Por especialidades

Endocrinólogos: 9 varones y 15 mujeres

Cirujanos: 15 varones y 5 mujeres

Imagenólogos: 3 varones y 1 mujer

Patólogos: 2 varones y 3 mujeres

Bioquímicos: 1 varón

Psiquiatra: 1 varón

IMAGENOLOGÍA: Los capítulos que incluyen imagenología diagnóstica y tiempos quirúrgicos o cuadros estadísticos son de alta calidad, muy notable en las diferentes presentaciones a todo color.

No obstante la diversidad de las fuentes de conocimiento y aplicación, esta obra alcanza un sentido unitario que denuncia la intercomunicación ideo-afectiva que ha permitido lograr la armonía unidireccional en

un marco que contiene todo lo que a nuestros días significa fundamentalmente alcanzar diagnóstico de certeza de la entidad mórbida benigna o maligna bajo un plafón unitario.

Otra virtud que lo vuelve imprescindible es la armonía, obtenida a través de un logro muy significativo en el equilibrio de posiciones entre los géneros que,

tal vez sea casualidad, ha asignado al género masculino 28 participantes y al femenino 27, lo que otorga al balance la afinación que el diseño de tapa parece ofrecer.

Los diferentes capítulos procedentes de diversas fuentes no solo condensan tácticas y métodos vinculados exclusivamente a la glándula en estudio sino que revelan la capacidad técnica avanzada por los métodos aplicables a toda la clínica médico-quirúrgica del organismo.

La serena conducción ha elaborado un tratado sobre un tema en constante perfeccionamiento metodológico y un montaje que permitiría ser adoptado con beneficio para todas las especialidades.

Esta reseña sobre un temario que no ha sido afín a mi propio ejercicio de la profesión, se dedica a analizar la construcción de la obra, la inteligencia de poder incluir relatores de diferentes escuelas en una amalgama no competitiva, sino todo lo contrario: poder alcanzar un carácter unitario dentro de la diversidad.

Un broche muy significativo es el capítulo 36 que cierra la edición. Se trata de las Reflexiones finales dictadas por el Profesor Juan Manuel Sialle Hernández, que alcanza una visión de altura en la integración de espíritu y materia.

Las uniones y disyunciones con que el autor juega usando el factor incluyente (“y”), y la necesidad de que el médico haga conciencia de que en ocasiones debe cambiar el curso del diagnóstico o de la terapéutica frente a evidencias o a los progresos que la investigación científica y las técnicas quirúrgicas exigen actualizar (“o”).

EMIR ÁLVAREZ GARDIOL

RESÚMENES DE PUBLICACIONES

TRYPANOCIDAL THERAPY AMONG CHILDREN INFECTED WITH CHRONIC INFECTION BY TRYPANOSOMA CRUZI. SEROLOGICAL AND ELECTROCARDIOGRAPHIC CHANGES OVER A MEAN TWENTY-FIVE-YEARS FOLLOW-UP PERIOD

SUASNÁBAR S, OLIVERA LV, ARIAS E, BIZAI ML, BOTTASSO O, ARIAS E, FABBRO D.

This study compared the serological and electrocardiographic evolution among patients with chronic T. cruzi infection treated during childhood or left untreated. A retrospective cohort study was conducted during a mean follow-up period of 25 years in 82 patients: half of them underwent treatment (nifurtimox 8, benznidazole 33) before being 15 years old, whereas the other half remained untreated. During the follow-up, negative seroconversion occurred in 92.7% of the treated children, while all the untreated ones remained positive for conventional serology. At baseline, 2 patients from each group had electrocardiographic abnormalities. During the study period, 4/41 (9.75%) and 9/41 (21.95%) of treated and untreated patients displayed an altered electrocardiogram, respectively. In multivariate analyses, the probability of developing electrocardiographic abnormalities was significantly reduced among treated

patients (OR = 0.18, 95% CI = 0.04-0.79; p = 0.023). Electrocardiographic abnormalities attributable to Chagas cardiomyopathy were seen in 3 patients from the untreated group (complete right bundle branch block + left anterior fascicular block, frequent ventricular+ extrasystole, and left anterior fascicular block). The remarkable seronegativization seen in Benznidazole and Nifurtimox recipients underlines the parasitocidal effect of both compounds. Such demonstration along with the fact that CCC-related alterations were only present in the untreated group, reinforces the view of trypanocidal treatment in chronically T. cruzi-infected children as decreasing the risk for cardiomyopathy development.

Acta Tropica 222: 106 050, 2021.

ABORTION-RELATED MORBIDITY IN SIX LATIN AMERICAN AND CARIBBEAN COUNTRIES: FINDINGS OF THE WHO/HRP MULTI-COUNTRY SURVEY ON ABORTION (MCS-A).

MARIANA ROMERO, RODOLFO GOMEZ PONCE DE LEÓN, LUIZ FRANCISCO BACCARO, BERENISE CARROLI, HEDIEH MEHRTASH, JIMENA RANDOLINO, ELISA MENJIVAR, ERIKA ESTÉVEZ SAINT-HILAIRE, MARÍA DEL PILAR HUATUCO, ROSALINDA HERNÁNDEZ MUÑOZ, GABRIELA GARCÍA CAMACHO, SOE SOE THWIN, LIANA CAMPODONICO, EDGARDO ÁBALOS, DANIEL GIORDANO, HUGO GAMERRO, CARON RAHN KIM, BELA GANATRA, METIN GULMEZOGLU, OZGE TUNCALP, GUILLERMO CARROLI

Introduction

Abortion-related complications are a significant cause of morbidity and mortality among women in many Latin American and Caribbean (LAC) countries. The objective of this study was to characterise abortion-related complication severity, describe the management of these complications and report women's experiences with abortion care in selected

countries of the Americas region. Methods This is a cross-sectional study of 70 health facilities across six countries in the region. We collected data on women's characteristics including socio-demographics, obstetric history, clinical information, management procedures and using Audio Computer-Assisted Self-Interviewing (ACASI) survey the experience of abortion care. Descriptive bivariate analysis

was performed for women's characteristics, management of complications and reported experiences of abortion care by severity of complications, organised in five hierarchical mutually exclusive categories based on indicators present at assessment. Generalised linear estimation models were used to assess the association between women's characteristics and severity of complications.

Results

We collected data on 7983 women with abortion-related complications. Complications were classified as mild (46.3%), moderate (49.5%), potentially life-threatening (3.1%), near-miss cases (1.1%) and deaths (0.2%). Being single, having a gestational age of ≥ 13 weeks and having expelled products of conception before arrival at the facility were significantly associated with

experiencing severe maternal outcomes compared with mild complications. Management of abortion-related complications included both uterotonics and uterine evacuation for two-thirds of the women while one-third received uterine evacuation only. Surgical uterine evacuation was performed in 93.2% (7437/7983) of women, being vacuum aspiration the most common one (5007/7437, 67.4%). Of the 327 women who completed the ACASI survey, 16.5% reported having an induced abortion, 12.5% of abortion care in LAC. Results aim to inform policies and Programmes addressing sexual and reproductive rights and health in the region.

BMJ Global Health 2021;6:e005618.

No os fiéis de quienes dicen que no creen en nada.

AMADO NERVO

40 AÑOS AL SERVICIO DE TU SALUD

Hace cuatro décadas desarrollamos estándares de alta calidad y profesionalismo que garantizan resultados exactos. Cuidando nuestros vínculos con responsabilidad y valorando nuestros compromisos con el mayor de los respetos.

Desde entonces impulsamos estos valores, tal y como los proyectamos hacia el futuro.



SOMOS ESPECIALISTAS EN IMÁGENES MÉDICAS



CGR ESTUDIOS

- | | | |
|---|---|---|
|  <p>RESONANCIA MAGNÉTICA
Es un método de diagnóstico por radiofrecuencia que no utiliza rayos X. Puede realizarse con equipos cerrados superconductivos o en equipos abiertos.</p> |  <p>TOMOGRAFÍA COMPUTADA
La Tomografía Axial Computada es un método de diagnóstico por imágenes multiplanares del cuerpo que utiliza rayos X y que aportan mayor información.</p> |  <p>MEDICINA NUCLEAR
Especialidad de diagnóstico por imágenes que emplea pequeñas dosis de fármacos marcados con isótopos radiactivos para estudiar órganos bajo Cámara Gamma.</p> |
|  <p>ECOGRAFÍA
La Ecografía utiliza el ultrasonido para generar imágenes bidimensionales o tridimensionales de los órganos del cuerpo.</p> |  <p>MAMOGRAFÍA
La mamografía digital es una técnica de diagnóstico que toma imágenes de las estructuras mamarias por medio de rayos X.</p> |  <p>PUNCIÓN ESTEREOTÁXICA
Es un procedimiento complejo que se indica preferentemente para el diagnóstico histológico de microcalcificaciones.</p> |
|  <p>RADIOLOGÍA
Metodología de diagnóstico que utiliza rayos X como medio para obtener imágenes de las estructuras internas del cuerpo, especialmente en imágenes óseas.</p> |  <p>DENSITOMETRÍA ÓSEA
La Densitometría Ósea (DEXA) se ha convertido en un examen fundamental para evaluar la cantidad de calcio y minerales de una región ósea mediante rayos X.</p> |  <p>CARDIOVASCULAR
El objetivo principal del diagnóstico por imágenes del corazón consiste en hacer un diagnóstico de las funciones cardíacas.</p> |



TURNOS  341 530 0270

HORARIO DE ATENCIÓN Lunes a viernes 8 a 20 hs | Sábados 8 a 12 hs



@CGR.imagenesmedicas

Tucumán 1840
CP 2000 Rosario
Santa Fe Argentina
clinica@camaragamma.com.ar
camaragamma.com.ar



CGR Imágenes Médicas
Cámara Gamma Rosario



PHILIPS
ACHIEVA 3T



SEGUIMOS CRECIENDO

En **Grupo Oroño** acompañamos al crecimiento de nuestra comunidad, ampliando en forma constante nuestra infraestructura de servicios y sumando año tras año, nuevas especialidades médicas y nuevos espacios de atención. Al igual que vos, vivimos creciendo y evolucionando. **Para que vos y tu familia vivan una vida más sana y más plena.**



GO Centro Médico E | Córdoba 2249, Rosario



GO Centro Médico | Alto Rosario Shopping

📍 Bv. Oroño 797, 2000, Rosario
☎ (0341) 5232200
🌐 www.grupoorono.com.ar


GRUPO OROÑO
Prestadores de Salud