



Revista Médica de Rosario

PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL DEL CÍRCULO MÉDICO Y SUS SOCIEDADES FILIALES

VOLUMEN 88, Nº 2

MAYO - AGOSTO 2022

ÍNDICE / CONTENTS

EDITORIAL / EDITORIAL

El tratamiento de la osteoporosis 58

The treatment of osteoporosis

ARIEL SÁNCHEZ

TRABAJOS ORIGINALES / ORIGINAL ARTICLES

Prevalencia de hipovitaminosis D en niños y adolescentes:
¿existe vínculo con insulinorresistencia y con sobrepeso? 60

*Prevalence of vitamin D deficiency in children and teenagers.
Is there a relation with insulin resistance and overweight?*

JAVIER CHIARPENELLO, VIRGINIA GOROSITO, ANA LAURA BAELLA,
MARÍA FLORENCIA CORBACHO RÉ, BRENDA FANELLI, AGUSTÍN FRESCO

REVISIÓN / REVIEW

COVID19 no es una infección respiratoria más... 67

COVID19 is not just another respiratory infection...

OSVALDO F. TEGLIA

Viruela del mono. Actualización breve 72

Monkeypox. A brief update

OSVALDO TEGLIA, RODOLFO NOTARIO, NOEMÍ BORDA

CASUÍSTICA / CASE REPORTS

Disfunción tiroidea asociada a inmunoterapia 80

Immunotherapy-linked thyroid dysfunction

MARÍA ELISA SÁEZ, ESTEFANÍA PUSTILNIK, DIEGO SCHWARZSTEIN,
LUCIANA PALADINI, GISELA BELTRAMINO, DIEGO COLABIANCHI,
LAURA MANCINELLI, RODOLFO FELDMAN, LUIS AGUSTÍN RAMÍREZ STIEBEN

* (el índice continúa en página 56 y 57)

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.

HOY MÁS QUE NUNCA **SABÉS DÓNDE IR.**



**Queremos
cuidarte y que
te cuides**

Con los más altos estándares de seguridad para que puedas continuar atendiendo tu salud: Guardia las 24hs, todas las especialidades, estudios diagnósticos y cirugías de alta complejidad.

grupogamma.com



GRUPO GAMMA
RED INTEGRADA DE SALUD



HOSPITAL PRIVADO DE ROSARIO



Revista Médica de Rosario

PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL DEL CÍRCULO MÉDICO Y SUS SOCIEDADES FILIALES

VOLUMEN 88, Nº 2

MAYO - AGOSTO 2022

COMITÉ EDITORIAL

Director:

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

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. Cirunscripción

Dr. ALEJANDRO GARCÍA
Fellow del American College of Physicians (FACP)
Miembro de Honor Extranjero de la Sociedad de Medicina Interna del Uruguay

Dr. EZEQUIEL M. PALMISANO
Médico especialista en Cirugía General
Co-Director Licenciatura en Instrumentación Quirúrgica, IUNIR

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. 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 2022-2023



Presidente

Dra. MARÍA MALÉN PIJOÁN

Vicepresidente

Dr. GERMÁN GIACOSA

Secretario General

Dr. ROBERTO L. PARODI

Tesorero

Dr. PABLO G. WEISS

Secretaria de Actas

Dra. Ma. de los ÁNGELES GINI

Pro Secretario

Dr. MARCELO MONTRASI

Pro Tesorera

Dra. GRISELDA ALFONSO

Vocales Titulares

Dr. CLAUDIO BONINI
Dr. SERGIO GORODISCHER
Dra. CHRISTIÁN LUPO
Dr. NICHOLAS RENÉ
Dr. OSVALDO TEGLIA

Vocales Suplentes

Dr. SEBASTIÁN ANSALDI
Dr. MARCELO FAY
Dr. JORGE KILSTEIN
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	Dra. Laura Sanziani
Asociación de Cirugía	Dr. Lelio Ciciliani
Asociación de Cirugía Plástica	Dr. Carlos Arce
Sociedad de Colonoproctología	Dr. Germán Fernández
Asociación de Diag. x Imágenes	Dr. David Polillo
Sociedad de Endocrinología	Dra. Gabriela Picotto
Sociedad de Flebología	Dr. Guillermo Diez
Sociedad de Gastroenterología	Dra. Vanesa Pigatto
Asociación de Hematología	Dr. Luis Cinara
Sociedad de Hipertensión Arterial	Dra. Albertina Ghelfi
Sociedad de Infectología	Dra. María Fernanda Ferrer
Asociación de Mastología	Dr. Lisandro Benitez Gil
Asoc. Rosarina de Med. del Deporte y el Ejercicio	Dr. Marcelo Montrasi
Sociedad de Med. Física y Rehab.	Dr. Mauro Nicolás Guzzardo
Asociación de Medicina Interna	Dra. Mariana Lagrutta
Sociedad de Medicina Legal de Rosario	Dr. Felipe Abud
Asociación de Med. Transfusional	Dra. Alejandra Matteaccio
Asociación de Nefrología	Dr. Juan Oddino
Sociedad de Neumonología	Dra. Gabriela Rodríguez Pereya
Sociedad de Neurología y Neurocirugía	Dra. Carolina Mainella
Asociación de Obst. y Ginecología	Dr. Roberto Navarini
Sociedad de Oftalmología	Dr. Maximiliano Gordon
Sociedad de Oncología	Dr. Cristian Micheri
Asoc. Rosarina Ortop. y Traumatología	Dr. Hernán Slullitel
Sociedad de O.R.L.	Dr. Alejo Linares Casas
Asociación de Patología y Citopatología	Dra. Graciela Rodríguez
Asociación de Psiquiatría	Dr. Hernán Klijnjan
Asociación de Reumatología	Dr. Juan Soldano
Asociación de Terapia Intensiva	Dra. Andrea Becherucci
Sociedad de Urología	Dr. Fernando Yaber
Asociación de Ultrasonografía	Dr. Leonardo Vera
Asociación Rosarina de Endoscopia Digestiva	Dr. Pablo Alasino
Asociación de Historia de la Medicina	Dr. Héctor Berra



Revista Médica de Rosario

PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL DEL CÍRCULO MÉDICO Y SUS SOCIEDADES FILIALES

VOLUMEN 88, Nº 2

MAYO - AGOSTO 2022

ÍNDICE / CONTENTS

EDITORIAL / EDITORIAL

- El tratamiento de la osteoporosis** 58
The treatment of osteoporosis
 ARIEL SÁNCHEZ

TRABAJOS ORIGINALES / ORIGINAL ARTICLES

- Prevalencia de hipovitaminosis D en niños y adolescentes:
 ¿existe vínculo con insulinorresistencia y con sobrepeso?** 60
***Prevalence of vitamin D deficiency in children and teenagers.
 Is there a relation with insulin resistance and overweight?***
 JAVIER CHIARPENELLO, VIRGINIA GOROSITO, ANA LAURA BAELLA,
 MARÍA FLORENCIA CORBACHO RÉ, BRENDA FANELLI, AGUSTÍN FRESCO

REVISIÓN / REVIEW

- COVID19 no es una infección respiratoria más...** 67
COVID19 is not just another respiratory infection...
 OSVALDO F. TEGLIA
- Viruela del mono. Actualización breve** 72
Monkeypox. A brief update
 OSVALDO TEGLIA, RODOLFO NOTARIO, NOEMÍ BORDA

CASUÍSTICA / CASE REPORTS

- Disfunción tiroidea asociada a inmunoterapia** 80
Immunotherapy-linked thyroid dysfunction
 MARÍA ELISA SÁEZ, ESTEFANÍA PUSTILNIK, DIEGO SCHWARZSTEIN,
 LUCIANA PALADINI, GISELA BELTRAMINO, DIEGO COLABIANCHI,
 LAURA MANCINELLI, RODOLFO FELDMAN, LUIS AGUSTÍN RAMÍREZ STIEBEN

MISCELÁNEA / MISCELLANY

- Médicos famosos en la Medicina y en la literatura.
Registro histórico y análisis sobre su deceso** 87
*Famous physicians in Medicine and Literature.
Historical registry and analysis of their deaths*
ALBERTO ENRIQUE D'OTTAVIO

FANTASÍAS CON EL CELLO / FANTASIES WITH THE CELLO

- No todo tiempo pasado fue mejor** 92
The past was not always better
OSCAR BOTTASSO

CURIOSIDADES EN MEDICINA / MEDICAL CURIOSITIES

- El complejo camino hacia una simple solución** 98
The past was not always better
DIEGO BÉRTOLA

LA FOTO HISTÓRICA / HISTORICAL PICTURE

- Sanatorio Cuffia** 100
Cuffia Sanatorium
HÉCTOR H. BERRA

CARTA de LECTORES / LETTER TO THE EDITOR 101

- RESÚMENES DE PUBLICACIONES / ABSTRACTS** 105
*Complex perinatal syndromes affecting early human growth and development:
issues to consider to understand their aetiology and postnatal effects.*
R. FRENQUELLI ET AL.



EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

La osteoporosis ha sido llamada “la epidemia silenciosa”. Y ello porque no se manifiesta con dolor u otro problema clínico, excepto cuando ocurren fracturas, la consecuencia más temida de esta enfermedad. Hoy en día es frecuente su diagnóstico mediante densitometría ósea.

En sus dos formas más reconocidas (la postmenopáusica y la senil) puede ser tratada eficazmente con varios medicamentos.

En los años que siguen a la menopausia, la terapia de reemplazo hormonal es útil para prevenir la pérdida de masa ósea y también las fracturas. Esto resultó tan evidente que llevó a algunos entusiastas a proponer tratamientos largos. Hubo incluso un autor inglés que publicó un libro alentando el uso de estrógenos en la postmenopausia “para siempre”. La realidad llamó a la puerta, y la aparición de complicaciones como el cáncer de mama y de endometrio hizo que hoy en día se acepten terapias estrogénicas no superiores a los 5 años, y con controles ginecológicos periódicos.^{1,2}

La calcitonina, producida por las células parafoliculares de la tiroides, fue otro medicamento de las épocas iniciales. Se aplicaba diariamente por vía subcutánea pero eran frecuentes efectos colaterales como dolor en el sitio de inyección, palpitaciones y rubor facial. Esto llevó al uso de la vía nasal, que la hizo más tolerable. El efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO) era débil, y se consideró insuficiente su eficacia antifractura (alrededor del 30% a nivel vertebral, e inferior en los huesos largos), por lo que no figura actualmente en el armamentario terapéutico.³

Los bifosfonatos hicieron su aparición hace años, y siguen en primera línea de tratamiento antiosteoporótico. El alendronato es el más utilizado a nivel mundial. Al inicio se daban por boca diariamente; luego la aparición de comprimidos de mayor concentración hizo posible la administración semanal o mensual y mejoró

la adherencia. En nuestro país se utilizan sobre todo el risedronato y el ibandronato a la dosis de 150 mg/mes. Para los pacientes con intolerancia digestiva, se pueden indicar estas drogas por vía venosa (son muy irritantes para los tejidos, por lo que no se usan en inyección subcutánea ni intramuscular). En nuestro país hay ibandronato de 3 mg para inyección e.v. trimestral, pamidronato de 60 ó 90 mg para uso en solución que se administra por goteo e.v. en 15-30 minutos y se repite cada 3-4 meses, y zoledronato para infusión e.v. lenta (100 ml de solución en 15 minutos). Este último, por su mayor duración de acción, permite la administración anual. El uso prolongado de estas drogas está actualmente contraindicado por la posibilidad de causar complicaciones como las fracturas atípicas⁴ o la osteonecrosis de maxilar.⁵ La recomendación para los bifosfonatos orales es no exceder 4-5 años de administración. El zoledronato se indica por 3 años, con “vacación medicamentosa” después, según las evaluaciones clínicas, bioquímicas y densitométricas ulteriores.⁶

SERMS. La sigla significa “moduladores selectivos del receptor de estrógenos”. Se trata de moléculas de síntesis capaces de unirse selectivamente al receptor de estrógenos en algunos tejidos, pero no en todos. Así estimulan al receptor presente en los huesos, pero no a los receptores de la mama o el útero. En nuestro país se usó extensamente el raloxifeno⁷ (actualmente en falta) y en el exterior están el basedoxifeno, el losofoxifeno y el ospemifeno.

El denosumab (Dmab) es un anticuerpo monoclonal dirigido hacia los osteoclastos, cuya acción resortiva inhibe. El costoso, pero fácil de aplicar (una inyección subcutánea cada 6 meses) y tiene escasos efectos colaterales. No se acumula en ningún tejido, y su administración puede ser prolongada. Curiosamente, induce aumentos en la DMO de poca magnitud pero acumulativos y sostenidos en el tiempo. También por lo

expuesto, al cesar su administración por más de un año, la DMO cae y en personas con antecedentes de fracturas pueden darse nuevas.⁸

Estroncio. Este elemento resulta anabólico para el hueso. Fue instalado en el mercado mundial como ranelato de estroncio; la patente era del laboratorio francés Servier. Fue muy usado en Europa, pero la agencia encargada de la seguridad medicamentosa hizo poner un inserto en el prospecto diciendo que se había visto asociado con muertes cardiovasculares en pacientes añosos (una población donde coinciden la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular). Eso hizo caer bruscamente las ventas, y el laboratorio decidió discontinuar el producto (llevaba el nombre de fantasía “Protos”, o “Protelos” en algunos países). Acá es posible indicarlo como una sal simple (cloruro o carbonato). Tiene buena tolerancia gástrica, la toma debe ser diaria, y la tasa de efectividad es del 80%.⁹

Otros agentes anabólicos óseos son la teriparatida (TPTD), la abaloparatida y el romozosumab. La primera es un fragmento amino terminal de la hormona

paratiroidea (primeros 34 aminoácidos). Es costosa y requiere una aplicación s.c. diaria. Como resulta muy efectiva, los tratamientos se restringen a 1 ó 2 años. La abaloparatida es un péptido relacionado con la PTH, pero no ha sido introducido en la Argentina. El romozosumab es también inyectable, con frecuencia mensual y durante 12 meses. Las ganancias obtenidas con los agentes anabólicos deben sostenerse después con antirresorptivos, en esquemas secuenciales (TPTD inicial seguida por bifosfonatos o por Dmab, por ejemplo). El uso de bifosfonatos antes de emplear agentes anabólicos como el estroncio puede atemperar el efecto de los mismos.¹⁰

Algunos estudios extensos aseguran que la tasa de fracturas en población añosa tratada cae un 80% con relación a la población no tratada. Esto permite considerar razonable el cociente costo/beneficio.¹¹

ARIEL SÁNCHEZ

Centro de Endocrinología, Rosario

Miembro Honorario de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

Referencias

1. Rozenberg S, Al-Daghri N, Aubertin-Leheudre M et al. *Is there a role for menopausal hormone therapy in the management of postmenopausal osteoporosis?* Osteoporos Int 31: 2271-86, 2020.
2. Anagnostis P, Bosdou JK, Vaitis K, Goulis DG, Lambri-noudaki I. *Estrogen and bones after menopause: a reappraisal of data and future perspectives.* Hormones (Athens) 20: 13-21, 2021.
3. Muñoz-Torres M, Guillermo Alonso G, Mezquita Raya P. *Calcitonin therapy in osteoporosis.* Treat Endocrinol 3: 117-32, 2004.
4. Sánchez A. *¿Qué son las fracturas atípicas de fémur?* Actualiz Osteología 8: 145-9, 2012.
5. Sánchez A, Blanco R. *Osteonecrosis of the jaw (ONJ) and atypical femoral fracture (AFF) in an osteoporotic patient chronically treated with bisphosphonates.* Osteoporos Int 28: 1145-7, 2017.
6. Sánchez A. *Bifosfonatos: ¿por cuánto tiempo?* Actualiz Osteología 2: 86-8, 2006.
7. Goldstein SR, Duvernoy CS, Calaf J, et al. *Raloxifene use in clinical practice: efficacy and safety.* Menopause 16: 413-21, 2009.
8. Deeks ED. *Denosumab: a review in postmenopausal osteoporosis.* Drugs Aging 35: 163-73, 2018.
9. Sánchez A. *El estroncio en el tratamiento de la osteoporosis* (Editorial). Actualiz Osteol 12: 7-10, 2016.
10. Brun LR, Galich AM, Vega E, et al. *Strontium ranelate effect on bone mineral density is modified by previous bisphosphonate treatment.* SpringerPlus 3: 676, 2014.
11. Zullo AR, Lee Y, Lary C, et al. *Comparative effectiveness of denosumab, teriparatide, and zoledronic acid among frail older adults: a retrospective cohort study.* Osteoporos Int 33: 565-73, 2021.

PREVALENCIA DE HIPOVITAMINOSIS D EN NIÑOS Y ADOLESCENTES: ¿EXISTE VÍNCULO CON INSULINORRESISTENCIA Y CON SOBREPESO?

JAVIER CHIARPENELLO ^(1, 2), VIRGINIA GOROSITO ⁽³⁾, ANA LAURA BAELLA ⁽⁴⁾, MARÍA FLORENCIA CORBACHO RÉ ⁽³⁾, BRENDA FANELLI ⁽³⁾, AGUSTÍN FRESCO ⁽³⁾.

1) Jefe del Servicio de Endocrinología. Hospital Provincial del Centenario de Rosario (Santa Fe, Argentina); 2) Centro de Endocrinología de Rosario, Argentina; 3) Concurrente del Servicio de Endocrinología, Hospital Provincial del Centenario; 4) Servicio de Endocrinología del Hospital Provincial del Centenario.

Resumen

Introducción y objetivo: Estudios recientes muestran una elevada frecuencia de hipovitaminosis D (HD) en la población mundial. Ésta ha sido relacionada con manifestaciones extraesqueléticas, como la insulinorresistencia (IR). El objetivo de este trabajo es estimar la prevalencia de insuficiencia-deficiencia de vitamina D (VD) sérica en niños-adolescentes y precisar asociación con IR y con sobrepeso.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo transversal, donde se recogieron datos de 74 pacientes atendidos en consulta externa de Endocrinología Pediátrica en el Hospital Provincial del Centenario (HPC) entre los meses de julio 2018 y junio 2019.

Resultados: El valor promedio de VD fue 21,40 ng/ml y la mediana 20,2 ng/ml. El 85,1% de los pacientes presentó HD, a su vez el 46% se hallaba en rango de deficiencia, independientemente del género y grupo etario. Según las estaciones del año, se observó que la mayor prevalencia de HD se presenta en invierno y la menor en verano. Se evidenció una relación inversa entre VD y PTH (OR=0,02). El 97% de quienes tienen sobrepeso y el 88% de los que muestran hiperinsulinemia presentan niveles séricos menores a 30 ng/ml de VD (p= 0,007).

Conclusiones: La prevalencia de HD en niños y adolescentes es elevada, especialmente en los meses de invierno, en aquellos con sobrepeso y con hiperinsulinemia. Resulta imprescindible hacer promoción de la salud insistiendo en la adecuada ingesta de alimentos ricos en vitamina D, exposición solar efectiva y suplementación farmacológica en los grupos de riesgo.

Palabras clave: Hipovitaminosis D. Insulinorresistencia. Pediatría. Adolescencia. Vitamina D

PREVALENCE OF VITAMIN D DEFICIENCY IN CHILDREN AND TEENAGERS. IS THERE A RELATION WITH INSULIN RESISTANCE AND OVERWEIGHT?

Abstract

Introduction and objectives: Recent studies show a higher frequency in hypovitaminosis D (HD) in the worldwide population. It has been related with several clinical manifestations beside the musculoskeletal system, like insulin resistance (IR). The goal of this study is to estimate the prevalence of insufficiency-deficiency of Vitamin D in infants-adolescents based on serum levels, and determine an association with IR and overweight.

Materials and methods: Transversal, descriptive study, with data obtained from 74 patients seen in the Pediatric Endocrinology Area at the Hospital Provincial del Centenario (HPC), Rosario city, Argentina, between July 2018 and June 2019.

Results: The mean value for serum VD was 21.40 ng/ml and the median 20.2 ng/ml. Eight five percent (85.1%) of patients showed HD but, at the same time, 46% of them were in the range of deficiency regardless of gender and age. According to the seasons of the year, the higher prevalence of HD happened during Winter, while the lower prevalence was in Summer. In addition, this study proved an inverse relationship between VD and PTH values (OR=0.02). Ninety seven percent (97%) of the patients were overweight, and 88% of those who had hyperinsulinemia showed VD levels lower than 30 ng/ml (p=0.007).

Conclusions: HD prevalence in infants and adolescents is elevated, specifically during the Winter, in those who are overweight and with high levels of insulin. It is imperative to work on promoting healthier food intake rich in Vitamin D combined with effective solar exposure and supplements in the risk groups.

Key words: Hypovitaminosis D. Insulin resistance. Pediatrics. Adolescence. Vitamin D.

Introducción

La vitamina D pertenece a la familia de las vitaminas liposolubles. Existen dos formas moleculares: vitamina D₂ (ergocalciferol) en plantas y suplementos de fortificación, y la sintetizada por el hombre y animales, vitamina D₃ (colecalciferol) que proviene principalmente de la bioconversión de un precursor que se genera en la piel por la radiación UVB. Ambas formas se hidroxilan a nivel hepático para obtener 25-hidroxivitamina D₃ (25-OHD) y luego en riñón sufren una segunda hidroxilación a 1,25-dihidroxivitamina D o calcitriol, la forma biológicamente activa.¹

La acción principal de la 25-OHD tiene relación con el metabolismo óseo, promoviendo la mineralización del hueso a través de la absorción de calcio y fósforo a nivel intestinal y renal, para sostener la calcemia y niveles de parathormona (PTH) adecuados. En niños, su déficit afecta el cartílago de crecimiento y genera entre otros signos típicos, raquitismo.¹

The Endocrine Society plantea tres categorías según los niveles de 25-OHD en suero: **suficiencia** si los niveles son \geq a 30 ng/ml, **insuficiencia** si los valores se encuentran entre 20 y 29 ng/ml, y **deficiencia** si los niveles son inferiores a 20 ng/ml (a su vez, se cataloga como déficit severo si el nivel es inferior a 10 ng/ml).²

El descubrimiento de receptores de vitamina D y de la expresión de hidroxilasas ha puesto de manifiesto la importancia de sus acciones extraesqueléticas. Estudios recientes indican que desempeña un papel impor-

tante en la síntesis y secreción de insulina por la célula B pancreática, estimula la lipogénesis y disminuye la lipólisis.^{3,4}

Por su parte, la insulinoresistencia se caracteriza por una respuesta defectuosa o anormal a la acción de la insulina (endógena y exógena) en los diversos tejidos periféricos, por lo que a pesar de niveles fisiológicos o suprafiológicos, los procesos habitualmente regulados por ella no pueden llevarse a cabo. La insulina es la principal reguladora de los mecanismos de homeostasis de la glucosa y los lípidos, siendo una hormona anabólica.⁵

Es importante señalar que de los métodos basados en la cuantificación de glicemia y de insulina, el HOMA (*homeostatic model assessment*) es el que mejor ha pasado los controles de fiabilidad. Pero dada su alta variabilidad en niños y adolescentes, sobre todo, en algunos estados fisiológicos como la pubertad en que se encuentra muy elevado, no se recomienda su uso. La insulinemia en ayunas ha sido también utilizada como criterio de IR, ya que a mayor insulinemia mayor IR. No obstante, Goran y Gower establecieron después de determinaciones de insulinemia en la pubertad algunos puntos de corte para la misma; así determinaron para el estadio prepuberal valores de hiperinsulinemia ≥ 15 μ U/mL, para la pubertad media (estadio de Tanner de 2 a 4) valores ≥ 30 μ U/mL y en el pospuberal valores ≥ 20 μ U/mL.⁶

La HD se ha asociado con la patogénesis de la resistencia a la insulina y se ha considerado un factor de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2.

En este sentido, los datos publicados en la población infantil son discordantes. Así, algunos trabajos no encuentran relación entre HD e IR, mientras que otros evidenciaron en niños con bajos valores de vitamina D, mayor riesgo de hiperglicemia en ayunas y síndrome metabólico, independientemente del grado de adiposidad.^{2,3}

Objetivos

Estimar la prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D sérica en niños-adolescentes atendidos en consulta externa de Endocrinología Pediátrica en el Hospital Provincial del Centenario, entre julio 2018 y junio 2019.

Evaluar si existe vínculo entre aquellos pacientes con HD y sobrepeso.

Precisar si presentan asociación con IR, dada la gran discordancia en resultados estudios existentes.

Materiales y métodos

El presente es un estudio de tipo descriptivo, de corte transversal, que cuenta con la recolección de datos de 74 pacientes de 2 a 18 años de edad, atendidos en consulta externa de Endocrinología Pediátrica del HPC, de la ciudad de Rosario (provincia de Santa Fe) entre los meses de julio 2018 y junio 2019.

Se realizó anamnesis, examen físico completo y analítica con inclusión de datos como edad, sexo, mes de realización de extracción sanguínea, 25-OHD (análisis inmunoquimioluminiscente, resultados en ng/ml), PTH (ensayo inmunométrico de segunda generación en pg/ml), calcemia total y fosfatemia (método colorimétrico en mg/dl), calcio iónico (electrodo selectivo de iones en mEq/L), glicemia (método colorimétrico en mg/dl), cálculo de calcio corregido por albúmina (mg/dl), FAL (test colorimétrico en U/L) e insulinemia (electroquimioluminiscencia en uU/ml).

Se realizó un Test Chi Cuadrado para variables categóricas, para estudiar inferencialmente si hay o no relación entre las distintas variables con el nivel de vitamina D. Se trabajó con un nivel de significancia de $\alpha = 0,05$.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes mayores de 18 años, portadores de patologías crónicas hepáticas, renales, respiratorias y óseas; diabéticos insulinizados; pacientes medicados con metformina y pacientes en tratamiento con vitamina D.

Criterios diagnósticos

Status de 25-OHD: ≥ 30 ng/ml **suficiencia**, entre 20 y 29 ng/ml **insuficiencia**, < 20 ng/ml **deficiencia**, < 10 ng/ml **deficiencia severa**.

Hiperinsulinemia: prepuberal ≥ 15 μ U/mL, pubertad media ≥ 30 μ U/mL y pospuberal ≥ 20 μ U/mL

Sobrepeso: en niños y adolescentes, corresponde a un índice de masa corporal (IMC) superior al percentil 85 y menor al percentil 95.

Resultados

En promedio se obtuvo un valor de vitamina D de 21,40 ng/ml, mientras que la mediana resultó ser 20,2 ng/ml, con una edad promedio de pacientes de 10,33 años. En la Figura 1 se observa que la mayoría de los niños-adolescentes (85%) presenta niveles de vitamina D₃ < 30 ng/ml.

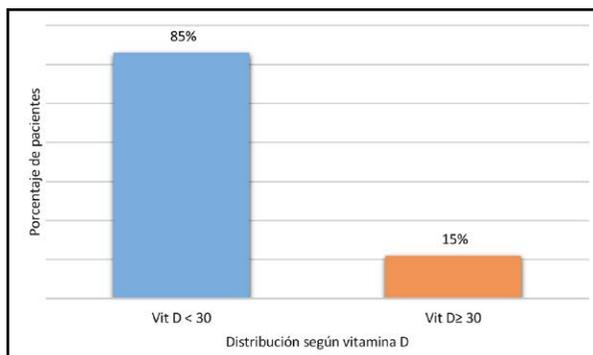


Figura 1. Prevalencia de Vitamina D₃ (en ng/ml) en niños- adolescentes.

Categorizando los valores de la misma en rangos de menor tamaño, independientemente del uso diagnóstico, se utilizaron los siguientes subgrupos de niveles de vitamina D₃:

- o < 10 ng/ml
- o Entre 10 y 19,9 ng/ml
- o Entre 20 y 29,9 ng/ml
- o ≥ 30 ng/ml

A partir de allí, se aprecia que casi la mitad de los pacientes se ubica entre el rango de 10 a 19,9 ng/ml. (Ver Tabla I)

Tabla I. Prevalencia de HD en niños- adolescentes, según grupo etario, expresada en ng/ml.

Menor a 10	Entre 10 y 19,9	Entre 20 y 29,9	30 y más
0,04	0,42	0,39	0,15

Se presenta a continuación la asociación entre variables y los resultados obtenidos a partir de ello.

Vitamina D y Edad

A simple vista, se aprecia en la Figura 2 que independientemente del rango etario, un alto número de los pacientes estudiados presentaron HD, siendo ésta más notoria en los subgrupos entre 5 y 9 años y entre 10 y 14 años.

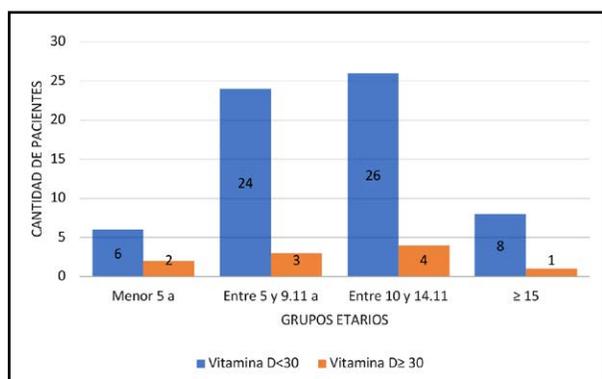


Figura 2. Distribución de pacientes según rango etario y niveles de vitamina D en ng/ml.

Vitamina D y Estación del año

Cuando analizamos los niveles de vitamina D según los meses del año, se evidencia que para todas las estaciones del año, la frecuencia de niños-adolescentes con HD es mayor que la de aquellos con niveles normales de vitamina D3 ($p = 0,041$). A su vez, se detectó que la mayor cantidad de ellos se encuentra en la época de invierno, en la cual predominó la deficiencia por sobre la insuficiencia. (Ver Figuras 3a, 3b y 3c)

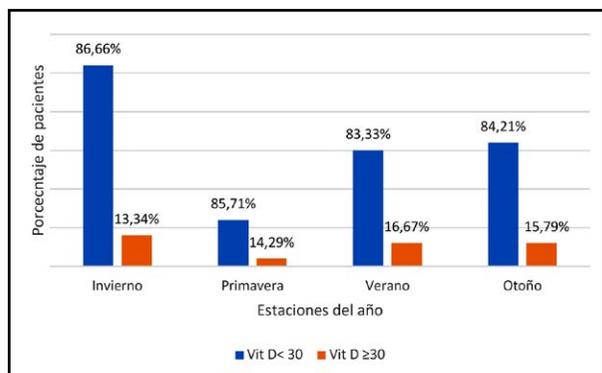


Figura 3a. Distribución de pacientes según la estación del año y niveles de vitamina D (ng/ml).

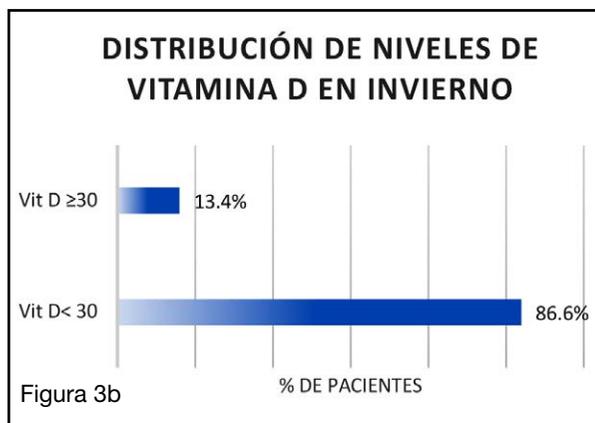


Figura 3b

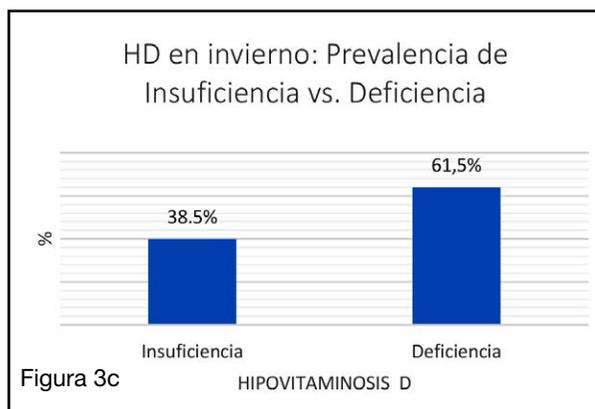


Figura 3c

Figura 3b y 3c. Distribución de pacientes según niveles de vitamina D (ng/ml) en invierno y prevalencia de insuficiencia vs. deficiencia de vitamina D en ellos. Ambos expresados en porcentaje.

Vitamina D y PTH

Los pacientes que presentaron valores de vitamina D menor a 30 ng/ml, mostraron mayores niveles de PTH, observándose que el 100% (30 pacientes) de aquellos con PTH mayor a su rango de normalidad, presentaban HD, concluyendo que ambas variables se asocian inversamente ($p = 0,007$).

Según el cociente de riesgos (OR) estimado (0,02), la chance de presentar HD para aquellos niños con PTH >55 pg/ml es un 98% mayor que para los que tienen un valor normal a bajo.

Vitamina D y Calcio

Se observa que, sin importar los niveles de calcio iónico, la mayor cantidad de niños-adolescentes tiene HD, por lo que se concluye que son variables independientes ($p = 0,645$).

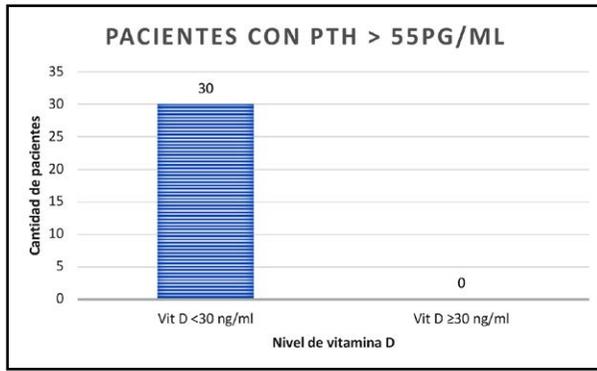


Figura 4. Niveles de vitamina D (en ng/ml) en niños-adolescentes con PTH elevada (valores expresados en pg/ml).

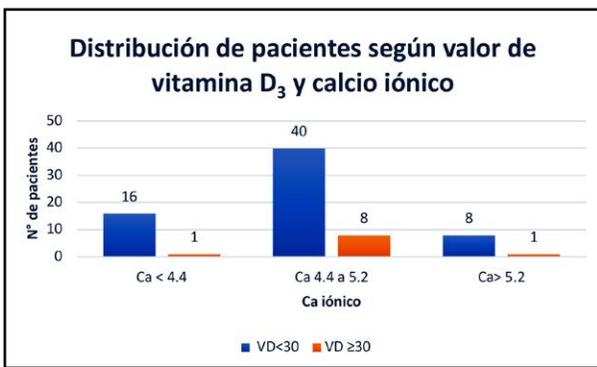


Figura 5. Relación de pacientes según niveles de calcio iónico (en mEq/l) y vitamina D (en ng/ml).

Vitamina D y Sobrepeso

El 50% de los pacientes estudiados mostró sobrepeso. De ellos, se observó que el 97% presentó HD. Con un OR= 11,57, se estima que la chance de presentar niveles menores a 30 ng/ml de vitamina D para pacientes con sobrepeso es casi 12 veces mayor que para quienes no lo padecen (p= 0,007).

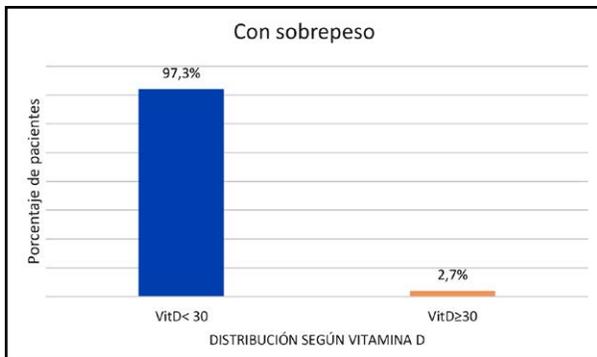


Figura 6. Prevalencia de Vitamina D (en ng/ml) en niños-adolescentes en el grupo de pacientes con sobrepeso.

Vitamina D e Insulinemia

Se analizaron los pacientes según el nivel de insulinemia (valor de referencia para hiperinsulinemia: prepuberal ≥15 μU/mL, pubertad media ≥30 μU/mL y pospuberal ≥20 μU/mL) y se encontró que en el subgrupo de hiperinsulinemia, casi el 88% de ellos presentaron HD (mostrado en la figura 7).

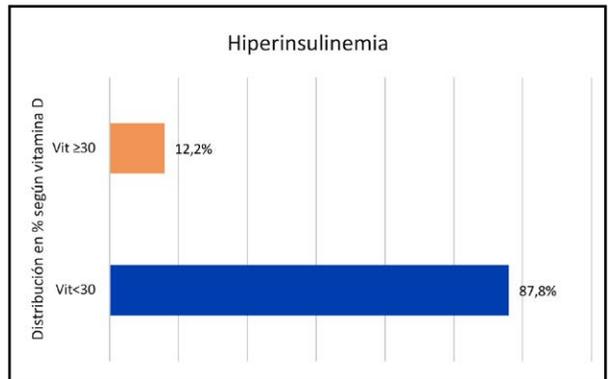


Figura 7. Porcentaje de pacientes con hiperinsulinemia que presentaron HD (en ng/ml).

Discusión

Se estima que alrededor de mil millones de personas en el mundo sufren deficiencia o insuficiencia de vitamina D.⁷

En nuestro país, como en el resto del mundo, la hipovitaminosis D es un problema de relevancia. Las poblaciones más vulnerables son los recién nacidos, los niños que viven en altas latitudes y los ancianos institucionalizados.⁸

Recientemente se ha demostrado una prevalencia de insuficiencia de vitamina D en el 42% de los adolescentes y se ha descrito una variación estacional en los niveles de la misma, que en algunos estudios es especialmente llamativo en sujetos jóvenes.⁹

En el presente estudio se observó que el 85,1% de los niños-adolescentes presenta un nivel de vitamina D₃ inferior al valor deseable, a su vez el 46% se encuentra en rango de deficiencia, independientemente del género y grupo etario en el que se ubiquen.

Desde hace tiempo es bien conocido que la principal fuente de vitamina D es la exposición a rayos solares ultravioleta de onda corta (290-315 nm), que a su vez están influidos por la latitud, la estación del año y la hora del día. Además, la vitamina D compuesta

a partir del sol suele permanecer en sangre al menos dos veces más tiempo que la obtenida de los alimentos. Los reportes indican que los niveles más altos de vitamina D se presentan en verano.³

Así pues, en este caso se evidencia que para todas las estaciones del año, la frecuencia de niños-adolescentes con hipovitaminosis D es mayor que la de niños con niveles normales de vitamina D₃; y a su vez, los resultados concuerdan con lo previamente reportado, siendo que la mayor cantidad de ellos se observó en el invierno, con predominio de deficiencia por sobre insuficiencia.

Las concentraciones de PTH y de vitamina D₃ se relacionan de forma inversa, de tal manera que el déficit de vitamina D puede causar hiperparatiroidismo secundario.⁷ Por nuestra parte, hemos encontrado que el 100% de aquellos pacientes con niveles de PTH mayores a su rango de normalidad presentaban HD, confirmando los datos reportados.

Estudios recientes han reportado altos porcentajes de déficit de vitamina D entre niños obesos. Se han descrito diferentes hipótesis que intentan explicar el mayor déficit de vitamina D observado en esta población. Por un lado, los actuales estilos de vida, que conllevan una importante limitación de la actividad física al aire libre, lo que implica una menor exposición solar. Por otra parte, el incremento en la ingesta de alimentos con alto contenido calórico y bajo en minerales y vitaminas. Finalmente, la biodisponibilidad de la vitamina D en sujetos obesos es menor que en no obesos por su depósito en tejido graso.³

En el presente trabajo se vio que 97% de los pacientes con sobrepeso presentaron niveles menores a 30 ng/ml de vitamina D, con un riesgo 12 veces mayor de presentarlos que para quienes no padecen sobrepeso.

Entre las acciones no genómicas, se destaca que la vitamina D ejerce un efecto directo en la secreción de insulina por la célula B pancreática y ha sido relacionada con la patogénesis de la resistencia a la insulina, ya que puede influir en la acción de ésta al estimular la expresión de su receptor y mejorar la respuesta del transportador de glucosa a la insulina. Además, las concentraciones elevadas de PTH pueden inhibir la síntesis y la secreción de insulina por las células B pancreáticas y disminuir su sensibilidad.^{9, 10}

Así, los resultados de este trabajo concuerdan con lo antedicho al demostrar que casi 88% de los niños-adolescentes con hiperinsulinemia se hallan en condiciones de hipovitaminosis D.

Nuestro trabajo presenta una serie de limitaciones como la naturaleza transversal del mismo, la ausencia de una encuesta nutricional, así como la carencia de estudio de composición corporal. No obstante, creemos que este estudio es una aproximación inicial al conocimiento de los niveles de vitamina D entre niños y adolescentes con sobrepeso y niveles elevados de insulina.

Finalmente, podemos concluir afirmando que existe una elevada prevalencia de HD en la población de niños-adolescentes, mayormente vinculada con aquellos que presentan sobrepeso y aquellos con hiperinsulinemia; y que dadas las importantes repercusiones que puede tener esta carencia en la salud futura de dicha población, podría ser recomendable consumir alimentos enriquecidos con vitamina D o suplementos farmacológicos, para poder alcanzar concentraciones de la misma suficientes durante el invierno principalmente, dado que es la estación con mayor carencia de vitamina D.

Bibliografía

1. Barberan M, Aguilera G, Brunet L, Maldonado F. *Déficit de vitamina D. Revisión epidemiológica actual*. Rev Hosp Clin Univ Chile 25: 127-34, 2014.
2. Gutiérrez Medina S. *Estudio de la prevalencia de déficit de vitamina D entre niños y adolescentes obesos y análisis de la relación entre los niveles de vitamina D y parámetros del metabolismo hidrogenocarbonado*. Tesis doctoral. Univ Aut Madrid, Fac Med. 1: 97-116, 2014.
3. Gutiérrez Medina S, Gavela Pérez T, Domínguez Garrido M, y col. *Elevada prevalencia de déficit de vitamina D entre los niños y adolescentes obesos españoles*. An Pediatr (Barc) 80: 229-35, 2014.
4. Costanzo P, Salerni H. *Hipovitaminosis D: afectaciones no clásicas*. Rev Argent Endocrinol Metabol 46: 3-23, 2009.
5. Tapia Ceballos L. *Síndrome metabólico en la infancia*. An Pediatr (Barc) 66: 159-66, 2007.

6. Acuña Aguilarte P, Jiménez Acosta S, Muñoz Pérez J, Esquivel Lauzurique E. *Suplementación con vitamina D en las edades pediátricas*. Rev Cubana Med Gen Integr 32: 1-12, 2016.
7. Catalayud M, Jódar E, Sánchez R, y col. *Prevalencia de concentraciones deficientes e insuficientes de vitamina D en una población joven y sana*. Endocrinol Nutr 56: 164-9, 2009.
8. Plantalech L. *Mapa de hipovitaminosis D en Argentina*. Actual Osteol 1: 11-5, 2005.
9. Rodríguez Dehli AC, Riaño Galán IR, Fernández Samoano A, y col. *Hipovitaminosis D y factores asociados a los 4 años en el norte de España*. An Pediatr (Barc) 86: 188-96, 2017.
10. Pent MV, Baella AL, Chiarpenello J, y col. *Status de vitamina D y marcadores de metabolismo óseo en diabetes gestacional*. Rev Arg Endocrinol Metabol 56: 11-6, 2019.

COVID19 NO ES UNA INFECCION RESPIRATORIA MÁS...

OSVALDO F. TEGLIA**

*Cátedra de Enfermedades Infecciosas,
Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Austral*

Según Jorge Luis Borges, Macedonio Fernández*
no le daba el menor valor a sus escritos;
solía olvidarlos en cajones y armarios,
y al mudarse de alojamiento mucho se perdía.
Una vez se lo reprochó, y aquél le dijo:
“suponer que podemos perder algo es una soberbia,
ya que la mente humana es tan pobre
que está condenada a encontrar,
perder o redescubrir siempre las mismas cosas”.
“Con los años he llegado a aceptar esa verdad”, afirmó Borges.

Los cuatro coronavirus humanos denominados 229E, OC43, NL63 y HKU1, ancestros endémicos del SARS CoV 2 y responsables mundialmente de buena parte de las infecciones del tracto respiratorio superior como resfriado común, laringitis, faringitis, y otitis, parecen prosternarse ante la multifacética enfermedad que representa COVID 19.

El adagio médico: “*El resfriado se cura en 7 días con antibióticos y en una semana sin ellos*”, resulta altamente falaz en tiempos del SARS CoV 2, que al poseer un obstinado interés en comportarse de manera distinta a otras virosis de la vía aérea alta, desvanece y transforma en ficción la afirmación del párrafo anterior sobre el carácter benevolente de las virosis respiratorias. La enfermedad que produce, si bien puede comenzar como un resfriado común, jamás debería confundirse con aquél. Cuanto más y más se prolonga la pandemia, más conocemos de un interés obstinado del SARS CoV 2 a comportarse de

modo distinto que sus “hermanos mayores”, pudiendo ocasionar compromiso sistémico y formas prolongadas de enfermedad.

Si bien la gran mayoría de las personas que presentan COVID padecen formas asintomáticas o leves, hoy es reconocido como un síndrome de enfermedad multiorgánica con un amplio abanico de manifestaciones más allá de la etapa aguda inicial respiratoria. Pueden además presentarse secuelas en varios órganos/sistemas, condición que está reconociéndose en la literatura científica como “COVID prolongado” o “síndrome post COVID”.¹

El compromiso más allá de lo respiratorio

Si bien el compromiso intersticial y la enfermedad vascular pulmonar constituyen las dos complicaciones respiratorias más importantes asociadas al SARS CoV 2, y son la causa más frecuente de ingreso a las unidades de cuidados intensivos, no son las únicas.²

* 1874-1953: es considerado por muchos críticos el maestro intelectual de Borges

** Correo electrónico: ofteglia@gmail.com

El compromiso cardiovascular, por ejemplo, no solo se puede presentar durante y posteriormente al COVID agudo, sino que además, y de existir previamente a la infección viral como enfermedad de base del paciente, condiciona su pronóstico. Al parecer la presencia de daño miocárdico previo en COVID-19 se relacionó con una mayor mortalidad y su ausencia condujo a un mejor pronóstico.³

Las alteraciones cardíacas persistentes al parecer predicen formas prolongadas de COVID-19. Un estudio encontró que a los seis meses de haber atravesado la fase aguda, uno de cada cinco pacientes con síntomas persistentes y niveles normales de biomarcadores cardíacos (sin miocarditis) presenta alteraciones cardíacas identificables en imágenes de resonancia magnética, y reducción en la fracción de eyección ventricular izquierda. Dichos hallazgos dinamitan los atisbos del COVID como una enfermedad respiratoria más y auguran la calidad de vida a largo tiempo.

La lesión miocárdica ha precedido mortalidad hospitalaria en torno al COVID-19 grave. En un estudio de 671 pacientes internados con esa condición, se observó lesión miocárdica en el 76% de los pacientes que fallecieron, frente al 10% de los sobrevivientes.⁴ Otro estudio retrospectivo sobre 416 pacientes hospitalizados con COVID-19 comunicó que aquellos que tenían una lesión miocárdica subyacente tuvieron una tasa de mortalidad mucho más alta (51%) que los pacientes sin lesión cardíaca (5%).⁵

La coagulopatía asociada al SARS CoV 2 consiste en una enfermedad hiperinflamatoria con un estado de hipercoagulación, inexorablemente ligada a la ocurrencia de tromboembolismo venoso y arterial durante la etapa aguda de la enfermedad.⁶ Las tasas de trombosis pueden ser desproporcionadamente altas durante la fase aguda: de un 20 a un 30%; particularmente ligadas a la duración y severidad de la enfermedad y a la presencia de dímero D >1 mcg/mL.

La presencia de dímero D elevado ha sido asociada con mal pronóstico en varios estudios. Un estudio chino encontró un dímero D elevado en el 46% de los pacientes COVID internados, subiendo la prevalencia al 60% en aquellos con enfermedad grave y hasta al 70% en un grupo compuesto por los que requirieron terapia intensiva, ventilación mecánica o fallecieron.⁷

Existen aún interrogantes sobre un eventual mayor riesgo de trombosis y embolia pulmonar luego de la etapa aguda del COVID-19, y sobre una eventual ne-

cesidad de continuidad de anticoagulación en aquellos pacientes que no sufrieron eventos tromboembólicos en el transcurso de su enfermedad.

Un estudio llevado a cabo en el Reino Unido en más de un millón de personas con infección por SARS-CoV 2 confirmada por laboratorio desde el inicio de la pandemia hasta mediados de 2021, y comparado con un grupo similar (emparejado por edad, sexo y lugar de residencia) de más de cuatro millones de personas que no habían padecido COVID, reveló 30 días después de la infección por SARS CoV 2 aumentos de cinco veces en el riesgo de trombosis venosa profunda, de 33 veces en el riesgo de enfermedad pulmonar y casi el doble en riesgo de sangrado.⁸

La relación entre diabetes y COVID 19 se ubica más allá de la infección aguda, desde que pacientes sin los tradicionales factores de riesgo de diabetes tipo 2 pueden desarrollar diabetes post COVID y enfermos con diabetes mellitus preexistente pueden descontrollar su enfermedad de base luego de la resolución de los síntomas agudos de COVID-19.⁹

Los intrínquilos de esta vinculación parecen ser explicados con algún nivel de evidencia ya que el receptor ACE2 y la enzima transmembrana serino-proteasa (TMPRSS2), involucrados en la entrada del SARS-CoV 2 a las células, se expresan también en las células pancreáticas.¹ De esta forma el déficit en la producción de insulina probablemente esté mediado por factores como la infección directa y la inflamación a nivel del tejido pancreático.

La diabetes conlleva más posibilidades de desarrollar COVID severo, con mayores chances de complicaciones y casos fatales. Un estudio argentino de corte transversal parece revelarlo puesto que la mortalidad general que encontró en el período agudo del COVID en diabéticos fue del 15,2% y fue aún mayor en los que tenían diabetes y estaban internados (25,4%); contrastante y ostensiblemente superior comparado con la mortalidad que los autores hallaron entre no diabéticos (6,0%; $p < 0,001$).¹⁰

La lesión renal aguda (IRA), una condición común en la sepsis, es además una complicación frecuente de la infección por SARS-CoV 2. A menudo se ha correlacionado con la gravedad de la enfermedad, ingreso a terapia intensiva y mortalidad. Los mecanismos del daño renal si bien no son del todo conocidos, podrían involucrar tropismo de SARS-CoV 2 para el riñón a través de la enzima convertidora de angioten-

sina 2 (ACE 2), inflamación sistémica y trombosis microvascular.¹¹

Un estudio realizado en un hospital de tercer nivel en la ciudad de Buenos Aires que incluyó 162 pacientes con diagnóstico de COVID-19 admitidos en una unidad de cuidados intensivos encontró una incidencia de IRA del 43,2% (n= 70), reportándose una mortalidad intrahospitalaria superior en el grupo con IRA (58,6%).

El antecedente de hipertensión e insuficiencia cardíaca, la edad y el requerimiento de ventilación mecánica invasiva (VMI) fueron identificados por estos autores como factores de riesgo para IRA.¹¹

COVID prolongado

Muchas personas que padecieron COVID-19 mejoran en semanas después de la primera infección, pero no son pocas aquellas que continúan experimentando síntomas, manifestaciones más allá de ese tiempo a nivel pulmonar, cardiovascular, hematológico, neuropsiquiátrico, metabólico (diabetes), renal y dermatológico, etc., cuando el virus ya no es encontrado en la vías respiratorias. Las mismas pueden durar meses, incluso puede haber síntomas nuevos o recurrentes posteriormente a la infección aguda, aunque ésta haya sido una forma leve.

Esta condición, sobre la cual la medicina aún está aprendiendo, es conocida en la literatura por varias denominaciones, tales como: COVID prolongado, COVID-19 postagudo, post COVID, efectos a largo plazo de COVID, síndrome de COVID post-agudo, COVID crónico, COVID de larga distancia.¹ En general es definida como la presencia de síntomas persistentes y/o complicaciones tardías o a largo plazo más allá de las 4-12 semanas desde el inicio de los síntomas.

Si bien COVID es hoy reconocida como una enfermedad a largo plazo, no resulta siempre fácil para la medicina conectar a los síntomas tardíos de una enfermedad infecciosa con la patogenia del período agudo.

A nivel pulmonar parece claro que la extensa invasión viral directa de las células epiteliales alveolares (neumonocitos) y de las células endoteliales, desencadena fibroproliferación secundaria del tejido intersticial circundante, verdadera argamasa de la forma crónica respiratoria. Esta remodelación vascular y alveolar va a constituir el prelude de las fibrosis pulmonar y/o hipertensión pulmonar.²

Por lo demás, el aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias que ocasionalmente pueden causar una tormenta de citoquinas, se vincula a formas

más graves de la enfermedad y probablemente sea el sustrato de origen para sus formas prolongadas.^{12, 13} Las citoquinas como interleucina-6 (IL-6) y el factor de crecimiento transformante- β ¹⁴ también estarían colaborando en la génesis de la fibrosis.

Las secuelas cardiovasculares post COVID-19 se pueden presentar con insuficiencia cardíaca, arritmias, cardiopatía isquémica, y su patogenia incluye: daño persistente secundario a la invasión viral directa de cardiomiocitos con muerte celular, infección de células endoteliales y endotelitis, alteración de múltiples tipos de células del tejido cardíaco, interviniendo también la respuesta inmunológica con activación del complemento, coagulopatía y microangiopatía, desregulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y de receptores ACE 2, disfunción autonómica, niveles elevados de citoquinas proinflamatorias y activación de TGF- β , todo lo cual induce fibrosis y cicatrización del tejido cardíaco.¹⁵ Asimismo, se detecta una respuesta inmune hiperactivada persistente y aberrante, característica de las lesiones autoinmunes.¹⁵

Los síntomas neuropsiquiátricos y cognitivos Post COVID 19 son informados cada vez con más frecuencia³ y suelen presentarse entre 2 y 6 meses después de la infección aguda. No obstante, aún faltan estudios bien controlados para terminar de definir su verdadera relación con esta infección.

La cefalea, en ocasiones refractaria a analgésicos comunes, es uno de los síntomas más comunes y ha sido reportada hasta en el 38% después de 6 semanas de la primoinfección.³ El seguimiento prolongado de pacientes luego del COVID también ha hallado en ellos deterioro cognitivo, incluida niebla mental, que puede manifestarse con dificultades en la concentración, la memoria y el lenguaje.³

Las personas que han padecido COVID-19 pueden padecer una variedad de problemas psiquiátricos que persisten o se presentarán meses después de la infección inicial. Un estudio reveló que el 56% de los pacientes tenía positiva al menos una de las evaluaciones para secuelas psiquiátricas como depresión, ansiedad, insomnio y sintomatología obsesivo-compulsiva.³

No obstante estas afirmaciones, un estudio de casos y controles en 85 sobrevivientes de COVID-19 y 61 testigos con enfermedades distintas al COVID-19, realizado en una unidad de cuidados intensivos de un hospital terciario de Copenhague (Dinamarca), que evaluó el deterioro cognitivo al ingreso y cabo de seis me-

ses, puso de manifiesto que si bien se notó un deterioro cognitivo importante en el grupo con COVID, cuando estos enfermos fueron ordenados por edad y sexo, la diferencia absoluta fue pequeña y no estadísticamente significativa.¹⁶

Un total de 16 entre 85 pacientes con COVID-19 (19%), y 12 entre 61 controles (20%) tuvieron un diagnóstico psiquiátrico de inicio reciente en los 6 meses de seguimiento, lo cual no constituyó una diferencia estadísticamente significativa.¹⁶ Los autores concluyen que si bien las complicaciones de salud mental a largo plazo fueron elocuentes ante COVID 19, no son exclusivas de esta enfermedad, porque se observaron también entre personas hospitalizadas por enfermedades distintas al COVID-19, y de gravedad comparable a éste.¹⁶

La fatiga fue uno de los síntomas cardinales comunicados por un estudio retrospectivo multicéntrico de cohortes de un año de seguimiento realizado en dos hospitales de China.¹² Este síntoma, a veces incapacitante, puede remedar en parte al síndrome de fatiga crónica (SFC), y al igual que el mismo asociarse a discapacidad neurocognitiva, compromiso del sueño, y síntomas sugestivos de disfunción autonómica con empeoramiento de las manifestaciones después de aumentos menores en la actividad física y/o cognitiva.

Además, COVID-19 ocasionalmente conducirá a déficits neurológicos que requieren rehabilitación, producto del embate durante el período agudo de la infección, como accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, daño axónico hipóxico, síndrome de encefalopatía posterior reversible, mielitis diseminada aguda, como también miopatía y neuropatías por enfermedad crítica.³

La etiología de los síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con COVID-19 es compleja y multifactorial. Éstos podrían estar relacionados con el efecto directo de la infección, enfermedad cerebrovascular con trombosis microvascular (incluida la hipercoagulación), compromiso fisiológico (hipoxia), desregulación inmune (in-

flamación), efectos secundarios de los medicamentos e impactos psicosociales en caso de haber tendido una enfermedad potencialmente mortal.³ Como fue expresado más arriba, alguna de estas manifestaciones –particularmente la fatiga– puede ser secundaria a la disfunción mitocondrial y al síndrome de sarcopenia, observados fundamentalmente en el músculo y característica de las formas prolongadas de COVID.¹⁵

La autoinmunidad también podría desempeñar un papel importante en los casos de síndrome de Guillain-Barré (SGB) asociados a la infección por SARS CoV- 2. La característica proteína *spike* interactúa con glicoproteínas de superficie celular y gangliósidos. Siendo reportados anticuerpos contra GM1 y GD1b en casos de SGB asociado con SARS-CoV 2, lo que sugiere potencial reactividad cruzada entre la proteína espiga y gangliósidos humanos.^{17, 18}

La decisión mundial de bajar la guardia en los cuidados frente al COVID es razonable merced a una disminución en el número de casos, pero plantea un escenario de relajación global indudablemente no exento de algunos riesgos.

Reflexiones finales

Este manuscrito recuerda la necesidad de permanecer atentos a las complicaciones asociadas con el SARS-CoV-2, incluso luego de formas leves de la enfermedad.

Tal vez también pueda ser fundamento para recordar a los pacientes que deberían seguir atentos y tratar de mantener ciertos hábitos que los protegen frente a las infecciones respiratorias en general, particularmente durante el invierno; como son la vacunación, el lavado de manos y el uso de barbijo sobre todo cuando no se está al aire libre; este último particularmente en personas con inmunosupresión o ancianas y sus convivientes, por ser los primeros más vulnerables a formas severas de COVID e Influenza. La pandemia no concluyó y SARS CoV 2 no es un patógeno respiratorio más.

Referencias

1. Centers for Disease Control and Prevention. *Post- COVID Conditions*. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-COVID-conditions.html> Updated July 9, 2021
2. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. *Post-acute COVID-19 syndrome*. *Nature Med* 27: 601-15, 2021.
3. Basu-Ray I, Almaddah NK, Adeboye A, et al. *Cardiac manifestations of coronavirus (COVID-19)*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556152/>
4. Shi S, Qin M, Cai Y, Liu T, et al. *Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019*. *Eur Heart J* 41: 2070-9, 2020.
5. Shi S, Qin M, Shen B, et al. *Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China*. *JAMA Cardiol* 5: 802-10, 2020.
6. Pavoni V, Giansello L, Pazzi M, et al. *Evaluation of coagulation function by rotation thromboelastometry in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia*. *J Thromb Thrombolysis* 50: 281-6, 2020.
7. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. *Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China*. *N Engl J Med* 382: 1708-20, 2020.
8. Ho FK, Pell JP. *Thromboembolism and bleeding after COVID-19*. *Brit Med J* 377: e817, 2022.
9. Suwanwongse K, Shabarek N. *Newly diagnosed diabetes mellitus, DKA, and COVID-19: causality or coincidence? A report of three cases*. *J Med Virol* 93: 1150-3, 2021.
10. Murujosa AC, Pasik NI, Giuliani Quagliarini SA, et al. *Estudio descriptivo de infección por SARS-CoV-2 en adultos con diabetes*. *Medicina (B Aires)* 82: 28-34, 2022.
11. Contrera Rolón N, Varela CF, Augusto Ferraris A, et al. *Characteristics of acute kidney injury in adult patients with severe COVID-19*. *Medicina (B Aires)* 82: 172-80, 2022.
12. Azzolino D, Cesari M. *Fatigue in the COVID-19 pandemic*. *Lancet Healthy Longev* 3: e128-9, 2022.
13. Bonnet B, Cosme J, Dupuis C, et al. *Severe COVID-19 is characterized by the co-occurrence of moderate cytokine inflammation and severe monocyte dysregulation*. *EBioMedicine* 73: 103622, 2021.
14. Le TTT, Karmouty-Quintana H, Melicoff E, et al. *Blockade of IL-6 trans signaling attenuates pulmonary fibrosis*. *J Immunol* 193: 3755-68, 2014.
15. Xie Y, Xu, Bowe B, Al-Aly Z. *Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19*. *Nature Medicine* 27: 601-15, 2021.
16. Nersesjan V, Fonsmark L, Christensen RHB, et al. *Neuropsychiatric and cognitive outcomes in patients 6 months after COVID-19 requiring hospitalization compared with matched control patients hospitalized for non-COVID-19 illness*. *JAMA Psychiatry* 79: 486-97, 2022.
17. Dalakas MC. *Guillain-Barre syndrome: the first documented COVID-19-triggered autoimmuneneurologic disease: more to come with myositis in the offing*. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 7: e781, 2020.
18. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, et al. *Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19*. *Neurology* 95: e601-5, 2020.

VIRUELA DEL MONO

Actualización breve

OSVALDO TEGLIA *¹, RODOLFO NOTARIO ², NOEMÍ BORDA ³

¹ Prof. Adjunto a Cargo. Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Ciencias Biomédica. Universidad Austral. Pilar, Buenos Aires.

² Ex Profesor Titular Cátedra de Microbiología Virología y Parasitología. Facultad de Ciencias Médicas. UNR. Rosario, Santa Fe.

³ Médica Microbióloga, Responsable de los Servicios de Microbiología del Hospital Español y del Grupo Centro - Rosario, Santa Fe.

Resumen:

La viruela del simio (VS) es una enfermedad zoonótica que estuvo confinada a África durante décadas, como casos aislados y pequeños brotes epidémicos. Si bien, en su evolución tiene tendencia a la curación espontánea, ha causado preocupación porque el virus que la produce pertenece a la misma familia que el virus de la viruela humana (VH) y sus lesiones cutáneas son parecidas a esta última.⁹

Aun cuando se han producido en el pasado casos de VS en personas fuera de África relacionados con viajes internacionales o animales importados, incluidos casos en los Estados Unidos, Israel, Singapur y el Reino Unido, la reciente aparición en poblaciones separadas de Europa y América, incluido nuestro país, ha causado una alarma sanitaria, preocupación en la comunidad y desafío a los científicos quienes se encuentran en la búsqueda de prontas respuestas. La similitud del virus de la VS (*Monkeypoxvirus*) con el de la VH (*Variolavirus*), genera una lógica consternación a nivel de salud pública mundial por la posibilidad de que la viruela re emerja como la temible enfermedad que fue, máxime teniendo en cuenta que las personas jóvenes de la población mundial no han recibido la vacuna antivariólica, que parece proteger frente a la VS.

El objetivo de esta actualización, es difundir las características del virus de la VS y de la enfermedad que produce, como así también una breve reseña de la historia de la vacunación antivariólica.

Palabras claves: Viruela, Simio, Mono, virus *Monkeypox*

MONKEYPOX VIRUS. A BRIEF REVIEW

Summary:

Monkeypox (SV) is a zoonotic disease that has been confined to Africa for decades. Human cases and small outbreaks have been reported recently. Although most cases have a favorable evolution, it has caused concern because the Monkeypoxvirus belongs to the same family as the human smallpox virus (VH), and both have similar skin lesions.

While cases of VS in people outside of Africa related to international travel or imported animals have occurred in the past, in the United States, Israel, Singapore, and the United Kingdom; the recent emergence in Europe and America, including our country, has caused a health alarm, bringing up concern in the community. Scientists are in search of answers.

* Dirección postal: Santa Fe 1798, S2000 AUB, Santa Fe.

Correo electrónico: oteglia-ext@austral.edu.ar

The similarity of the VS virus (Monkeypoxvirus) with that of the VH (Variolavirus), generates a logical consternation at the global public health level due to the possibility that smallpox re-emerges as a faresome disease, taking into account that young people from the world's population have not received the smallpox vaccine. The objective of this update is to disseminate the characteristics of the VS virus and the disease it produces, as well as a brief review of the history of smallpox vaccination.

Key words: Smallpox, Monkey, Monkeypox virus

Durante 2022; desde países de Europa y América; se han recibido noticias de la aparición de una enfermedad zoonótica denominada viruela del simio (VS). Pese a que se trata de una enfermedad con tendencia a la curación espontánea, ha causado preocupación porque el virus que la produce pertenece a la misma familia que el virus de la viruela humana y las lesiones cutáneas son parecidas a esta.

Es conocido como la viruela humana (VH) causaba estragos en todo el mundo y que en 1796 - utilizando un virus similar responsable de enfermedad en el ganado bovino - el médico inglés Edward Jenner pudo obtener la primera vacuna, justamente llamada así por el reservorio del que fue obtenida. Este fue un hecho importantísimo dado que la viruela, gracias a su inmunización, fue la primera enfermedad epidémica que se logró erradicar del planeta y además porque su desarrollo permitió salvar millones de vidas por enfermedades infecciosas potencialmente mortales.

La similitud del virus de la VS con el de la viruela, *Variolavirus*, causó lógica preocupación de salud pública por la posibilidad de que re emergiera esta terrible enfermedad, máxime teniendo en cuenta que las personas jóvenes de la población mundial no han recibido la vacuna antivariólica. El objetivo de esta presentación breve, es difundir las características del virus de la VS, *Monkeypox virus* y de la enfermedad que produce.

Vacuna antivariólica – reseña histórica:

La viruela humana, tal vez haya sido la enfermedad más importante en la historia de la humanidad y se estima que, previo a la aparición de la vacuna, causó más muertes que todas las guerras juntas hasta entonces. Ya existía en Egipto - hace 3.000 años. Los restos momifi-

cados del faraón Ramsés V muestran marcas de viruela en la piel. Posteriormente, se propagó por **África**, Asia y Europa a través de las rutas comerciales.

En 1796, mientras esta infección dieztaba a la población europea causando elevada mortalidad y secuelas, como cicatrices cutáneas en las zonas donde habían estado las pústulas de la enfermedad, un médico rural inglés; Edward Jenner; realizó una observación científica empírica - sin conocer entonces sobre los mecanismos de inmunidad - Jenner, observó que las vaqueiras - jóvenes mujeres abocadas al ordeño de las vacas en el campo - poseían marcas de viruela en sus manos pero no enfermedad generalizada, por lo que supuso de que estas jóvenes, adquirirían una forma localizada e inocua de viruela, desde las ampollas de las ubres de las vacas que ordeñaban. Vacas que por aquel entonces, estaban afectadas de viruela bovina, enfermedad similar a la humana pero mucho más leve. Las mujeres quedaban de algún modo protegidas, evitando contraer la grave infección interhumana existente.

Si bien la historia sostiene que la práctica de inocular el virus de la viruela por parte del hombre para protección de la enfermedad fue ancestral ¹ y previa a Jenner, este médico inglés verificó su hipótesis extrayendo el material de la lesión de una ordeñadora y lo inoculó en la piel a un joven, quien desarrolló en la zona, una típica pústula de viruela, pero sin presentar nunca la enfermedad. El 14 de mayo de 1796, Edward Jenner tomó material de una lesión pustular de viruela de las vacas, obtenido de la mano de la ordeñadora Sarah Nelmes y lo inoculó en el brazo de James Phipps, niño de 8 años - hijo del jardinero de la familia Jenner - iniciándose así la historia de la vacunación con el virus de la viruela bovina o *cow pox*.¹

Se acaba de describir un hecho considerado trascendente en la historia de la humanidad y uno de sus avances más importantes de la medicina, ya que gracias a su inmunización; la VH; que causaba estragos de la población mundial, fue la primera enfermedad epidémica que se logró erradicar del planeta, salvándonos de millones de muertes por enfermedades infecciosas potencialmente fatales. La VH causaba alta mortalidad ya que el 30 a 60% de los no vacunados fallecían de complicaciones como encefalitis, mielitis, enfermedad sistémica maligna con formas graves hemorrágicas o sobrevivían con secuelas significativas, no sólo estéticas (**cicatrices, calvicie**) sino que hasta un tercio de los sobrevivientes quedaban ciegos cuando se comprometía la córnea.

Si bien Jenner ha recibido todo el merecido mérito de la comunidad científica por el descubrimiento de la vacuna antivariólica, existen antecedentes de inoculaciones antes de su investigación. Tal es el caso de Lady Mary Wortley Montagu (1689-1762), ciudadana londinense aristócrata viajera y escritora; quien viajó y vivió un tiempo en Constantinopla trayendo de dicha travesía importantes observaciones de la vida en Oriente, entre ellas, “la práctica de la inoculación con el virus de la viruela como método de profilaxis contra la enfermedad”. Lady Mary, de regreso a Londres, hizo inocular a sus propios hijos, y se enfrentó a los poderosos prejuicios que había contra tal práctica.¹ Otros datos señalan que en el siglo VI a. C. en China practicaban la inoculación o aspiración vía nasal de costras de enfermos como prevención de la viruela. La primera evidencia escrita relacionada con la inoculación como profilaxis se sitúa en el siglo XI, en donde una monja budista que vivió durante el reinado del emperador chino Jen Tsung (1022 a 1063) y a la cual se le atribuye el texto “El tratamiento adecuado de la viruela”, registra el procedimiento de soplar el polvo de costras secas, pulverizadas y mezcladas con plantas específicas mediante un tubo de plata en las fosas nasales de las personas. La vacunación antivariólica disminuyó la mortalidad de la VH al 1.7% en los primeros diez años posteriores a la vacuna.

En 1980 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la viruela como “la primera enfermedad erradicada del planeta a través de una vacuna”, disponiendo el cese definitivo de la vacunación antivariólica tras un último caso reportado en Somalia en 1977 - considerado este hecho como un emblema de la erradicación mundial de la enfermedad. Dicha organi-

zación (OMS), a través de un programa masivo a partir de 1977, procuró erradicar todas las formas de virus de la viruela conocidos en el mundo, a excepción de las muestras que guardaron algunos gobiernos con fines de investigación. A partir de entonces solo dos centros oficialmente conservaron el virus variólico: el Centro para el Control y Prevención de las Enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention*, CDC), en los EE.UU., y el Centro Estatal de Virología y Biotecnología, en Koltsovo, Rusia (*Russian State Research Center of Virology and Biotechnology*).

Se estimaba que la vacuna antivariólica tenía una inmunidad de 10 a 30 años de duración, por lo cual en la actualidad se considera que la mayoría de la población es susceptible de adquirir la enfermedad, teniendo en cuenta que algunos países pudieron extender la vacunación hasta finales de la década del 70'. Por ello, la vacuna contra la viruela ha adquirido un gran protagonismo a nivel global por estos días.

Lamentablemente el virus de la viruela ha sido utilizado en guerras como material biológico para herir y/o matar a una gran parte de la población enemiga, existiendo antecedentes remotos de esta utilización como arma biológica, por ejemplo en el siglo XIV, en donde las fuerzas tártaras catapultaron los cadáveres de las víctimas de la viruela hacia ciudades sitiadas para debilitar y destruir a sus enemigos; y más recientemente, el esparcimiento del virus a poblaciones indígenas de América y en la Guerra Franco-India (1756-87) a través de la utilización de mantas contaminadas.²

Virus de la Viruela del Simio (VS)–Microbiología y Epidemiología:

El virus de la viruela del simio –*Monkeypox virus*– fue aislado e identificado en 1958 en monos enviados de Singapur a Dinamarca.³ Es un virus grande (200 a 400 nm) de doble cadena de ADN, que pertenece al género *Orthopoxvirus* en la familia *Poxviridae*. A pesar de tener el genoma en doble cadena de ADN, todo el ciclo de replicación ocurre en el citoplasma de la célula infectada. El género *Orthopoxvirus* también incluye el virus de la viruela humana, *Variolavirus*, el virus utilizado en la vacuna contra la viruela, *Vacciniavirus* y el virus de la viruela bovina. Los MPV tienen simetría compleja con forma oval o de ladrillo y son muy parecidos a los otros orthopoxvirus.

La familia *Poxviridae* se divide en dos subfamilias: *Chordopoxvirinae* - que afecta a vertebrados y posee los

géneros Avipoxvirus, Capripoxvirus, Cervidpoxvirus, Leporipoxvirus, Molluscipoxvirus, Orthopoxvirus, Parapoxvirus, Suipoxvirus y Yatapoxvirus y *Entomopoxvirinae* capaz de afectar a invertebrados, abarca los géneros Alphaentomopoxvirus, Betaentomopoxvirus, Deltaentomopoxvirus y Gammaentomopoxvirus.⁴

Las ardillas y algunas especies de monos constituyen su reservorio. La emergencia de casos humanos se produjo por primera vez en 1970 en un niño de la República Democrática del Congo que fue el primer caso confirmado.⁵ Desde 1970, se han notificado casos humanos de viruela símica en 10 países africanos: Camerún, Côte d'Ivoire, Gabón, Liberia, Nigeria, República Centroafricana, República del Congo, República Democrática del Congo, Sierra Leona y Sudán del Sur. Estuvo confinada a África durante décadas, como casos aislados y pequeños brotes epidémicos.

El antecedente más reciente de una re-emergencia de VS se señala en el Oeste de África en el año 2017, en el Estado de Bayelsa, uno de los 36 estados de la República Federal de Nigeria,⁵ y por la falta de vacunación frente a viruela se propagó extensamente en África; ocurriendo en ese continente la mayoría de los casos.

Hay una creciente preocupación por la propagación geográfica y el resurgimiento de la viruela del simio en las últimas 5 décadas y una reciente revisión sistemática señala un aumento de más de 10 veces en casos confirmados, probables y/o posibles de viruela del simio en los últimos 50 años, pasando de 48 casos en la década de 1970 a 520 casos en la década de 1990.⁶ A partir del año 2000, la República Democrática del Congo comenzó a informar VS principalmente por el número de casos sospechosos, aumentado de >10 000 casos en 2000–2009 a >18 000 en 2010–2019. Solo en los primeros nueve meses de 2020, se informaron 4594 casos sospechosos en ese país, y el boletín de datos de 12 meses de 2020 de la OMS, informó un total de 6257 casos sospechosos en dicho periodo.⁶ Además; la mencionada publicación; destaca el resurgimiento de la viruela del simio en Nigeria después de casi 40 años, entre 2010 y 2019.⁶

Así y todo, se presume que la frecuencia en seres humanos está subestimada en este continente. En 2003 llega a América en ratas gigantes y ardillas de Gambia,⁵ infectando al roedor conocido como Perro de las praderas (*Cynomys mexicanus*) y a otras 4 especies halladas en México y los EE.UU. Entre 2018 y 2019 se la describe como viruela del mono del viajero, ocupando el nicho ecológico e inmunológico vacante de los poxvirus.⁴

Desde 2018 hasta 2021, se diagnosticó viruela del simio a adultos que viajaban desde Nigeria a Israel, Reino Unido, Singapur y EE. UU. Se sospechó que estos casos eran el resultado de la transmisión de animal a humano. Además, ocurrieron en el Reino Unido tres casos adicionales, uno como resultado de una infección nosocomial y dos a través de la transmisión a un miembro de la familia. De los cuatro casos de viruela del simio importados al Reino Unido, dos se asociaron con transmisión local y cada uno resultó en uno o dos casos posteriores,⁶ lo que ilustra claramente que los viajeros infectados; junto a los bajos índices de protección por la vacuna; puedan tal vez explicar la situación de aumento de casos a nivel global que se está suscitando por estos días.

Transmisión:

El virus de la viruela del mono se propaga cuando una persona entra en contacto con el virus desde un animal infectado o portador, o con una persona infectada o materiales contaminados con el virus de ésta toman contacto con un huésped susceptible.⁷ El ser humano se infecta accidentalmente desde los animales como casos aislados, o brotes epidémicos al diseminarse a través de la mordedura o el arañazo, al manipular animales silvestres o mediante el uso de productos elaborados con animales infectados. También se puede contagiar a través del contacto directo con fluidos corporales o lesiones cutáneas de una persona infectada, incluso con materiales que hayan estado en contacto con fluidos corporales o con las pústulas cutáneas, como vestimenta o ropa de cama.

La viruela del simio se puede extender durante el contacto íntimo entre personas, por intermedio de lesiones en genitales o región inguinal, incluso durante las relaciones sexuales (por ello se ha sindicado a las relaciones sexuales como favorecedoras de la transmisión), así como ante actividades como besar, abrazar o tocar partes del cuerpo con lesiones de la viruela del simio. Al momento actual, no se sabe si la viruela del simio se puede propagar a través del semen o los fluidos vaginales. El virus puede atravesar la placenta de la madre al feto y también puede transmitirse por secreciones respiratorias –gotas (no aerosoles)– durante el contacto cara a cara prolongado (diferencia esta clave con el SARS CoV 2 que limitaría el potencial pandémico del MPV). No obstante esta versión optimista de su potencial de diseminación podría estar cambiando en el

futuro; un modelado matemático de la transmisión de persona a persona encontró que la viruela símica tiene un potencial epidémico bastante significativo, con un R0 elevado.⁶

Todavía no se conoce cuál es el animal que mantiene el virus en la naturaleza, pero se sospecha que los roedores africanos juegan un papel en la transmisión de la viruela al simio y a las personas.

Al ingresar el virus al organismo posee tropismo hacia los órganos y tejidos afectados y tiene mecanismos de evasión de la inmunidad del hospedero. Se desarrolla una fase innata de respuesta inmunológica y respuesta adaptativa que por lo general detienen la infección en dos o tres semanas.⁴

Un estudio de epidemiología molecular llevado a cabo con diferentes linajes de cepas de varias regiones de África halló vínculos entre ellas, concluyéndose de que viaja en animales portadores que migran en el interior de la selva tropical.⁸ Se piensa que la inestabilidad política del continente africano, sus continuas contiendas y guerras han generado movimientos poblacionales que han conducido a un aumento del contacto de los seres humanos con animales salvajes infectados por MPV, y quizás sean el sustrato de su diseminación internacional.

Se piensa que la ausencia de vacunación antivariólica jugó un rol clave en la ocurrencia de los actuales casos de VS. En una revisión de la literatura, se encontró que las personas no vacunadas representaron aproximadamente el 80-96 % de los casos de viruela del simio.⁶

Características de la VS como enfermedad humana:

La sintomatología de la viruela del simio es similar, pero más leve, que la viruela humana y la enfermedad transcurre en la mayoría de casos en forma benigna con buena evolución, no obstante se pueden presentar casos fatales. Ambas enfermedades suelen comenzar con fiebre, cefalea, mialgias y decaimiento general. La principal diferencia clínica parecen ser las linfadenopatías; estas son un hallazgo común en la viruela del simio y no frecuente en la viruela humana. La inflamación de los ganglios linfáticos -que generalmente ocurre con el inicio de la fiebre, 1 a 2 días antes de la aparición de la erupción cutánea, puede ser generalizada o localizada en varias áreas, como el cuello y la axila.

El período de incubación es de 4 a 21 **días** (7-14 días en la mayoría de los casos). Eiseigbe EF et al. describen dos casos humanos bien documentados, en los

que se constató fiebre, cefalea, dolor al tragar y al orinar (seguramente vinculado a lesiones mucosas), lesiones dérmicas generalizadas de comienzo en cara y ambos casos con faringo amigdalitis. Presentaron además adenomegalia y las lesiones se asentaron en boca, cara, manos, pies, genitales y conjuntiva. Las muestras de lesiones de piel y sangre resultaron positivas para MPV, mientras que los cultivos para bacterias resultaron todos negativos.⁹

Los síntomas y signos prodrómicos del período de invasión son adenomegalia, cefalea que puede ser intensa, fiebre, dolor de espalda, mialgia, astenia intensa, faringitis, sudores abundantes y malestar general. Poco después de los pródromos, aparece una erupción cutánea generalizada, con lesiones que generalmente comienzan a desarrollarse simultáneamente y evolucionan juntas en cualquier parte del cuerpo. La evolución de las mismas progresa a través de cuatro etapas: macular, papular, vesicular y pustular, antes de formar una costra y resolverse, en un proceso que ocurre durante un período de 2-3 semanas. Entre el sexto y el séptimo día de la enfermedad, las lesiones se han vuelto pustulosas, llenas de líquido opaco, elevadas, generalmente redondas, firmes al tacto y asentadas profundamente.⁴ Una persona es contagiosa desde el inicio del exantema hasta la etapa de la costra. El virus; dependiendo de la temperatura del ambiente puede permanecer viable en la costra por varias semanas, explicando su altísima contagiosidad por contacto con las lesiones.

Las lesiones de la viruela **típicamente son** centrífugas, es decir comienzan en la mucosa faríngea, boca, cara, y se extienden al tronco y extremidades, generalmente se propagan dentro de las 24 horas a todas las partes del cuerpo; incluidas/las/palmas/y/las/plantas; y se concentran **más en la cara, los brazos y las piernas (distribución centrífuga)**. Además son monofórmicas -significa que es posible encontrarlas a todas en el mismo período de evolución - pudiendo dejar cicatrices. Las características clínicas mencionadas, tal vez constituyan las diferencias más remarcables con la varicela - su principal diagnóstico diferencial - esta última ocasiona erupciones polimórficas (en distintos grados de evolución) que no dejan cicatrices; de no mediar rascado o escoriaciones; y son centrípetas (se concentran en el tronco).

Las pústulas permanecerán durante aproximadamente 5 a 7 días antes de comenzar a formar costras. **Pueden quedar cicatrices** con hoyuelos y/o áreas de piel más clara o más oscura después de que se hayan caído.

do las costras. Una vez que se han caído todas las costras, una persona ya no es contagiosa.

La enfermedad cura espontáneamente después de 2 a 4 semanas. La letalidad promedio en África ha sido descrita entre el 4 y el 20 %.¹⁰ Una reciente publicación⁶ comunica una tasa de letalidad general en África del 8,7 %, con una diferencia significativa entre distintas áreas: Siendo en África Central del 10,6 % (IC del 95 %: 8,4 %– 13,3 %) frente a 3,6 % de África Occidental (IC del 95 %: 1,7 %– 6,8 %).⁶

Diagnóstico:

En 1989, en Moscú, se describen técnicas de hemaglutinación pasiva y ELISA.¹⁰ En 2010, los Centros para el control y prevención de enfermedades, CDC, Atlanta Estados Unidos desarrollan el método de PCR.¹¹ El método actual es RT-PCR, detectando el gen de la proteína de la envoltura extracelular (B6R), el gen de la ADN polimerasa, E9L, la subunidad 18 de la ARN polimerasa dependiente de ADN, rpo18 y gen F3L. También se puede determinar la presencia de anticuerpos IgM, a los 5 días o IgG, a los 8 días del comienzo de la erupción por ensayo inmunoenzimático (ELISA).⁴ En muestras de las lesiones se pueden observar por microscopía electrónica las partículas virales antes descritas.⁴

Tratamiento:

En la Argentina el tratamiento de la VS es sintomático, con analgésicos, antitérmicos, eventualmente antibióticos si existe sobre infección bacteriana. Los casos que se han diagnosticado en la Argentina no fueron severos y se recuperaron con el mencionado manejo.

Si bien no existe un tratamiento específico aprobado para las infecciones por el virus de la viruela del simio, otros países cuentan con antivirales desarrollados que pueden resultar beneficiosos.¹² Muchos de los infectados con el virus de la viruela del simio tienen un curso de enfermedad leve y autolimitado y no requerirán de una terapia específica. Sin embargo, el pronóstico de la viruela símica depende de múltiples factores, como el estado de salud inicial, la vacunación previa, enfermedades concurrentes y comorbilidades, entre otros.

El CDC¹² de Estados Unidos recomienda tratamiento específico ante las siguientes circunstancias:

- Personas con enfermedad grave (p. ej., enfermedad hemorrágica, lesiones confluentes, sepsis, encefalitis u otras afecciones que requieran hospitalización).

- Personas que pueden tener un alto riesgo de enfermedad grave: tales como inmunodepresión (infección por el virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida, leucemia, linfoma, neoplasia maligna generalizada, trasplante de órganos sólidos, quimioterapia, radiación, inhibidores del factor de necrosis tumoral, corticosteroides en dosis altas, en receptores de trasplante de **células madre hematopoyéticas en los primeros veinticuatro** meses después del trasplante o ≥ 24 meses pero con enfermedad de injerto contra huésped o recaída de la enfermedad o enfermedad autoinmune con inmunodeficiencia como componente clínico).
- Poblaciones pediátricas, particularmente pacientes menores de 8 años.
- Mujeres embarazadas o lactantes.
- Personas con una o más complicaciones (infección cutánea bacteriana secundaria; gastroenteritis con náuseas y vómitos graves, diarrea o deshidratación, bronconeumonía, enfermedad concurrente u otras comorbilidades).
- Personas con infecciones graves por el virus de la viruela del simio que incluyen su implantación accidental en los ojos, la boca u otras áreas anatómicas donde la infección por el virus de la viruela del simio podría constituir un riesgo especial, como los genitales o el ano.

Antivirales: Los siguientes antivirales, están disponibles en los Estados Unidos como opciones para el tratamiento de la viruela del simio:

Tecovirimat (también conocido como TPOXX) es un medicamento antiviral aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para el tratamiento de la viruela humana en pacientes adultos y pediátricos que pesan al menos 3 kg. El CDC cuenta con un Protocolo de investigación de nuevos medicamentos de acceso ampliado (EA-IND, por sus siglas en inglés) que permite el uso de tecovirimat en un brote para el tratamiento de ortopoxvirus distintos de la viruela (incluida la viruela del mono). Este protocolo incluye la posibilidad de abrir una cápsula oral de tecovirimat y mezclar su contenido con alimentos semisólidos para pacientes pediátricos que pesen menos de 13 kg. Tecovirimat está disponible en forma oral (cápsula de 200 mg) e inyección para formulaciones intravenosas.¹²

Cidofovir (también conocido en USA como Vistide) es otro antiviral aprobado por la FDA para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus (CMV) en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El CDC posee un EA-IND que permite el uso de cidofovir para el tratamiento de ortopoxvirus (incluida la viruela del mono) en un brote.¹²

Brincidofovir (también conocido como Tembexa) fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la viruela humana en pacientes adultos y pediátricos, incluidos recién nacidos. Actualmente, el CDC está desarrollando un EA-IND para facilitar el uso de Brincidofovir como tratamiento para la viruela del simio.¹²

Antisueros: La Inmunoglobulina Intravenosa de Vaccinia (VIGIV) está autorizada por la FDA para efectos adversos debidos a la vacunación contra vaccinia, incluidos: el eczema vaccinatum, vaccinia progresiva, vaccinia generalizada grave, y en infecciones por vaccinia en personas que tienen afecciones de la piel e infecciones severas inducidas por el virus vaccinia (excepto en casos de queratitis aislada). CDC recomienda el uso de VIGIV para el tratamiento de ortopoxvirus (incluida la viruela del mono) ante un/brote.

Vacunas:

Las dos vacunas actualmente autorizadas en los Estados Unidos para prevenir la viruela son JYNNEOSTM y ACAM200.¹³

La primera, JYNNEOS, es una vacuna a virus vivo no replicativo. Se administra en dos inyecciones subcutáneas con cuatro semanas de diferencia, no existiendo riesgos de propagación a otras partes del cuerpo o a otras personas. Quienes reciben JYNNEOS TM no se consideran protegidos hasta 2 semanas después de la segunda dosis de la vacuna.¹³

Dado a que el virus de la viruela del simio está estrechamente relacionado con el virus que causa la viruela, esta vacuna también puede proteger a las personas contra la viruela del simio. Los datos provenientes de África - a partir de un estudio clínico sobre inmunogenicidad y datos de eficacia de estudios en animales - sugieren que la eficacia de JYNNEOS es, al menos, un 85% efectiva para prevenir la viruela del simio. Los expertos también creen que la vacunación después de una exposición a la viruela del simio puede ayudar a prevenir la enfermedad o hacerla menos grave.¹³

ACAM2000 contiene un virus vaccinia vivo, y está autorizado para la inmunización en personas de al

menos 18 años de edad y con alto riesgo de infección por viruela. Se podría utilizar en personas expuestas a la viruela del simio bajo un protocolo de nuevo fármaco en investigación.¹³ Se administra como una preparación de virus vaccinia vivo que se inocula en la piel pinchando la superficie de la piel. Después de una inoculación exitosa, se desarrollará una lesión en el sitio de la vacunación. El virus que crece en el sitio de esta lesión de inoculación puede propagarse a otras partes del cuerpo o incluso a otras personas. Las personas que reciben la vacuna ACAM2000 deben tomar precauciones para evitar la propagación del virus de la vacuna y se consideran protegidos luego de los 28 días.¹³ Remeda; en su aplicación; a la tradicional vacuna antivariólica que logra desalojar de este mundo a la VH.

La vacuna humana contra la viruela no está actualmente disponible para el público en general. El CDC, junto con el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) de los Estados Unidos, brindan recomendaciones sobre quién debe recibir la vacuna contra la viruela en un entorno que no sea de emergencia y en caso brote de viruela del simio. Los organismos estatales establecerán pautas que expliquen quién debe vacunarse.

En este momento, se recomienda la vacunación con ACAM2000 o JYNNEOS a los siguientes grupos:¹³

- Personal de laboratorio clínico que realiza pruebas para diagnosticar ortopoxvirus, incluidos aquellos que utilizan ensayos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el diagnóstico de ortopoxvirus, incluido el virus de la viruela del mono.
- Trabajadores de laboratorio de investigación que manipulan directamente cultivos o animales contaminados o infectados con ortopoxvirus que infectan a humanos, incluido el virus de la viruela del mono, el virus Vaccinia con capacidad de replicación o virus Vaccinia recombinantes derivados de cepas del virus Vaccinia con capacidad de replicación.
- Ciertos miembros del equipo de respuesta de atención médica y salud pública designados por las autoridades de salud pública para vacunarse con fines de preparación.
- Las personas que pueden obtener la profilaxis pre exposición (PrEP) si desean recibirla incluyen al personal de atención médica que administra ACAM2000 o prevé atender a muchos pacientes con viruela del simio.
- Personal militar.

Como se ha expuesto en esta revisión; la VS es una enfermedad que no reviste gravedad en la mayoría de los casos, se presenta como en forma aislada o como pequeños brotes epidémicos, curando espontáneamente la mayoría de las veces, aunque pueden existir casos fatales. Hasta el momento del envío de este trabajo, en Argentina, el Ministerio de Salud informa de 12 casos confirmados de VS; residentes de las siguientes áreas: Ciudad de Buenos Aires (5), provincia Buenos Aires (3), Córdoba (3) y Mendoza (1). Todos son varones y once de esos pacientes tenían un antecedente de viaje al exterior. Al momento actual existen más de 10.000 casos diagnosticados en al menos 62 países, entre ellos Australia, Bélgica, Francia, Alemania, Italia, Países Bajos y Suecia, Reino Unido, España, Portugal, EEUU y Canadá.⁷

El haber suspendido la vacunación antivariólica **indudablemente contribuyó a la migración de la VS** desde continente africano hacia otras regiones del mundo, propagándose de animales al ser humano y entre los seres humanos. La comunidad médica debería permanecer alerta ante la eventual llegada de este virus, familiarizarse con los rasgos clínicos de la enfermedad, y seguirlas directivas del Ministerio de Salud al respecto.

La población no debería preocuparse; ni pensar que cada agente emergente remedará la trágica pandemia del SARS CoV 2, pero la comunidad médica debe estar atenta y ocuparse ante cualquier comportamiento viral nuevo; como es el actual resurgimiento de la viruela del simio.

Referencias

1. Quezada A. *Los orígenes de la vacuna*. RevMed Las Condes. 31:367-373, 2022 <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulos-origenes-vacuna-S0716864020300535>. (Consultado el 26/05/2022), 2022.
2. Alibek K. *Smallpox: a disease and a weapon*. Int J Infect Dis 8Suppl 2: S3-S8, 2004
3. Moore M, Zahra F. *Monkeypox*. In State Pearls. Treasure island (FL): StatPearls Publishing; enero de 2022 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574519/> (Consultado el 26/05/2022), 2004.
4. Alakunle E, Moens U, Nchinda G, Okeke MI. *Monkeypox Virus in Nigeria: Infection Biology, Epidemiology, and Evolution*. Viruses 12:1257, 2020
5. George A, Matton M, Courbot G, McC. *Le monkey-pox, un modèle de maladie émergente puis réémergente*. Med Mal Infect 34:12-19, 2004.
6. Eveline M, Bunge, Bernard Hoet, Liddy Chen, et al. *The changing epidemiology of human monkeypox—A potential threat? A systematic review*. <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0010141>. feb.2022.
7. Sociedad Argentina de Infectología (SADI). *Viruela del mono*. <https://drive.google.com/file/d/1dsx36qpqyziUXfEtYufK6pRRi41YCntD/view> (Consultado el 26/05/22), 2022.
8. Berthet N, Descorps-Declere S, Besombes C et al. *Genomic history of human monkey pox infections in the Central African Republic between 2001 and 2018*. Sci Rep 11:13085, 2021.
9. Essigbe EF, Akude C, Osagie IA, Esegbe P. *Human monkey pox virus infections in Plateau State, North Central Nigeria: a report of two cases* West Afr J Med 38:1242-1246, 2021.
10. Marennikova SS, Shelukhina EM, Matsevich GR et al. *Monkey pox in humans: current status*. Acta Virol 33:246-53, 1989.
11. Li Y, Zhao H, Wilkins K et al. *Real-time PCR assays for the specific detection of monkeypox virus West African and Congo Basin strain DNA*. J Virol Methods 169:223-227, 2010.
12. Centers for disease Control and Prevention (CDC). *Interim clinical guidance for the treatment of monkeypox*. www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/treatment.html (Consultado el 26/05/22), 2022.
13. Centers for disease Control and Prevention (CDC). *Monkeypox and smallpox vaccine guidance*. <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/clinicians/smallpox-vaccine.html> (Consultado el 26/05/22), 2022.

DISFUNCIÓN TIROIDEA ASOCIADA A INMUNOTERAPIA (Seminario de la Sociedad de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición de Rosario [SEMNRo], 23 de marzo de 2022, Círculo Médico de Rosario)

MARÍA ELISA SÁEZ ⁽¹⁾, ESTEFANÍA PUSTILNIK ⁽²⁾, DIEGO SCHWARZSTEIN ⁽²⁾, LUCIANA PALADINI ⁽²⁾, GISELA BELTRAMINO ⁽²⁾, DIEGO COLABIANCHI ⁽²⁾, LAURA MANCINELLI ⁽²⁾, RODOLFO FELDMAN ⁽²⁾, LUIS AGUSTÍN RAMÍREZ STIEBEN ⁽²⁾.

1. Jefa del servicio de Endocrinología del Hospital Italiano de Rosario.
2. Comisión Directiva de la Sociedad de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición de Rosario (SEMNRo).

Caso clínico

Paciente de 62 años con antecedentes de tabaquismo (40 paquetes/año) y diagnóstico de cáncer de lengua metastásico. Se inicia quimioterapia neoadyuvante con pembrolizumab durante dos meses (200 mg cada 21 días) y, posteriormente, se procede a la resección de hemilengua derecha y linfadenectomía cervical bilateral.

A los tres meses de iniciado el tratamiento el paciente refiere aisladas palpitaciones y un fino temblor distal. Se constata un valor de TSH 0,01 μ UI/ml y de T4 libre de 7,8 ng/dl. La ecografía de tiroides evidencia parénquima glandular heterogéneo. Se inicia tratamiento con metimazol 5 mg/día. Por manifestar astenia progresiva se solicita interconsulta con servicio de Endocrinología. En la evaluación inicial se evidencia aceptable estado general, con un peso corporal de 65 kg, presión arterial 130/80 mmHg, FC 70 latidos/min, afebril, bocio difuso grado 2 sin adenomegalias laterocervicales palpables. Se solicita un nuevo laboratorio donde se constata una TSH de 54 μ UI/ml y una T4 libre de 0,11 ng/dl con anticuerpos antitiroperoxidasa (ATPO) y anti-receptor de TSH (TRAb) negativos. Se suspende metimazol e inicia levotiroxina 100 μ g/día, la cual durante el seguimiento se incrementa a 112 μ g/día por hallarse una TSH de 5,4 μ UI/ml.

Revisión de la literatura

El desarrollo de la biología molecular y la inmunología del cáncer ha traído cambios drásticos en las terapias oncológicas de los últimos años. Además de la quimioterapia citotóxica convencional ahora están disponibles nuevos enfoques terapéuticos basados en el perfil molecular del tumor, como los inhibidores de la tirosina quinasa (ITQ) que bloquean ciertas señales autoinducidas por las células tumorales, o los inhibidores de puntos de control inmunitarios (IPCI) que actúan sobre el levantamiento de las barreras de inmunotolerancia al cáncer.

El principio de la inmunoterapia contra el cáncer es amplificar la reacción inmunitaria antitumoral adaptativa citotóxica mediada por células T. Una de las estrategias que se utilizan en la actualidad es bloquear puntos de control inmunitarios inhibidores: PD1 (muerte celular programada 1), PDL1 (ligando 1 de muerte celular programada) o CTLA4 (antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos). La inhibición de estos puntos de control inmunitarios impide frenar la proliferación y activación de las células T contra las células tumorales. Actualmente se comercializan tres familias de IPCI: anti-CTLA4 (ipilimumab, tremelimumab), anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab) y anti-PDL1

(avelumab, atezolizumab, durvalumab). Ipilimumab fue aprobado en 2011 por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el melanoma avanzado. Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal (mAb) IgG1 humano que bloquea CTLA-4, un IPCI de la activación de células T. El pembrolizumab y el nivolumab son mAb IgG4 y regulan la activación de las células T mediante el bloqueo de PD-1. Ambos fueron aprobados por la FDA en 2014 para el tratamiento del melanoma avanzado. Posteriormente, pembrolizumab fue aprobado para cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), linfoma de Hodgkin refractario, linfoma primario de células B grandes del mediastino y carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado. Finalmente, la FDA aprobó tanto el pembrolizumab como el nivolumab para su uso en pacientes seleccionados con cánceres con alto índice de inestabilidad de microsatélites (MSI) y deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento, que han progresado con la quimioterapia estándar (nivolumab en cáncer colorrectal metastásico con alto índice de MSI y pembrolizumab para el tratamiento de tumores sólidos alto-MSI irresecables o metastásicos en adultos y pediátricos).²⁷ Nivolumab también fue aprobado para NSCLC, carcinoma de células renales de riesgo bajo a intermedio, linfoma de Hodgkin, cáncer urotelial localmente avanzado, carcinoma hepatocelular (que progresó después de sorafenib), carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado o metastásico y NSCLC metastásico (que tienen progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento quimioterapia con base en platino). En 2015 se autorizó la primera combinación de inmunoterapia de ipilimumab más nivolumab para melanoma avanzado. Más recientemente, la FDA aprobó tres nuevos IPCI: atezolizumab, durvalumab y avelumab, todos ellos mAbs dirigidos contra el ligando 1 de muerte programada (PD-L1). Atezolizumab está aprobado para pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que no son elegibles para quimioterapia con cisplatino y también para pacientes con NSCLC que tienen progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia que contiene platino. Avelumab está aprobado para uso en pacientes con carcinoma de células de Merkel y carcinoma urotelial que tienen progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia. Durvalumab está aprobado para uso en pacientes con carcinoma urotelial que tienen progresión de la enfermedad

durante o después de la quimioterapia con platino o como tratamiento neoadyuvante o adyuvante.

Los anti-CTLA-4 y anti-PD-1/PD-L1 antagonizan la actividad antitumoral al bloquear los reguladores negativos de la función de las células T que existen tanto en las células inmunitarias como en las tumorales. Sin embargo, este efecto sobre el sistema inmunitario puede desencadenar eventos adversos relacionados como, por ejemplo, trastornos gastrointestinales (enterocolitis, enfermedad celíaca, gastritis), dermatológicos (erupción maculopapular, vitíligo, psoriasis), hepáticos (hepatitis) y endocrinos. Aunque con menor frecuencia, puede ocurrir toxicidad en sistema nervioso central, pulmones, riñones, páncreas, médula ósea y ojos.

La incidencia de efectos adversos endocrinológicos (EAE) notificados con el uso de IPCI oscila entre el 5 y el 20%.²⁸ Los más comunes son la hipofisitis aguda que produce hipopituitarismo y conduce a insuficiencia adrenal (IA) central, hipotiroidismo central e hipogonadismo hipogonadotrópico y enfermedad tiroidea (hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis) o anomalías en las pruebas de función tiroidea. Las endocrinopatías notificadas con menos frecuencia incluyen diabetes mellitus (DM) tipo 1 (DM1), IA primaria, hipercalcemia e hipoparatiroidismo. La hipofisitis aparece con mayor frecuencia en mujeres y en hombres mayores de 60 años. La toxicidad esquelética parece ser poco común, representando menos del 1% de los informes generales. El reconocimiento temprano y el manejo adecuado de estas toxicidades son fundamentales para reducir la aparición de complicaciones potencialmente mortales. La interpretación de los resultados de la evaluación hormonal puede complicarse por la enfermedad aguda y la administración de medicamentos que afectan el eje pituitario-tiroideo-suprarrenal. Además, con excepción de las pruebas de función tiroidea, las pruebas de laboratorio para la disfunción endocrina rara vez se realizan de forma rutinaria. En esta oportunidad, vamos a revisar la disfunción tiroidea asociada a IPCI.

La disfunción tiroidea es un efecto secundario frecuente de los ICPI. La incidencia de hipotiroidismo varía del 6 al 13% y la tirotoxicosis varía del 3 al 16%. Sin embargo, cuando se incluyen el hipotiroidismo o el hipertiroidismo subclínicos, la incidencia puede alcanzar el 28% y el 22%, respectivamente. El riesgo de hipertiroidismo e hipotiroidismo es mayor en pacientes tratados con anti-PD1 frente a anti-PD-L1 y anti-CTLA-4. Con la combinación de inmunoterapia el riesgo de to-

xicidad tiroidea es aproximadamente el doble que con monoterapia. La disfunción tiroidea ocurre con mayor frecuencia entre el 2° y 4° ciclo, pero se han reportado casos hasta tres años después del inicio del tratamiento, o incluso tan tempranamente como en el primer ciclo. En la Tabla I se expone la mediana de tiempo (en meses) desde el inicio de tratamiento con IPCI y el desarrollo de la toxicidad tiroidea. El riesgo de desarrollar trastorno tiroideo depende, al igual que para los ITQ, de los

antecedentes del paciente (predominio femenino y en ancianos), la existencia de trastorno tiroideo asociado, el tiempo de exposición y la combinación con otro IPCI. No está formalmente establecido que la presencia de ATPO o Tg-Abs, o los niveles de TSH en el extremo superior del rango normal antes de la prescripción de inmunoterapia estén asociados con una mayor riesgo de disfunción tiroidea.

Actualmente, se acepta que esta toxicidad se debe

Tabla I. Mediana de tiempo en meses entre inicio de la inmunoterapia y toxicidad tiroidea (modificado de Del Rivero y col.).

Clase de IPCI	Anti-CTLA4	Anti-PD1	Anti-PDL1
Nombre de IPCI	Ipilimumab	Nivolumab	Pembrolizumab
Hipertiroidismo	1,64 (1,18-3,64)	0,76-1,48 (0,03-14,2)	1,4 (0,03-22)
			3,2 (1,4-5,8) en CCR 4,9 (0,69-31) en NSCLC
Hipotiroidismo	2,13 (0,85-2,96)	2-3 (0,03-22)	3,5 (0,03-19)
			5,4 (0,69-11,3) en CCR 4,8 (0,49-31) en NSCLC

Abreviaturas: IPCI, inhibidores de puntos de control inmunitario; CCR, carcinoma de células renales; NSCLC, cáncer de pulmón de células no pequeñas

a una tiroiditis linfocítica silente, que en su presentación clínica es similar a la tiroiditis posparto, en el momento de la reactivación fisiológica del sistema inmune. Tras la amplificación de la respuesta inmunitaria adaptativa, se produce una reacción inmunitaria citotóxica mediada por células ligada a células NK maduras, células T colaboradoras CD4+ y células T CD8+ citotóxicas. A diferencia de las enfermedades autoinmunes típicas, por ejemplo, los trastornos autoinmunes iatrogénicos relacionados con ICPI se acompañan de una disminución de algunas células inmunosupresoras y un aumento de la expresión de HLA-DR en la superficie de los monocitos CD14+CD16+. Sin embargo, es posible que esta concepción fisiopatológica evolucione con el surgimiento de nuevas investigaciones.

Hipotiroidismo primario

Los síntomas que nos pueden hacer sospechar esta condición consisten en aumento de peso, intolerancia al frío, estreñimiento, depresión, pérdida de cabello, edema y astenia. El diagnóstico se establece mediante

pruebas de laboratorio que muestran TSH alta y T4 libre baja. Si estas pruebas son positivas, se recomiendan pruebas adicionales de ATPO. Los pacientes con hipotiroidismo primario deben recibir reemplazo con levotiroxina según las pautas actuales, comenzando con una dosis de 0,8 a 1,6 µg/kg.día. Sin embargo, en pacientes de edad avanzada y pacientes con enfermedades cardíacas, se recomienda una dosis inicial más baja de 25 a 50 µg por día con un aumento lento de la titulación para lograr la normalización de las pruebas de función tiroidea. También se recomienda repetir las pruebas de función tiroidea antes de cada dosis de inmunoterapia, dentro de las 6 a 8 semanas posteriores al inicio del reemplazo de hormonas tiroideas o ante cambio de dosis. Antes de iniciar tratamiento con levotiroxina es pertinente descartar insuficiencia adrenal concomitante.

Hipertiroidismo

Los síntomas más comunes de hipertiroidismo son pérdida de peso y taquicardia. Otros síntomas pueden ser la intolerancia al calor, temblores, ansie-

dad, diarrea y síntomas de actividad hipermetabólica. El diagnóstico se lleva a cabo ante niveles elevados de T4 libre o triyodotironina total (T3T) junto a niveles bajos de TSH. Esta complicación suele aparecer entre los 21 y 75 días de iniciado el IPCI. Mientras que la enfermedad de Graves-Basedow es muy rara, la tiroiditis es la causa más frecuente de tirotoxicosis y se observa con mayor frecuencia con los inhibidores de PD-1/PD-L1 que con los agentes anti-CTLA-4. La mayoría de las anomalías tiroideas son de bajo grado; sin embargo, se han notificado casos de tormenta tiroidea. El diagnóstico diferencial más importante es el síndrome del eutiroideo enfermo, caracterizado por TSH baja, pero no completamente suprimida, y niveles normales o bajos de T4 libre y T3T.

Entre las pruebas complementarias, se puede proceder a la determinación de los TRAbs o los ATPO. También podría plantearse un estudio de captación y centellograma tiroideo en casos donde la etiología no esté clara. Sin embargo, debido a que la principal causa es la tiroiditis, el impacto en el manejo clínico de estas exploraciones resulta insignificante. En casos excepcionales, donde se constaten hallazgos clínicos relacionados con la enfermedad de Graves (por ejemplo, oftalmopatía de Graves) estaría indicada la determinación de TRAbs y/o relación de captación tiroidea.

La tirotoxicosis causada por tiroiditis debe tratarse de manera sintomática con betabloqueantes (por ejemplo, 40-120 mg de propranolol por vía oral al día en dosis divididas, o 25-50 mg de atenolol por vía oral una o dos veces al día) para lograr un control de la taquicardia, los temblores y otros signos y síntomas relacionados con la tirotoxicosis. En casos raros de tirotoxicosis grave, puede plantearse un curso corto de glucocorticoides (1 mg/kg.día de prednisona o equivalente durante 1 a 2 semanas). Su utilidad radicaría tanto en su capacidad para suprimir la destrucción tiroidea como por la inhibición de la conversión periférica de T4 a T3, la hormona tiroidea más activa. Es importante resaltar que los fármacos antitiroideos

como las tionamidas (en nuestro medio, el metimazol) y el yodo radiactivo (yodo-131) no tienen ningún papel en la tirotoxicosis inducida por IPCI, ya que esta toxicidad no es causada por un exceso de síntesis de hormona tiroidea sino por la destrucción de la tiroides. Asimismo, la tiroiditis es un proceso autolimitado que conduce, de manera inexorable, al hipotiroidismo transitorio o permanente en una mediana de 6 a 12 semanas. Por lo tanto, se sugiere la reevaluación de los niveles de TSH y T4L cada 2-3 semanas. Ante una elevación de TSH ≥ 10 mUI/ml y/o niveles bajos de T4L se justifica el inicio de terapia con levotiroxina.

Se han publicado varias guías para el manejo de los trastornos de la tiroides inducidos por IPCI (II).¹⁰

Discusión del caso

El caso presentado describe un paciente que presenta toxicidad tiroidea, puntualmente una tiroiditis inducida por pembrolizumab, con una fase inicial de tirotoxicosis seguida de hipotiroidismo. La utilización de metimazol durante la fase de tirotoxicosis fue incorrecta. Eventualmente, podría haberse instaurado tratamiento sintomático con betabloqueantes y/o glucocorticoides. Como refleja la literatura, la enfermedad de Graves es muy rara; sin embargo, en caso de duda diagnóstica podrían haberse determinado ATPO y/o TRAbs. El tratamiento ulterior con levotiroxina, durante la fase de hipotiroidismo, se llevó a cabo con la dosis diaria habitual (1,5-1,7 $\mu\text{g}/\text{kg.día}$).

Conclusiones

La disfunción tiroidea se encuentra entre los efectos adversos más comunes durante la inmunoterapia anti-PD-1. Durante la fase de tirotoxicosis, el uso sistemático de tionamidas no se encuentra justificado ya que el proceso de tiroiditis es autolimitado, y la mayoría de las veces evoluciona espontáneamente hacia el hipotiroidismo.

Tabla II. Guías para el manejo de los trastornos tiroideos asociados a inmunoterapia (modificado de Deligiorgi y col.).

	ASCO ²⁵	SITC ²⁶	NCCN ²⁷	ESMO ²⁸
Hipotiroidismo	G1: continuar con IPCI			
	G2: podría evaluarse suspensión de IPCI hasta resolución de síntomas		HS: continuar IPCI	HS: LT4 si astenia
	TSH ≥ 10 μ UI/ml o TSH ≥ 4 μ UI/ml + síntomas: LT-4	G ≤ 2 : LT-4	Evaluación de función tiroidea cada 4-6 semanas.	Titulación de LT-4 hasta normalización de TSH.
	Evaluación de función tiroidea cada 4-6 semanas y titulación de dosis	Evaluación de función tiroidea cada 4-6 semanas y titulación de dosis.	TSH ≥ 10 μ UI/ml y/o síntomas: LT-4	Tiroiditis inflamatoria: prednisona 1 mg/kg.día con descenso gradual.
	G-4: LT-4 y suspensión de IPCI	G ≥ 3 : suspensión de IPCI y LT4	pocas semanas y titulación de dosis.	Considerar suspensión de ICPI en caso de paciente sintomático
	LT-4 EV en caso de mixedema. Consulta endocrinológica		Consulta endocrinológica	
Tirotoxicosis	G1: continuar con IPCI			
	G2: podría evaluarse suspensión de IPCI hasta resolución de síntomas	β -bloqueantes.	No síntomas: continuar IPCI.	β -bloqueantes.
	G3-4: igual que G2.	Evaluación de función tiroidea cada 2 semanas.	β -bloqueantes.	En raras situaciones: MMI o esteroides.
	Pacientes internados: prednisona 1-2 mg/kg.día (o equivalente) con descenso en 1-2 semanas. Solución saturada de yoduro de potasio o tionamidas	Suspensión de IPCI en caso de toxicidad G ≥ 3	Evaluación de función tiroidea cada 4-6 semanas.	Suspensión de IPCI hasta resolución de síntomas.

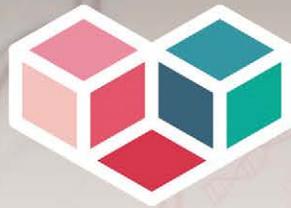
Abreviaturas: ASCO, *American Society of Clinical Oncology*; SITC, *Society of Immunotherapy of Cancer*; NCCN, *National Comprehensive Cancer Network*; ESMO, *European Society for Medical Oncology*; G, grado; IPCI, inhibidores de puntos de control inmunitarios; TSH, tirotrófina; LT-4, levotiroxina; MMI; metimazol.

Referencias

1. DiMasi JA, Grabowski HG. *Economics of new oncology drug development*. J Clin Oncol 25: 209-16, 2007.
2. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, y col. *Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer*. N Engl J Med 366: 2455-65, 2012.
3. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, y col. *Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer*. N Engl J Med 366: 2443-54, 2012.
4. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, y col. *Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study*. Lancet Oncol 18: 1182-91, 2017. Errata en: Lancet Oncol 18: e510, 2017.
5. Mehrvarz Sarshekeh A, Overman MJ, Kopetz S. *Nivolumab in the treatment of microsatellite instability high metastatic colorectal cancer*. Future Oncol 14: 1869-74, 2018.
6. Le DT, Durham JN, Smith KN, y col. *Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade*. Science. 357: 409-13, 2017.
7. Del Rivero J, Cordes LM, Klubo-Gwiedzinska J, y col. *Endocrine-related adverse events related to immune checkpoint inhibitors: Proposed algorithms for management*. Oncologist 25: 290-300, 2020.
8. Cheng R, Cooper A, Kench J, y col. *Ipilimumab-induced toxicities and the gastroenterologist*. J Gastroenterol Hepatol 30: 657-66, 2015.
9. Gentile NM, D'Souza A, Fujii LL, y col. *Association between ipilimumab and celiac disease*. Mayo Clin Proc 88: 414-7, 2013.
10. Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Fouad M. *Risk of cutaneous toxicities in patients with solid tumors treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis*. Future Oncol 11: 2471-84, 2015.
11. Kleiner DE, Berman D. *Pathologic changes in ipilimumab-related hepatitis in patients with metastatic melanoma*. Dig Dis Sci 57: 2233-40, 2012.
12. Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, y col. *Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors*. J Clin Endocrinol Metab 98: 1361-75, 2013.
13. Torino F, Barnabei A, Paragliola RM, y col. *Endocrine side-effects of anti-cancer drugs: mAbs and pituitary dysfunction: clinical evidence and pathogenic hypotheses*. Eur J Endocrinol 169: R153-64, 2013.
14. Illouz F, Drui D, Caron P, Do Cao C. *Expert opinion on thyroid complications in immunotherapy*. Ann Endocrinol (Paris) 79: 555-61, 2018.
15. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, y col. *Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis*. JAMA Oncol. 4: 173-82, 2018.
16. de Filette J, Jansen Y, Schreuer M, y col. *Incidence of thyroid-related adverse events in melanoma patients treated with pembrolizumab*. J Clin Endocrinol Metab 101: 4431-39, 2016.
17. Porta C, Gore ME, Rini BI, y col. *Long-term safety of sunitinib in metastatic renal cell carcinoma*. Eur Urol 69: 345-51, 2016.
18. Iwatani Y, Amino N, Tamaki H, y col. *Increase in peripheral large granular lymphocytes in postpartum autoimmune thyroiditis*. Endocrinol Jpn 35: 447-53, 1988.
19. Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegl S, y col. *Pembrolizumab-induced thyroiditis: comprehensive clinical review and insights into underlying involved mechanisms*. J Clin Endocrinol Metab 102: 2770-80, 2017.
20. Barroso-Sousa R, Ott PA, Hodi FS, y col. *Endocrine dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors: Practical recommendations for diagnosis and clinical management*. Cancer 124: 1111-21, 2018.
21. McMillen B, Dhillon MS, Yong-Yow S. *A rare case of thyroid storm*. BMJ Case Rep 2016;10.1136/bcr-2016-214603, 2016.
22. Osorio JC, Ni A, Chaft JE, Pollina R, y col. *Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer*. Ann Oncol. 28: 583-9, 2017.
23. Lee H, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, y col. *Characterization of thyroid disorders in patients receiving immune checkpoint inhibition therapy*. Cancer Immunol Res 5: 1133-40, 2017.
24. Nayak B, Burman K. *Thyrotoxicosis and thyroid storm*. Endocrinol Metab Clin North Am 35: 663-86, 2006.
25. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, y col. *Management of immune-related adverse events in*

- patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline.* J Clin Oncol 36: 1714-68, 2018.
26. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, y col. *Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group.* J Immunother Cancer 5: 95, 2017.
27. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, y col. *Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2019.* J Natl Compr Canc Netw 17: 255-89, 2019.
28. Haanen J, Carbonnel F, Robert C, y col. *Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol 28 (Suppl 4): iv119-iv142, 2017.
29. Deligiorgi MV, Sagredou S, Vakkas L, Trafalis DT. *The continuum of thyroid disorders related to immune checkpoint inhibitors: still many pending queries.* Cancers (Basel) 13: 5277, 2021.

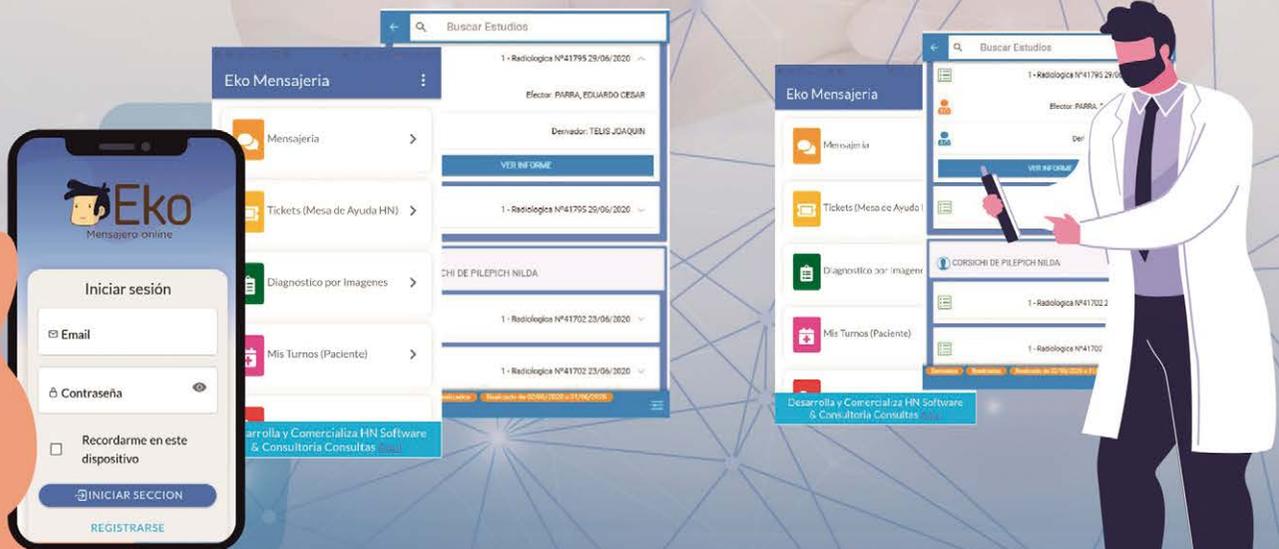
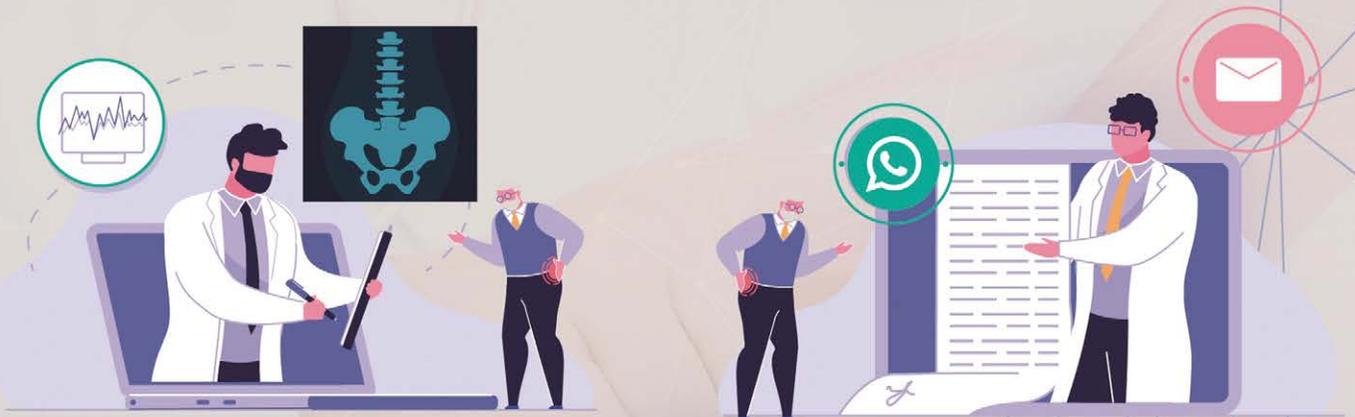
SOFTWARE DE DIAGNÓSTICOS POR IMÁGENES Y PROTOCOLOS



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.

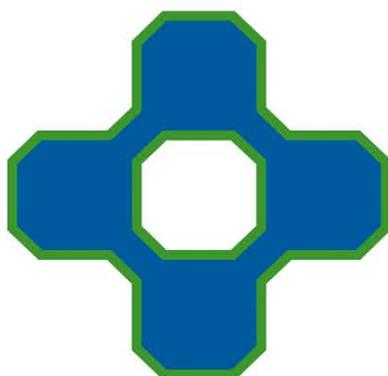
Además pueden recibir notificaciones de estudio listo para retirar por email o whatsapp.



Consultar por email a ventas@hnader.com.ar o cel.3416769758
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



Una nueva era en la medicina de precisión

PET/CT Biograph Horizon de Siemens®

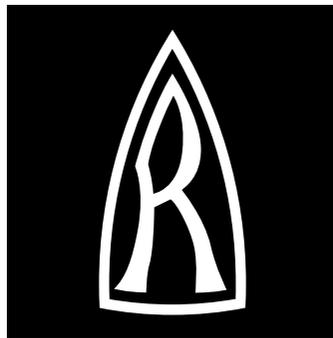
Mayor calidad de la imagen obtenida,
favoreciendo la detección de las lesiones.

Detección de lesiones más pequeñas
(de alrededor de los 2-3 mm de diámetro)

Menor dosis de radioactividad.

Mayor confort para el paciente al momento
de tomar las imágenes, por menor tiempo
de permanencia en la camilla.





ROEMMERS

CONCIENCIA POR LA VIDA

MÉDICOS FAMOSOS EN LA MEDICINA Y LA LITERATURA

Registro histórico y análisis sobre su deceso

ALBERTO ENRIQUE D'OTTAVIO*

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

Resumen

Las biografías de médicos famosos reseñan, habitual y escuetamente, lugares y fechas de su fallecimiento sin ahondar en sus causas ni en las posibles circunstancias coadyuvantes. Además de contribuir a la historia de la Medicina, esta información puede crear posibilidades investigativas que completen la historia natural de la enfermedad, develar lo desconocido ampliando lo acreditado, precisar lo polémico y dar certeza a lo incierto. Intentando llenar los antedichos hiatos, el presente registro lista un conjunto de profesionales sobresalientes en su práctica médica y en la Literatura, reseña lo conocido, lo debatible y lo dudoso en torno a su fallecimiento y efectúa un sucinto análisis complementario sobre lo recopilado al respecto.

Palabras clave: Medicina; Literatura; Fallecimiento; Historia; Análisis

FAMOUS PHYSICIANS IN MEDICINE AND LITERATURE

Historical record and analysis about their death

Summary

The biographies of famous doctors usually and concisely review the places and dates of their deaths without delving into their causes or speaking about possible contributing circumstances. Besides contributing to the history of Medicine, this information may create investigative possibilities that complete the natural history of the disease, unveiling the unknown by expanding what is accredited, specifying the controversies and giving certainty to the uncertain. In an attempt to fill the aforementioned gaps, this record lists a group of outstanding professionals in their medical practice and in Literature, reviews what is known, what is debatable and what is doubtful about their death, and makes a succinct complementary analysis of what has been compiled in this regard.

Keywords: *Medicine; Literature; Death; History; Analysis*

* Correo electrónico: aedottavio@hotmail.com

Introducción

Las biografías de médicos famosos reseñan, habitual y escuetamente, lugares y fechas de su fallecimiento sin ahondar en sus causas ni en las posibles circunstancias coadyuvantes. Además de contribuir a la historia de la Medicina esta información puede crear posibilidades investigativas que completen la historia natural de la enfermedad, develar lo desconocido ampliando lo acreditado, precisar lo polémico y dar certeza a lo incierto.

En contraste, constituyen ejemplos a seguir la crónica realizada por Sir William Osler acerca del proceso que derivó en su propia defunción¹ así como trabajos que incursionan en el deceso de renombrados personajes médicos y no médicos.²⁻⁵

Intentando aportar a los antedichos hiatos, el presente registro lista un conjunto de profesionales sobresalientes en su práctica médica y en la Literatura, reseña lo conocido, lo debatible y lo dudoso en torno a su finitud y efectúa un sucinto análisis complementario sobre lo recopilado al respecto.

Médicos famosos en su práctica profesional^{6,7}

Sin que alguna eventual ausencia implique desdoro hacia su connotación profesional, se listan cronológicamente a continuación médicos de ambos sexos famosos en su práctica según sus fechas de nacimiento y de muerte, sus gentilicios, una breve referencia a su relevancia y la causa de aquélla.

Hipócrates de Cos (circa 460 a. C.-circa 370 a. C.). Griego. Padre de la Medicina. Causa dudosa

Claudio Galeno Nicon (130 d. C.-210 d.C.). Griego. Médico del emperador romano Marco Aurelio. Motivo incierto

Metrodora (circa 200 d.C.-400 d.C.) Griega. Redactora del primer tratado médico, sobre lo que hoy sería Ginecología, escrito por una mujer. Causa imprevisible

Abū 'Alī al-Husayn ibn 'Abd Allāh ibn Sīnā, latinizado **Avicena** (circa 980-1037) Uzbeco. Polímata considerado uno de los más grandes médicos de todos los tiempos e importante precursor de la medicina moderna. Crisis intestinal grave cuyo tratamiento la transformó en fatal

Theophrastus Phillippus Aureolus Bombastus von Hohenheim (Paracelso) (1493- 1541) Suizo. Suele ser considerado como Heraldo de la Toxicología moderna por su frase *dosis sola facit venenum* (solo la dosis hace al veneno). Polémica causa de su deceso atribuida

a intoxicación crónica por mercurio (efecto tardío de sus experimentos alquímicos), a fractura craneal tras agresión por mercenarios de médicos enemigos o por envenenamiento adrede por terceros o accidental auto-infligido vía sobredosis de su elixir vital

Ambroise Paré (1510-1590) Francés. Padre de la Cirugía. Paro cardiorrespiratorio

Andreas Vesalius (1514-1564) Belga. Fundó la Anatomía Humana moderna. Falleció por intoxicación alimenticia o enfermedad contagiosa contraída en el barco en el que regresaba de su peregrinaje a Jerusalén

William Harvey (1578-1657) Inglés. Descubrió la circulación de la sangre. Accidente cerebrovascular (ACV), post-gotoso

Marcello Martillion Malpighi (1628-1694) Italiano. Fundó la Histología y muchos lo valoran como Padre de la misma. ACV

John Hunter (1728-1793) Escocés. Padre de la aproximación experimental a la Medicina; realizó la primera inseminación artificial humana. Infarto agudo de miocardio (IAM)

Caspar Friedrich Wolff (1733-1794) Alemán. Se lo estima fundador de la Embriología y Padre de ella. ACV

Johann Peter Frank (1745-1821) Alemán. Se lo reseña como padre de la Salud Pública y figura médica de primer orden en el desarrollo y establecimiento de la Medicina social. Fue el primer médico en diferenciar la diabetes mellitus de la insípida. Posible ACV post-gotoso

Edward Jenner (1749-1823) Inglés. Padre de la Inmunología y descubridor de la vacuna antivariólica. ACV

James Parkinson (1755-1824) Inglés. Describió la parálisis agitante, enfermedad que hoy lleva su epónimo: enfermedad de Parkinson. ACV

René Théophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826) Francés. Inventor del estetoscopio. Tuberculosis

Guillaume Benjamin Amand Duchenne (1806-1875) Francés. Pionero en el empleo de la electricidad como instrumento de experimentos psicológicos. (Ver Jean-Martin Charcot). ACV

John Snow (1813-1858) Inglés. Padre de la epidemiología moderna. ACV

Claude Bernard (1813-1878) Francés. Padre de la Fisiología Moderna (Harvey fue de la precedente) y fundador de la medicina experimental. Padece pielonefritis, coriza y cefaleas severas, enterocolitis repetitivas

y neuralgias ciáticas. En ese contexto, falleció por causa imprecisa

James Paget (1814-1899) Inglés. Valorado, junto a Virchow, como uno de los fundadores de la patología científica. Paget no pudo recuperarse de la pérdida de su esposa, acaecida en 1895, experimentó un deterioro progresivo y la razón de su muerte no se precisa

Ignaz Philipp Semmelweis (1818-1865) Húngaro. Develó que la fiebre puerperal (sepsis o “fiebre del parto”) mermaba radicalmente mediante desinfección manual. Su deceso se produjo a raíz de una septicemia derivada de herida gangrenada posiblemente causada por una golpiza recibida de los guardias en el manicomio donde fue internado forzosamente. Alzheimer, sífilis

Rudolf Virchow (1821-1902) Polaco. Padre de la patología moderna y creador de la teoría celular. Insuficiencia cardíaca

Elizabeth Blackwell (1821-1910) Inglesa. Primera mujer médica en EE.UU. Fundó la Enfermería para Mujeres y Niños de Nueva York con su hermana Emily. ACV

Jean-Martin Charcot (1825-1893) Francés. Fundó la neurología moderna junto a Guillaume Benjamin Amand Duchenne. Insuficiencia coronaria severa de carácter crónico. Según algunos autores, habría fallecido de IAM y de acuerdo a otros, de edema pulmonar

Henry Gray (1827-1861) Inglés. Publicó la guía sobre anatomía “Anatomía de Gray”, con hasta 40 reediciones (incluso en CD-ROM). Viruela

Joseph Lister (1827-1912) Inglés. Descubrió el catgut y promovió el uso de la práctica quirúrgica de la asepsia y la antisepsia. No se especifica la causa de su muerte

Robert Heinrich Hermann Koch (1843-1910) Alemán. Identificó el bacilo de la tuberculosis, hoy su epónimo. IAM

Bartolomeo Camillo Emilio Golgi (1843-1926) Italiano. Premio Nobel de Medicina y Fisiología 1906, junto a Santiago Ramón y Cajal, por sus trabajos sobre la estructura del sistema nervioso. Paro cardiorrespiratorio

William Osler (1849-1919) Canadiense. Padre de la Medicina Interna (él adjudicaba tal honor a Avicenna). Neumonía

Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) Español. Premio Nobel de Medicina y Fisiología 1906, junto a Camillo Golgi, por sus trabajos sobre la estructura

del sistema nervioso. Agravamiento de dolencia intestinal que produjo paro cardiorrespiratorio

Sigmund Freud (1856-1939) Checo. Padre del psicoanálisis. Cáncer de laringe

Cecilia Grierson (1859-1934) Argentina. Primera médica en el país. Propulsora del feminismo. Cáncer de útero

Alexander Fleming (1881-1955) Escocés. Descubrió la penicilina. IAM

Georgios Nikolas Papanikolaou (1883-1962) Griego. Pionero en citopatología y detección precoz del cáncer, ideó la citología exfoliativa. IAM

Bernardo Alberto Houssay (1887-1971) Argentino. Premio Nobel en Medicina y Fisiología en 1947 por su descubrimiento del rol hipofisario en la regulación de la glucemia. Paro cardiorrespiratorio

Helen Brooke Taussig (1898-1986) Estadounidense. Fundó la cardiología pediátrica. Accidente automovilístico

Alfred Blalock (1899-1964) Estadounidense. Desarrolló la operación de *shunt* de Blalock-Taussig que permitió aliviar quirúrgicamente la cianosis de la tetralogía de Fallot (síndrome del bebé azul). Cáncer ureteral metastático

Albert Bruce Sabin (1906-1993) Polaco. Creó la segunda vacuna (oral) contra la poliomielitis. Insuficiencia cardíaca

Virginia Apgar (1909-1974) Estadounidense. Fundó la neonatología. Hepatopatía

Rita Levi-Montalcini (1909-2012) Italiana. Premio Nobel de Medicina y Fisiología 1986 compartido con Stanley Cohen por el descubrimiento del primer factor de crecimiento conocido en el sistema nervioso. Paro cardiorrespiratorio

Jonas Edward Salk (1914-1995) Estadounidense. Desarrolló la primera vacuna (inyectable) contra la poliomielitis. Insuficiencia cardíaca

René Gerónimo Favaloro (1923-2000) Argentino. Desarrolló el *bypass* coronario con empleo de arteria mamaria interna. Suicidio

Méxicos famosos en Literatura⁶⁻⁹

Dentro de esta categoría son incluidos médicos que, más allá de haberse graduado en tal ciencia, arte y tecnología, se dedicaron esencialmente a la escritura de novelas, cuentos, poemas, relatos infantiles, piezas teatrales, ensayos y/o biografías, entre sus producciones salientes.

Si bien tal *eros literario* suele atribuirse a su contacto frecuente con nacimientos, enfermedades y muertes, puede que provenga *in toto* de las luces y sombras, grandezas y miserias, fortalezas y debilidades, propias del ser humano.

Además, dado que nada de lo humano debiera resultar ajeno a los profesionales de la salud, no debe extrañar, entonces, que lo susodicho los impulsara hacia este menester.

Omitiendo el motivo de su fama por su público conocimiento y la vastedad de su obra, se ha seguido aquí idéntica organización que en el ítem precedente.

François Rabelais (circa 1483-1553) Francés. Causa incierta

Johann Christoph Friedrich Schiller (1759-1805) Alemán. Tuberculosis

Oliver Wendell Holmes (1809-1894) Estadounidense. Paro cardiorrespiratorio

Arthur Ignatius Conan Doyle (1859-1930) Británico. IAM

Margaret Georgina Todd (1859-1918) Británica. Suicidio

Antón Pávlovich Chéjov (1860-1904) Ruso. Tuberculosis

Pío Baroja y Nessi (1872-1956) Español. Insuficiencia cardíaca arterioesclerótica

William Somerset Maugham (1874-1965) Francés. Neumonía

Baldomero Fernández Moreno (1886-1950) Argentino. ACV

Gregorio Maraón y Posadillo (1887-1960) Español. ACV

Mijaíl Afanásievich Bulgákov (1891-1940) Ruso. Insuficiencia renal

Archibald Joseph Cronin (1896-1991) Británico. Broncopatía

Florencio Escardó (pseudónimo Piolín de Macramé) (1904-1992) Argentino. IAM

Pedro Laín Entralgo (1908-2001) Español. Paro cardiorrespiratorio

Frank Gill Slaughter (1908-2001) Estadounidense. Paro cardiorrespiratorio

André Soubiran (1910-1999) Francés. Paro cardiorrespiratorio

Nawal El Saadawi (1931-2021) Egipcia. Enfermedad no precisada

Michael Crichton (1942-2008) Estadounidense. Linfoma

Análisis de ambas categorías

En general, las causas de muertes están ligadas a la interacción entre lo personal (herencia genética) y lo ambiental según lugar y tiempo (alimentación, actividad física, exposición a contaminantes y/o a factores ligados con su práctica profesional, costumbres culturales dominantes –alcohol, tabaco, drogas, etc.–, estrés, avances científico-tecnológicos disponibles y utilizados, entre los destacables).

En particular, de 41 médicos famosos en propio campo durante las cuatro edades históricas, veintitrés fallecieron por causas cardiovasculares (57,5%), siete por causa incierta o dudosa, tres por cáncer y el resto por tuberculosis, crisis intestinal agravada por tratamiento, septicemia, viruela, neumonía, hepatopatía, accidente y suicidio, a razón de uno por causa.

En lo atinente a médicos escritores, de 18 casos compilados, totalidad circunscripta a las edades moderna y contemporánea, hubo ocho decesos por causa cardiovascular (44%), a los que se sumaron dos por tuberculosis y uno para cada uno de estos motivos (suicidio, insuficiencia renal, bronquitis aguda, cáncer y motivo incierto).

En ambas categorías, excediendo lugar y época de existencia, personales predisposiciones genéticas y la influencia aún presente de los padecimientos cardiovasculares como causa de muerte,¹⁰ los factores de riesgo hoy conocidos (malnutrición, actividad física escasa o nula, hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes, obesidad y sobrepeso, estrés, tabaquismo, alcoholismo, edad y sexo) así como la ausencia del arsenal diagnóstico-terapéutico del que se dispone en el presente habrían coadyuvado mayoritariamente a los desenlaces en los conjuntos listados.

Cotejando unas y otras, dable es apreciar: a) bastante dispersión etaria, lo que hace que la utilidad de esta variable resulte mayor en cada caso que en el conjunto, y b) inexistencia de diferencias notorias entre ellas pese a que, *prima facie* y sin escudriñar a fondo los factores de riesgo, podría suponerse que la escritura, de ser desestresante, otorgaría cierto beneficio al respecto.

Conclusión

Actualmente se subraya la necesidad de que el certificado de defunción tenga la mayor especificidad posible, y que, a la par de registrar la enfermedad, lesión o causa externa que produjo directamente la

muerte, evite los términos paro cardíaco, fallo respiratorio o cardíaco o paro cardiorrespiratorio como motivo de fallecimiento.

Tal requerimiento se basa en que la causa básica o directa de muerte, obtenida a partir de los registros de defunción, constituye un insumo relevante para la investigación, la planificación y seguimiento de políticas públicas, y la evaluación de la atención en salud

Si bien en este trabajo se visualiza una mayoría de causas imprecisas, a la luz de lo analizado se pone el acento en la nada morbosa importancia histórica y médica de indagar sobre el tema aquí abordado allí donde hasta ahora campea lo escaso, lo ignorado, lo ambiguo o lo controvertido, ya que la causa de muerte suele hablarnos de una forma de vida y que ésta tiene un valor sin igual: el de ser pasible de mejoramiento.

Referencias

1. Barondess JA. *A case of empyema: notes on the last illness of Sir William Osler*. Trans Am Clin Climatol Assoc 86: 59-72, 1975.
2. Mariotti M. *The disease which caused the death of the famous Professor Gaspare Luigi Pacifico Spontini, Count of St. Andrea, and the description of his physician, Enrico Camerini Fanese, doctor of philosophy and medicine*. Minerva Med 46: 1076-82, 1955.
3. Jenkins JS. *The medical history and death of Mozart*. J R Coll Physicians Lond 25: 351-3, 1991.
4. Miranda M. *Johann Sebastian Bach's disease and his bizarre English physician*. Rev Med Chile 147: 356-60, 2019.
5. Majka L, Goździk J, Witt M. *Cystic fibrosis - a probable cause of Frédéric Chopin's suffering and death*. J Appl Genet 44: 77-84, 2003.
6. Prokopakis EP, Hellings PW, Velegakis GA, Kawauchi H. *From ancient Greek medicine to EP3OS*. Rhinology 48: 265-72, 2010.
7. Buzzi A, Doisenbant AR. *Evolución histórica de la medicina*. Editorial Médica Panamericana; Buenos Aires, 2008.
8. Navarro FA. *Médicos escritores y escritores médicos*. Ars Med 1: 31-44, 2004.
9. Ramírez Camacho R. *Escritores médicos, médicos escritores y médicos que escriben*. Sem Med 62: 65-84, 2017.
10. Soterias A. *Mortalidad en los médicos*. EFE: Salud 2019; <https://www.efesalud.com/mortalidad-medicos-causas-cancer>
11. Organización Panamericana de la Salud. *Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud*. Volumen 2. 10ª Revisión. OPS; Washington, DC, 2016.

FANTASÍAS CON EL CELLO

No todo tiempo pasado fue mejor

–*Nel mezzo del cammin di nostra vita, mi ritrovai per una selva oscura ché la diritta via era smarrita.*¹

–¿Qué bueno tenerlo por acá, de veras muy agradecido por haberse acercado, podrá imaginarse que uno viene haciendo malabares como para no perderse en *questa selva selvaggia e aspra e forte che nel pensier rinova la paura.*²

–*Amico mio*, lo ocurrido en estos últimos meses casi hasta tiene ribetes de una representación dantesca.

–Ya lo creo. No sé usted, pero esta suerte de ostracismo al que hemos sido confinados atraviesa hasta la madera más noble y uno termina impregnado de una añoranza nunca experimentada.

–Para serle sincero he venido pensando mucho en su obligada reclusión apartado del trajinar diario de los ensayos y los conciertos... de ese ajeteo suyo y también mío que con toda la sobrecarga que a veces nos propicia, sazona sin embargo el diario vivir y le otorga valía al estar siendo.

–Total coincidencia. Definitivamente, he llegado a aprender que todo es comparado con qué. Así pues, me prometí no volver a renegar de cuestiones que a la luz de esta pandemia no son más que nimiedades.

–Aplaudo su decisión y ya querría hacerla mía, pero los mortales solemos olvidarnos pasado un tiempo, de lo cual no me siento eximido.

–No deje de intentarlo.

–De eso se trata... Mientras me decidía a visitarlo, pensaba que la ocasión es buena para recordar historias tanto o más complicadas que las actuales, en tiempos donde ustedes justo comenzaban a incursionar en el campo de la gran música.

–No entiendo adónde quiere llegar...

–Calma, ya verá que sí. Si no estoy equivocado la familia “violín”, incluidos los instrumentos del tamaño de un violonchelo, surgió a principios del siglo XVI como un grupo distinto a los de viola da gamba.

–Hasta donde sé, las primeras presentaciones de la estirpe “violinesca” tuvieron lugar en el norte de Italia alrededor de 1530. Tenían que ver con lo que hoy llamamos violines, violas y violonchelos. Los violonchelos más antiguos que se conservan fueron confeccionados por Andrea Amati, un pionero de esa célebre familia de *luthiers*.

–Le consulto, ¿violoncello en italiano vendría a significar “pequeño violone” o viola grande?

–Exacto. La raíz viola, deriva del latín medieval *vitula*, que significa instrumento de cuerda.

–He estado husmeando un poco y al parecer, el violonchelo puede haber sido utilizado a modo de bajo continuo en obras de Francesca Caccini en Florencia y Barbara Strozzi en Venecia en la primera mitad del siglo XVII.

–Probablemente, sé que el mismo Monteverdi hizo referencia a un *basso de viola da braccio* o violín bajo que podría haber sido un antepasado del violoncello.

–Allí es precisamente donde quería llevarlo.

–¿Monteverdi?

–Ocurre que en él confluye la cuestión musical y las peripecias vinculadas al brote de peste bubónica que se dio en el norte de Italia entre 1629 y 1631.

–¿Estamos hablando de una enfermedad parecida a esta pandemia?

–Nada que ver, estaba ocasionada por una bacteria, la *Yersinia pestis*.

–¿Qué es un buen romance?

–Viene a ser un microbio mucho más grande, comparado con el virus, que infecta a las ratas y sus inseparables pulgas, las cuales también nos pican a nosotros y así nos terminan transmitiendo el intruso.

–Y cómo fue que se expandió en esa región?

–La enfermedad habría sido llevada a Mantua por las tropas francesas y alemanas como parte de la disputa por

1 A mitad del camino de la vida, en una selva oscura me encontraba porque mi ruta había extraviado.

2 ¡...esta salvaje selva, áspera y fuerte que me vuelve el temor al pensamiento! La Divina Comedia, Canto

el ducado tras el fallecimiento del duque Vicente Gonzaga II en 1629.

–Pero Monteverdi hacía rato que se había trasladado a Venecia.

–Es que la enfermedad se fue extendiendo.

–Perfecto.

–La retirada del ejército alemán hacia el norte, permitió que inicialmente el brote se corriera a Milán. Sus autoridades creían que los decesos estaban ocasionados por emanaciones pútridas de los pantanos y les costó bastante entender que el problema bien podía ser de otra índole.

–¿La medicina ya sabía de este germen?

–Ni por las tapas, la idea de estos animáculos como responsables aparecerá un par de siglos después. En paralelo, otros sostenían que se debía a la presencia de individuos indignos abocados a esparcir ungüentos pestíferos, “los untadores”. El temor a los untos hizo que nadie usara capa, para evitar cualquier roce con ropa contaminada.

–Digamos que eran presa del terror.

–Razones no faltaban, en el pico de la epidemia Milán llegó a registrar 3.500 decesos en un día, y en su conjunto fallecieron unas 60.000 personas de los 130.000 habitantes que tenía la ciudad.

–Pero ¿dónde entra Monteverdi?

–Verá usted, así como la plaga se cobró la vida de unas 280.000 almas, entre 1630 y 1631 Venecia perdió una tercera parte de sus 140.000 ciudadanos.

–¡Ahora sí, el maestro debe haber estado muy preocupado!

–Para colmo de males, entre las víctimas estaba su asistente en San Marcos y el compositor Alessandro Grandi. Su hermano menor, Giulio Cesare, también murió en esa época, y todo lleva a pensar que a causa de la peste.

–Sé que Monteverdi fue admitido en la tonsura en 1631, y ordenado sacerdote durante 1632.

–Exacto, se cuenta que la epidemia lo ayudó en esa decisión, incluso compuso una misa para la liberación de la plaga interpretada en noviembre de 1631.

–Un dato que sirve para entender un poco más sobre su vida. En lo particular, Monteverdi fue quien supo articular el tardo renacimiento con el primer barroco; como dijera Gabrielle D’Annunzio era *il divino Claudio*.

–Muy cierto, nos olvidemos que dotó a la ópera del “canon” que tanto estaba haciendo falta.

–Un gran cremonés al igual que los Amati.

–Dicho sea de paso, la ciudad también fue la cuna de Antonio Stradivari y Giuseppe Guarneri.

–Por cierto... Cuando uno revisa la historia del arte es difícil encontrar un ejemplo que emparde con lo ocurrido en la Italia de aquel tiempo. Tantas veces me he preguntado el por qué.

–Si bien no ha de corresponder a una única causa, los mecenazgos y las firmes decisiones de las grandes familias que controlaban esas ciudades-estado deben haber contribuido bastante. Pero nada ocurre de buenas a primeras, los siglos precedentes fueron preparando el terreno para que en un determinado momento se produjera el salto cualitativo.

–Los Medici, por ejemplo.

–A no dudarlo, para mi gusto fueron eximios representantes de esa prosapia de bienhechores.

–¿Cuándo entraron en escena?

–A partir de su posición de banqueros, comienzan a ocupar el poder político en la segunda mitad del siglo XIV, a poco de que aquella Europa saliera de otra gran epidemia.

–¿Como la de 1630?

–Peor aún, es lo que hoy se llama la segunda gran plaga.

–¿Tan así de calamitoso?

–Fue un brote que llegó a esparcirse por todo el continente. La enfermedad habría arrancado en China alrededor del año 1331 y se extendió por vía de las rutas comerciales, marítimas y terrestres a ciudades del Mediterráneo.

–En aquellos tiempos los eventos no se daban de un día para el otro.

–Sin duda. Arribó a Italia en 1348 y cuando el mal desapareció, tres años después, la tasa de mortalidad oscilaba entre un 25 y 50 por ciento, según la población en cuestión.

–¡Por todos los cielos! Y ¿qué les producía?

–La forma más común presentaba bubones en la axila o la ingle; que podían extenderse a otras partes del cuerpo, acompañado de unas manchas negras o moradas como consecuencia de hemorragias internas, sumado a fiebre muy elevada.

–La aparición de esos bubones anticipaba el curso fatal, me imagino.

–En líneas generales el deceso se producía dentro de una semana. Pero también existía una variante que afectaba el aparato respiratorio y se transmitía por vía aérea la cual provocaba la muerte en un par de días. Igualmente podía darse una forma septicémica o envenenamiento de la sangre.

–¿Y qué explicación se daba?

–Debido a la fuerte asociación entre religión y salud, algunos interpretaron a la enfermedad como un modo de persuasión para apartarse de actos pecaminosos.

–Nada nuevo bajo el sol.

–Otros buscaban chivos expiatorios dentro de las distintas comunidades.

– ¡Los judíos seguramente!

–En primera fila secundados por leprosos y otros grupos minoritarios. Castigar a estas gentes se volvió acostumbrado en algunas regiones, y muchos inocentes fueron quemados vivos. En Mainz, por ejemplo, unas 12.000 personas fueron eliminadas por “ocasionar” la enfermedad.

–La historia de la humanidad nunca termina de estremecerme.

–El desconcierto debe haber sido total, y como tampoco contaban con suficientes médicos ni curanderos, la gente recurrió a un menú de posibilidades variopintas.

–Si la enfermedad era un castigo de Dios, rezar debe haber sido una opción lógica.

–Por supuesto. Algunas comunidades patrocinaron reuniones de oración, y los sacerdotes encabezaban grandes procesiones, pidiendo perdón para que Dios los apartara de ese mal. Las velas fueron vistas como algo beneficioso y se las encendían como ofrendas a Dios. Le cuento que, en Barcelona, habían confeccionado una de cuatro millas de largo para rodear la ciudad y protegerla.

–Lo que se dice *un vero capolavoro*.

– ¡Qué le parece! En Siria se llegó a concluir que el ayuno y la oración eran los mejores remedios. Datos históricos refieren, incluso, que en una mezquita se congregaban judíos, cristianos y musulmanes para orar juntos, y apelar a la misericordia divina.

–Me atrevo a decir que no habrán faltado quienes se infringieron una suerte de autocastigo.

–Desde luego. Algunos concibieron que para mayor beneficio también era necesaria la flagelación. En algunas partes de Europa, grupos de hombres viajaban de pueblo en pueblo azotándose unos a otros.

–Uno se imagina que el arribo de la plaga a una comunidad debe haber sumido a los habitantes en la desesperación.

–La gente consideraba que usar sanguijuelas, bañarse en orina humana, usar excrementos, o colocar animales muertos en las casas podían proteger de la enfermedad. Otra medida preventiva implicaba matar perros y gatos locales, creyendo que de alguna manera reducirían la propagación de la peste.

– ¿A nadie se le ocurrió pensar en las ratas?

–Evidentemente no. Por suerte con el tiempo, las

autoridades comenzaron a advertir que después de una gran reunión, enfermaban más personas mientras que una menor exposición reducía la probabilidad de contagio, con lo cual empezaron a evitar la cercanía con los enfermos.

–Un poco de racionalidad al fin.

–De ser posible, los apestados eran enviados a casas de plagados para vivir en aislamiento con enfermos de similares características. Los no afectados, por su parte, procuraban abandonar el lugar ante el primer signo de enfermedad, cuanto más lejos mejor.

–Ya existía esta historia de la cuarentena.

–Le cuento. Italia comenzó a exigir que los viajeros permanecieran unos 30 días en la actual Dubrovnik. Quienes se mantenían sanos durante ese tiempo podían después ingresar a la península. Ese período se extendió 10 días más y de ahí deriva la bendita palabra.

–Efectiva y angustiante al mismo tiempo.

–Como dicen ahora ajo y agua. En Milán, la reglamentación establecía que las viviendas de los enfermos debían estar selladas

– ¡Qué despiadados!

–Pero los resultados como medida de control eran positivos, y a otra cosa mariposa.

–Se me hace que los médicos también se sintieron compungidos.

–Si bien algunos curanderos y médicos deben haber abandonado la ciudad ante el arribo de la plaga cercana, muchos se quedaron para atender a los enfermos. Utilizaban dos métodos de protección personal. Por un lado, resguardar completamente sus cuerpos empleando largas batas de cuero; y por el otro cubrirse el rostro con máscaras que simulaban picos de pájaro, destinadas a contener hierbas aromáticas, antiplaga supuestamente.

–Por cierto, son imágenes con las que me he topado muchas veces, no sabía que obedecía a esta cuestión odorífero-preventiva.

–Los curanderos en tanto fumigaban el aire cuando visitaban a una persona enferma.

– ¡Se pertrechaban bien los muchachos!

–Llevaban una suerte de “incienso portátil” capaz de contrarrestar los “vapores” de la plaga. Cuando nada de esto estaba disponible, tras la visita al paciente, el sanador recurría a compuestos olorosos dotados de propiedades limpiadoras.

–Quizás el temor haya promovido una ruptura en el orden social, con pocas personas dispuestas a ayudar a los enfermos.

—Ha dado en el clavo. Los hospitales eran principalmente para los viajeros o los pobres, por lo que la gente permanecía en sus hogares sola o con familiares para su cuidado. Era muy infrecuente que los vecinos se ayudaran entre sí, y con la alta tasa de mortalidad, el último sobreviviente del grupo a menudo no tenía quien cuidara de él o de ella.

—También habrá habido suicidios.

—Admitamos que sí. En paralelo se necesitaron más sitios para la sepultura con el agravante de que el número de hombres sanos a cargo de los sepelios iba en disminución. Al principio, la gente llevaba los cuerpos de sus seres queridos a las iglesias, pero posteriormente se recurrió a fosas comunes porque la situación era desbordante.

—En función de lo que escucho tengo una pregunta que espero pueda responderme.

—Si está en mis posibilidades con mucho gusto.

—¿Puede que esta gran sacudida continental haya tenido que ver con los sucesos de la centuria siguiente?

—Interesante su planteo, mi respuesta va en esa dirección e intentaré fundamentarla.

—¡Soy todo oídos!

—Pues verá usted. Durante los siglos previos a la llegada de la peste negra, la población de Europa había crecido de manera constante y la economía había mejorado, generando más demandas a la agricultura y consecuentemente mayores precios de los alimentos.

—¿Y con eso?

—Por tanto, era más fácil para los terratenientes oprimir a los pobres y tener la situación bajo control. Los campesinos no sólo tenían una injusta paga, sino que estaban mal alimentados, con poco acceso a cualquier forma de atención si enfermaban.

—Pero vino la plaga...

—Que diezmó particularmente a las clases más bajas.

—Digamos que se produjo un cambio en la relación de poder.

—Así es. Como resultado de estos vaivenes, el campesinado y los acomodados posicionados por debajo de la nobleza comenzaron a ganar mejores sitios en la sociedad.

—A ver, la escasez de mano de obra hizo que los poderosos tuviesen que ser más permisivos a las demandas de los trabajadores.

—¡Bravo! Incluso con este nuevo estado de cosas,

surgió un acuerdo por el cual el arrendatario podía hacer uso de su ingenio para volver a la tierra lo más provechosa posible.

—Sectores sociales hasta ese momento relegados empezaron a hacer oír su voz, entonces.

—¡Nuevos aires! El protagonismo incluso llegó a darse en los ámbitos con poder de decisión, según las características de cada nación.

—Que para el caso de Italia se concentraba en las ciudades estados.

—*Bravissimo!* Para las artes esto constituyó una suerte de plusvalía puesto que las decisiones para apoyarlas estaban bajo la égida de pocas personas.

—Más fácil decidir.

—Y si le quiere sumar otro ingrediente, la caída de Constantinopla hizo que muchos eruditos buscaran refugio en Italia.

—Pero también convengamos que el *Trecento* italiano constituyó un período de una notoria actividad artística sea la pintura, arquitectura, literatura como la música.

—Naturalmente, aparecieron nuevas formas de expresión, como la canción profana en italiano.

—Fíjese usted que aun cuando el lenguaje musical estaba más relacionado con la música del tardío medioevo, hay una especie de anticipo renacentista. No sé... estoy pensando en Francesco Landini, los madrigales y la cadencia que lleva su nombre muy frecuentada en la polifonía que floreció después.

—El corolario, en definitiva, es que tras una hora tan oscura como aquella horrible epidemia, el mundo recobra fuerzas, se reorganiza, recompone y emprende una nueva senda.

—¡Que viva el renacimiento!

—Ustedes incluidos.

—Después vinieron otros desarrollos. Alrededor de 1700, los músicos italianos popularizaron el violonchelo en el norte de Europa, aunque el violín bajo se siguió utilizando durante otras dos décadas en Francia.

—Pero muchos violines bajos fueron reducidos de tamaño para convertirlos en violonchelos de acuerdo con el patrón desarrollado.

—¡Nosotros también tenemos nuestra historia!

—Mucho más placentera, por cierto.

—Tengo otra pregunta en el tintero.

—Que salga a la luz, pues.

—¿Por qué la segunda gran plaga?

–Es que la peste bubónica no fue la primera enfermedad generalizada con la que se topó este mundo más próximo.

–¿Hubo otra?

–Vaya uno a saber cuántas. La historia escrita da cuenta de una anterior, llamada la plaga de Justiniano, que se había extendido por el Imperio Bizantino entre los años 541 y 542.

–¿Justiniano fue el emperador de Oriente?

–Ciertamente, en su empresa de reunir al Imperio Romano, para el 540 había conquistado todo el norte de África y Italia. Sus ejércitos marchaban por el norte de Italia, Francia, Bélgica, Suiza occidental, incluso regiones de los Países Bajos y Alemania; pero fueron frenados por un contraataque, porque las tropas habían sido menguadas por la plaga.

–¿Se trataba de la misma enfermedad del siglo XIV?

–Aparentemente sí.

–Había comenzado en Egipto y luego se dispersó, a través de los barcos transportadores de granos que también llevaban ratas y pulgas. Desde el Imperio Bizantino se extendió tan al norte como Dinamarca mientras que hacia el oeste llegó hasta Irlanda.

–¿Tuvo la misma gravedad?

–Durante su apogeo, la virulencia fue casi tan destructiva como la peste bubónica. Según el historiador bizantino Procopio, esta plaga mató a 10.000 personas por día en Constantinopla. La precisión de una estadística de tantos siglos atrás no se puede verificar; otros sostienen que el número más cercano habría sido unos 5.000 diarios.

–Lo cual sigue siendo un horror.

–Aproximadamente el 40 por ciento de los habitantes de Constantinopla y hasta el 25 por ciento de la población del Mediterráneo oriental podría haber muerto durante esta primera ola de la plaga. Los cuerpos quedaban apilados al aire libre porque los espacios y los enterradores no daban abasto.

–¿Y un buen día desapareció?

–Lamentablemente con esta plaga, se dieron recurrencias, aunque menos devastadoras, más que nada en la zona mediterránea, en la medida que a la región arribaban personas carentes de inmunidad.

–No entiendo.

–Cuando nos infectamos con un microbio el cuerpo desarrolla una respuesta defensiva que permanece

almacenada cual especie de recuerdo, por si nos volviéramos a topar con ese agente.

–¿Y entonces?

–Llegado el caso, nuestro organismo responderá rápida y consecuentemente la nueva infección será de poca monta... nos habremos vuelto inmunes.

–Ahora sí.

–Por razones que siguen sin aclararse, cierto es que alrededor del año 750, la enfermedad cesó de propagarse.

–Para bien de la humanidad.

–Ya lo creo, de todos modos, aquella plaga tuvo un gran impacto en la historia de occidente. Justiniano estaba a punto de reunificar los Imperios, pero la peste se lo impidió, por así decirlo.

–Al fin y al cabo, estas enfermedades han tenido una notoria influencia sobre el devenir histórico de las distintas civilizaciones.

–Estoy absolutamente convencido de eso, ejemplos abundan. Sin ánimo de seguir cargando las tintas le cuento que el mismo Pericles falleció durante la plaga de Atenas en el año 429 antes de Cristo.

–¿Aquel del Siglo de Oro?

–El mismo que viste y calza. Según Tucídides, su desaparición fue un desastre para Atenas, habida cuenta que sus sucesores no estaban a su altura. En sus textos, el escritor anticipa lo que será el fin de la gloria y magnificencia de la ciudad.

–Me quedo con el medio vaso lleno del Renacimiento.

–Es que el arte también ha servido de alivio para los dolores de la vida, su gran objetivo a la postre es la persona humana.

–Dentro de las 4 últimas canciones de Richard Strauss, una de ellas es la síntesis poético-musical más perfecta, para mi gusto, de los sentimientos experimentados por alguien que ve la bandera de llegada.

–¿Estamos hablando de *Im Abendrot*?

–Si claro, con el texto del poeta Joseph von Eichendorff.

–En verdad Strauss allí alcanza un nivel superlativo en su andanada lírico-espiritual postromántica.

–¿Y las cuerdas nos sentimos a nuestras anchas con esa partitura!

–La música tiene una magia capaz de transportarnos a un sitio donde las cosas aparecen más llevaderas y el dolor tiene menos chance de lastimar.

–Regalo de los dioses y sus musas.

—Quienes hayan sido, dotaron al mundo con semillas de talentos para que en algunos mortales germi-
nara el milagro de la creación artística.

—También le hemos cantado a las penas.

—¡Oh sí, y sin embargo entre esas elegías habita una suerte de feliz tristeza por algo que una vez poseí-
mos!

—¡Larga vida a la música, pues!

—Sea bendita *per secula seculorum*...

—Veo que se está alistando para el retiro y si no le importuna, querría pedirle algo muy caro a mi sentir.

—Haga votos para que podamos volver a los con-
ciertos.

—Al Todopoderoso, la ciencia, los astros y la raza humana, cuente con ello.

—*Gratias tibi.*

—¡Tenga que presente que mi intención es saludar-
lo desde la platea!

—¡Que así sea y cruce los dedos!

OSCAR BOTTASSO

Im Abendrot

*Wir sind durch Not und Freude
gegangen Hand in Hand;
vom Wandern ruhen wir beide
nun überm stillen Land.*

*Rings sich die Täler neigen,
es dunkelt schon die Luft.
Zwei Lerchen nur noch steigen
nachträumend in den Duft.*

*Tritt her und lass sie schwirren,
bald ist es Schlafenszeit.
Dass wir uns nicht verirren
in dieser Einsamkeit.*

*O weiter, stiller Friede!
So tief im Abendrot.
Wie sind wir wandermüde—
Ist dies etwas der Tod?*

En el atardecer

Hemos atravesado necesidad y felicidad
cogidos de la mano;
descansamos del camino
en el campo silencioso.

Alrededor, se inclinan ya los valles
oscureciendo el día
mientras dos alondras se alzan
ensoñadoramente en el éter.

Ven y déjalas correr
pronto es hora de dormir
y así no nos perderemos
en esa soledad.

Lejana, calmada paz
tan profunda en el crepúsculo.
Qué cansados estamos del camino,
¿es esto quizás la muerte?

CURIOSIDADES EN MEDICINA

EL COMPLEJO CAMINO HACIA UNA SIMPLE SOLUCIÓN

DIEGO BÉRTOLA

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

Ahora parece obvio: un poco de sal, algo de azúcar, una pizca de bicarbonato de sodio y potasio, mezclados con agua. Pero hace casi 50 años, era inconcebible que una solución bebible con una composición tan simple pudiera utilizarse como tratamiento fundamental para los pacientes deshidratados por el cólera.

En 1817 comenzó en Calcuta (India) la primera pandemia de cólera de la historia.¹ Durante más de un siglo, el cólera devastó comunidades remotas que a menudo tenían poco acceso al agua potable. La toxina de *Vibrio cholerae* se une con gran afinidad a la superficie apical de las células epiteliales del intestino delgado, luego sufre endocitosis y viaja al retículo endoplásmico, donde se escinde en dos cadenas polipeptídicas. Una de ellas es enzimáticamente activa y se transloca al citosol, donde activa la adenilato ciclasa regulada por proteína G. Esto aumenta las concentraciones de AMP cíclico intracelular, lo que da como resultado la secreción activa de cloruro a través de los canales reguladores de la conductancia transmembrana.² El resultado final es la secreción masiva de líquido en el intestino delgado, lo que provoca grandes pérdidas de agua, sodio, cloruro, bicarbonato y potasio. Sin un tratamiento urgente, estas pérdidas pueden provocar en cuestión de horas un *shock* hipovolémico grave, acidosis y muerte.

En 1965, el Dr. David B. Sachar comenzó a explorar los mecanismos básicos de la diarrea en el cólera. La teoría predominante que explicaba los mecanismos fisiopatogénicos del cólera en ese momento implicaba la existencia de una bomba de sodio “envenenada” por la toxina, lo que impedía la rehidratación oral en estos pacientes.³ Asumiendo esta hipótesis como correcta, solo se podían administrar soluciones de cristaloides intravenosas en un entorno controlado para contrarrestar la deshidratación. Este método de tratamiento redujo notoriamente las tasas de mortalidad, pero fue costoso, invasivo y poco accesible para miles de pacientes que ne-

cesitaban tratamiento médico inmediato, especialmente durante la temporada de monzones, cuando los suministros de agua estaban muy contaminados. Aún se sabía poco sobre los mecanismos patogénicos del cólera y del transporte de electrolitos en el intestino.

Sachar decidió someter a prueba esa teoría: una bomba de sodio disfuncional debería alterar el potencial eléctrico normal del intestino humano, algo que podría verificarse con los experimentos apropiados. Siguiendo ese razonamiento fue a Copenhague, para trabajar en el laboratorio del distinguido fisiólogo H. H. Ussing (1911-2000) y diseñar un sistema que midiera el potencial eléctrico del intestino de pacientes de cólera. Un aparato experimental conocido como Cámara de Ussing ya estaba en uso para probar las funciones de las membranas biológicas, usando epitelio de rana como modelo.⁴ Sachar aprendió las técnicas de la cámara de Ussing e ideó un método para adaptar sus principios básicos para medir el potencial eléctrico a través de la pared del intestino humano intacto en un paciente vivo. Llevó el equipo necesario para establecer su método experimental a Dhaka (Bangladesh). Efectivamente, su sistema parecía ser capaz de medir el potencial eléctrico intestinal en los pacientes de cólera.

Pero Sachar todavía quería una forma de validar su nueva metodología. Mientras hojeaba revistas médicas en la biblioteca del laboratorio, encontró un artículo que describía un experimento en el que se demostró que la glucosa, junto con el sodio, aumentaba el potencial eléctrico en el intestino de un conejo.⁵ Si la adición de glucosa al interior del intestino del paciente podía aumentar de manera similar el potencial eléctrico que estaba midiendo, esta observación reforzaría la validez de su método. Pocas semanas después, un paciente con cólera aceptó que se le infundiera una solución salina glucosada en su intestino. ¡La aguja del dispositivo de grabación inmediatamente comenzó a moverse tan alto

que casi saltó fuera del dial! ⁶ Este experimento validó simultáneamente la novedosa metodología y refutó la teoría prevalente de que una bomba de sodio alterada por la toxina impedía la rehidratación de los pacientes con cólera.

Casi de inmediato, el Dr. Norbert Hirschhorn, reconoció que esta observación podría tener profundas implicaciones terapéuticas. Si la adición de glucosa a la solución salina podía aumentar el potencial eléctrico intestinal, eso significaba que la glucosa estaba estimulando activamente la bomba de sodio para reabsorber iones e indirectamente agua, lo que impediría las pérdidas digestivas y el shock hipovolémico. Pocas semanas después del experimento fundamental de Sachar, Hirschhorn dirigió estudios clínicos históricos que demostraron que la infusión de glucosa y electrolitos equilibrados en el tracto intestinal de los pacientes con cólera reducían

drásticamente y, en algunos casos, eliminaban por completo la necesidad de líquidos intravenosos.⁷ Este preciso momento, en 1968, fue el nacimiento de la terapia de rehidratación oral (TRO).

La comprensión de los mecanismos de la diarrea colérica fue un catalizador para ensayos clínicos adicionales. Hoy en día, la TRO es una solución administrada por vía oral que produce la recuperación completa de pacientes con cólera y otras enfermedades diarreicas potencialmente mortales. La OMS estima que la TRO ha salvado más de 50 millones de vidas en las últimas cinco décadas, al reducir la complejidad y los costos del tratamiento.⁸

La simpleza suele ser una cualidad que muchas veces reconocemos en los grandes logros. No obstante, no debemos dejar de recordar que el camino hacia ellos es a menudo complejo.

Referencias

1. Lippi D, Gotuzzo E, Caini S. *Cholera*. Microbiol Spectrum 4(4):PoH-0012-2015, 2016.
2. Van den Broeck D, Horvath C, De Wolf M. *Vibrio cholerae: cholera toxin*. Int J Biochem Cell Biol 39:1771-5, 2007.
3. Phillips R. *The patho-physiology of cholera*. Bull World Health Organ 28:297-305, 1963.
4. Thomson A, Smart K, Somerville M, et al. *The Ussing chamber system for measuring intestinal permeability in health and disease*. BMC Gastroenterology 19: 98, 2019.
5. Love AHG. *The effect of glucose on cation transport*. En: Proceedings of the Cholera Research Symposium, Honolulu, HI, USA, January 1965; No. 1328. Dept. of Health, Education and Welfare, PHS: Washington, DC, USA; pp. 144-7.
6. Taylor J, Sachar D, Kinzie J, et al. *Enhancement of net sodium and water absorption in acute human cholera by intestinal glucose lavage* (abstr.) En: Symposium on cholera. Office of International Research, National Institutes of Health, Bethesda 1967; pp 191-3.
7. Hirschhorn N, Kinzie J, Sachar D, et al. *Decrease in net stool output in cholera during intestinal perfusion with glucose-containing solutions*. N Engl J Med 279: 176-81, 1968.
8. Nalin D, Cash R. *50 years of oral rehydration therapy: the solution is still simple*. Lancet 392: 536-8, 2018.

La foto histórica

EDITOR DE LA SECCIÓN: HÉCTOR HUGO BERRA*

Facultad de Ciencias Médicas, UNR

SANATORIO CUFFIA



En calle Mendoza 3783 (casi Castellanos) en el Barrio Echesortu, se encuentra el edificio de lo que fue el Sanatorio del Dr. Juan Bautista Cuffia (1887-1985), inaugurado en 1916.

Bajo la dirección de Cuffia y Rafael Babbini, integraban la clínica José Ameriso, Ricardo Puig, (radiología), Emilio Eguren, Wilfredo Parody (pediatría) y Manuel Sánchez (bioquímico).

En 1946 el sanatorio pasó a la Mutual de la Empresa de Tranvías y Trolebuses de Rosario (E.T.E.R.) y en 1985 a la A.M.E.P. (Asociación Mutualista Empleados Públicos de la Provincia).

En la secuencia vemos el edificio en la actualidad (arriba), al Dr. Cuffia (abajo, izquierda), y el edificio en la década de 1920 (abajo, derecha).

* Correo electrónico: hhbonar@hotmail.com

CARTA DE LECTORES

Carta al Director

Estimado Sr. Director:

Se ha leído con atención el artículo “Asociación entre presencia de estrés, depresión y/o ideación suicida con el rendimiento académico en estudiantes de medicina de una universidad peruana en medio de la pandemia COVID-19”, publicado en el primer número del volumen 88 de la revista.

Los autores reportan prevalencias de depresión, estrés e ideación suicida del 33,61%, 94,19% y 88,79%, respectivamente.¹ Dichos resultados se suman al conocimiento existente sobre el problema, y remarcan la importancia de una temprana intervención de la universidad. Sin embargo, es necesario realizar algunas precisiones:

1. Los autores emplearon una serie de instrumentos para medir el estrés, depresión, ideación suicida y rendimiento académico; sin embargo, no mencionan la validez e índices de confiabilidad de cada cuestionario obtenidas de investigaciones anteriores. Ambas propiedades no son fijas y varían según la población, el tipo y propósito del estudio,² por lo que para cualquier lector interesado en continuar la línea de investigación resultaría importante contar con dicha información.
2. Los autores al discutir sus resultados, comparan los hallazgos de depresión con los estudios de Obregón-Morales y col.,³ Rossi y col.⁴ y Castellanos y col.⁵ En dichas investigaciones, el cuestionario que se empleó fue la Escala de Depresión de Beck,³⁻⁵ diferente al que emplearon los autores (escala de Zung para depresión). Por consiguiente, dichas comparaciones deben interpretarse con cautela, ya que ambos cuestionarios poseen puntos de corte diferentes. Resultaría más interesante contrastar los resultados con los estudios censales de Perales y col., quienes aplicaron el cuestionario de Zung en estudiantes universitarios de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (del mismo país de los autores), incluyendo a los de medicina humana. La prevalencia de depresión en su último estudio publicado fue de 11,7%,⁶ menor a la encontrada por los autores.

3. Finalmente, llama la atención que los autores no especifiquen en la sección de Materiales y Métodos qué puntos de corte emplearon para la Escala de Ideación Suicida de Beck, dado que presentan sus resultados de ideación suicida en una escala ordinal (desde personas sin riesgo hasta aquellas con severo riesgo de ideación suicida). Chávez-Cáceres y col. señalan que no existen puntos de corte propuestos para esta escala, por lo cual a mayor puntuación, mayor gravedad.⁷ Por ende, se sugiere reevaluar este aspecto.

Concluyendo, los instrumentos de medición brinden una aproximación importante a la problemática que se está estudiando, pero requiere tomarse en cuenta sus propiedades psicométricas y puntos de corte. Asimismo, en la discusión de los hallazgos debe tenerse en cuenta que investigaciones anteriores hayan empleado los mismos cuestionarios. Se agradece a los autores por incursionar en el tema y los hallazgos proporcionados.

CARLOS H. CONTRERAS-PIZARRO

Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; Sociedad Científica de San Fernando, Lima, Perú

Correo electrónico: carlos.contreras2@unmsm.edu.pe

Referencias

1. Baquerizo-Quispe N, Miguel-Ponce H, Castañeda-Marinovich L., y col. *Asociación entre presencia de estrés, depresión y/o ideación suicida con el rendimiento académico en estudiantes de medicina de una universidad peruana en medio de la pandemia por COVID-19*. Rev Méd Rosario 88: 7-15, 2022.
2. Souza AC, Alexandre NMC, Guirardello EB. *Psychometric properties in instruments evaluation of reliability and validity*. Epidemiol Serv Saude 26: 649-59, 2017.
3. Obregón-Morales B, Montalván-Romero JC, Segama-Fabian E, y col. *Factores asociados a la depresión en estudiantes de medicina de una universidad peruana*. Educ Méd Superior 34: e1881, 2020.
4. Rossi JL, Jiménez JP, Barros P, y col. *Sintomatología depresiva y bienestar psicológico en estudiantes universitarios chilenos*. Rev Méd Chile 147: 579-88, 2019.

5. Castellanos V, Mateus S, Cáceres IR, y col. *Caracterización de la depresión en estudiantes universitarios*. Rev Salud Hist Sanidad 11: 37-50, 2016.
6. Perales A, Izaguirre M, Sánchez E, y col. *Salud mental en estudiantes de pregrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos*. An Fac Med 80: 443-50, 2019.
7. Chávez-Cáceres R, Luna-Muñoz C, Mendoza-Cernaqué S, y col. *Factores asociados a ideación suicida en pacientes de un hospital de Perú*. Rev Fac Med Hum 20: 374-80, 2020.

Nota del Director

La respuesta de Baquerizo-Quispe y col. a esta carta figura a continuación:

Estimado Sr. Director:

Hemos leído con mucho interés los comentarios realizados a nuestro artículo "Asociación entre presencia de estrés, depresión y/o ideación suicida con el rendimiento académico en estudiantes de medicina de una universidad peruana en medio de la pandemia por COVID-19". Atendemos las acotaciones de la siguiente manera:

Es imperativo tener en cuenta los factores de confiabilidad y validez para garantizar resultados precisos; esto aumenta la probabilidad de llegar a una conclusión correcta.¹ En la presente investigación se aplicaron la Escala de Estrés Percibido-14 (EEP-14),² la Escala de Zung para Depresión (EZ-D)³ y la Escala de Ideación Suicida de Beck (ISB).⁴ Dichos instrumentos han sido reproducidos y validados demostrando su validez e índices de confiabilidad en varios países incluido el Perú,⁵⁻⁷ motivo por el cual no consideramos entrar en detalle sobre los mismos por ser ampliamente usados. Sin embargo, el detallar sus características psicométricas brindaría una mayor seguridad al interesado para la aplicación de dichos instrumentos en futuras investigaciones.

Estamos de acuerdo con la sugerencia de interpretar con cautela las comparaciones de los resultados respecto a la depresión. Hacemos la siguiente precisión: en una revisión sobre la confiabilidad y validez de siete instrumentos usados para evaluar sintomatología depresiva realizada por Kalpakjian y col., se concluyó que las propiedades psicométricas de un instrumento no están claramente por encima del otro, siendo difícil recomendar el uso de uno sobre otro.⁸ Adicionalmente estamos de acuerdo de contrastar los resultados de nuestra investigación con lo reportado por Perales y col.,⁹

quienes aplicaron el cuestionario de depresión de Zung en estudiantes de medicina de una universidad peruana, encontrando que el 11,7% presentaba sintomatología depresiva.

La escala de ideación suicida de Beck consta de 19 ítems con una escala de medición que va de 0 a 2 y un rango que varía de 0-38 puntos; una puntuación igual o mayor a 1 es indicativa de riesgo de suicidio, lo que equivale a decir que a valores más altos se incrementa el riesgo.⁴ Nuestro estudio utilizó la siguiente escala: ninguno 0, bajo de 1 a 4, medio de 5 a 16, alto de 17 a 27, muy alto de 28 a 38, siendo similar a lo reportado por Caballero-Domínguez y col.⁹ Al no existir un punto de corte, consideramos que la escala presentada podría expresar mejor la severidad de la ideación suicida.¹⁰

Nuevamente agradecemos los pertinentes comentarios por parte de C. H. Contreras-Pizarro, destacando adicionalmente que es necesario contar con más información sobre las propiedades psicométricas de los instrumentos sobre depresión, ansiedad e ideación suicida aplicado a estudiantes de pregrado. La evidencia adicional conducirá a plantear la necesidad de desarrollar nuevos instrumentos específicos, o identificar y resolver los problemas en los mismos.

NICOLE STEPHANIE BAQUERIZO-QUISPE, HEBERT RENATO MIGUEL-PONCE, LORENA FABIOLA CASTAÑEDA-MARINOVICH, CHRISTIAN RENZO AQUINO-CANCHARI.

Universidad Peruana Los Andes, Facultad de Medicina Humana, Huancayo, Perú. Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina Los Andes (SOCIEMLA).

Correspondencia: christian.aquino.canchari@gmail.com

Referencias

1. Kimberlin CL, Winterstein AG. *Validity and reliability of measurement instruments used in research*. Am J Health Syst Pharm 65: 2276-84, 2008.
2. Remor E. *Psychometric properties of a European Spanish version of the Perceived Stress Scale (PSS)*. Span J Psychol 9: 86-93, 2006.
3. Zung WW. *A self-rating depression scale*. Arch Gen Psych 12: 63-70, 1965.
4. Beck AT, Kovacs M, Weissman A. *Assessment of suicidal intention: the Scale for Suicide Ideation*. J Consult Clin Psychol 47: 343-52, 1979.

5. Vargas M, Talledo-Ulfe L, Heredia P, Quispe-Colquepisco S, Mejía CR. *Influencia de los hábitos en la depresión del estudiante de medicina peruano: estudio en siete departamentos*. Rev Colomb Psiquiatr 47: 32-6, 2018.
6. Chávez-Cáceres R, Luna-Muñoz C, Mendoza-Cernaqué S, Jacinto-Ubillus J, Correa-López L, Chávez-Cáceres R, et al. *Factores asociados a ideación suicida en pacientes de un hospital de Perú*. Rev Fac Med Hum 20: 374-80, 2020.
7. Flores-Palian N, Perales-Rojas Y, Gómez-González W. *Depresión e ideación suicida en los adolescentes de una Institución Educativa Pública del distrito de Chongos Bajo - Perú 2014*. Rev Cient Ágora 3: 265-74, 2016.
8. Sakakibara BM, Miller WC, Orenczuk SG, Wolfe DL. *A systematic review of depression and anxiety measures with individuals with spinal cord injury*. Spinal Cord 47: 841-51, 2009.
9. Perales A, Izaguirre M, Sánchez E, y col. *Salud mental en estudiantes de pregrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos*. An Fac Med 80: 443-50, 2019.
10. Caballero-Domínguez CC, Suárez-Colorado YP, Bruges-Carbonó D. *Características de inteligencia emocional en un grupo de universitarios con y sin ideación suicida*. 8: 138-55, 2015.

Carta al Director

AGENTES EMERGENTES Y CAMBIO CLIMÁTICO

EMERGING AGENTS AND CLIMATIC CHANGE

DANIEL BARAHONA

Médico internista, Hospital Medicasa, Comayagüela, Honduras; Servicio de Medicina Interna, Hospital Escuela Universitario, Tegucigalpa, Honduras

Estimado señor Director,

Recientemente Capellaro-Sánchez y col.¹ han analizado la situación de la reciente pandemia por coronavirus, la que ha tenido repercusión mundial, lo que nos lleva a plantearnos algunas preguntas, ya que a medida que pasa el tiempo, nuevos agentes infecciosos han demostrado la vulnerabilidad de los seres humanos y de los sistemas de salud contemporáneos. Dichos agentes son responsables desde los brotes de peste negra en la antigüedad a la reciente pandemia por SARS-CoV-2,

generando así preocupación por los nuevos brotes epidémicos que puedan ocurrir, los que debido al extenso crecimiento de la red de comunicaciones entre diferentes partes del mundo pueden extenderse muy fácilmente.² Cabe destacar que en relación a lo anterior el cambio climático, con el aumento de temperatura a nivel global y la pérdida de *habitats* naturales, ha favorecido la emergencia de nuevas patologías que habían mantenido una incidencia menor en décadas anteriores.³

La importancia de los agentes infecciosos emergentes y reemergentes, entre los que se encuentran una amplia variedad de virus y otros agentes, hace plantear algunas posibilidades, tales como los priones; éstos son complejos de proteínas que surgen de la mutación de una proteína original en sus cadenas alfa y beta, generando así una nueva forma de proteína anormal, predominantemente plegándose sobre la cadena beta, adquiriendo resistencia a la acción de las proteasas, pudiendo por sí mismas causar una infección del huésped y su progreso hacia el desarrollo de enfermedades degenerativas del sistema nervioso.⁴

Diferentes especies animales son vulnerables a cambios durante el plegamiento de proteínas de PrPC (*Cellular Prion Protein*) generando PrPSc (*Scrapie Prion Protein*), estando en riesgo de desarrollar prionopatías, como encefalopatía espongiforme en bovinos, tembladera en ovejas, encefalopatía del visón y encefalopatía del alce. Entre las enfermedades que se han documentado en humanos se encuentran Kuru, insomnio familiar fatal, enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, de las cuales la última ha sido la más prevalente; alrededor del noventa por ciento de los casos ocurren debido a mutaciones espontáneas. A pesar de esto la enfermedad puede transmitirse por contacto, de forma hereditarios y por inoculación.^{4,5}

Se han documentado casos secundarios a trasplantes de córnea, injertos de duramadre, uso de glándula pituitaria, derivados de hormonas y por equipos médicos no esterilizados adecuadamente; estos últimos podrían ser una vía de contagio de los trabajadores sanitarios expuestos. La investigación sobre agentes priónicos ha experimentado un auge desde la aparición de casos de encefalopatía espongiforme bovina en Gran Bretaña a finales del siglo anterior, relacionada con la aparición de la variante de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en humanos, que se informó en 1995, asociada con consumo de carne procesada, afectando principalmente a pacientes jóvenes, que inicialmente presentaban somno-

lencia y alteraciones del comportamiento de tipo esquizomórfico, que progresan a distonía y manifestaciones cerebelosas con episodios de mioclonías. Es así como se han estudiado los mecanismos como podrían ocurrir futuras epidemias. Cabe señalar que dentro de las formas de transmisión de priones estudiadas está la transmisión por contacto corporal, a través secreciones como saliva, orina o heces, incluidas las superficies ambientales, transmitida entre especies de animales silvestres y de laboratorio, antes de causar una hipotética infección en humanos. Otra de las rutas que se han estudiado es la transmisión a través de transfusiones de sangre, aunque la transmisibilidad documentada por este medio es baja.^{4,7}

Entre los aspectos que favorecerían una posible epidemia de priones se encuentran las mutaciones espontáneas, la resistencia natural que poseen al medio ambiente, la resistencia a la degradación intracelular, facilidad de replicación y generación en laboratorios, con la posibilidad de ser utilizados como un arma biológica. Su aislamiento ha sido demostrado en diferentes ambientes silvestres, donde se han encontrado animales infectados, por lo que se han recuperado muestras de ellos en el suelo, agua y vegetación que han sido expuestos, mostrando resistencia a su degradación. La incineración de estos ambientes ha mostrado una reducción en el aislamiento de partículas priónicas previamente presentes. La evolución natural de la enfermedad desarrollada por su contagio muestra una larga evolución, lo que implica un amplio período de tiempo previo al desarrollo de la enfermedad, que podría beneficiar tanto la replicación de isoformas proteicas anormales, como la propagación en diferentes entornos a medida que aumenten los posibles contagios.^{7,8}

En el contexto reciente, poseen características que les permitirían causar epidemias por la resistencia que presentan a su eliminación, así como por su difícil diag-

nóstico, ya que la infección muchas veces no presenta manifestaciones patognomónicas; además no tienen un tratamiento establecido. A pesar de la baja incidencia que han presentado hasta ahora las infecciones por partículas priónicas, y considerando su fácil introducción en los seres humanos principalmente a través del tracto gastrointestinal, deberían tenerse en cuenta a la hora de abordarlas como enfermedades emergentes.

Referencias

1. Capellaro-Sánchez JP, Marín-Hoyos CA, Gómez-Naranjo RF, Chávez-Vivas M. *Estado actual de la pandemia causada por el coronavirus 2 del síndrome agudo respiratorio severo: Una revisión narrativa*. Rev Med Rosario 87: 75-86, 2021.
2. Sánchez Clemente N, Ramond A, Turchi Martelli CM, Brickley EB. *Geographies of risk: Emerging infectious diseases and travel health data*. Trav Med Infect Dis 36: e1-2, 2020.
3. Barahona-López D, Fajardo-Leitzelar F. *Nefropatía mesoamericana: ¿consecuencia del cambio climático?* Rev Nefrol Dial Traspl 40: 273-5, 2020.
4. Geschwind MD. *Prion Diseases*. Continuum (Minneapolis) 21: 1612-38, 2015.
5. Cartier Roviroso L. *Enfermedad por priones, encefalopatía espongiiforme humana y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob*. Rev Med Chile 147: 1176-83, 2019.
6. Rikztow S, Morales R, Lyon A, Concha-Marambio L, Uramaya A, Soto C. *Efficient prion disease transmission through common environmental materials*. J Biol Chem 293: 3363-73, 2018.
7. Zabel M, Ortega A. *The ecology of prions*. Microbiol Mol Biol Rev 81: e1-17, 2017.
8. Almeida Xavier E. *Prions: the danger of biochemical weapons*. Food Sci Technol (Campinas) 34: 433-40, 2014.

RESÚMENES DE PUBLICACIONES

COMPLEX PERINATAL SYNDROMES AFFECTING EARLY HUMAN GROWTH AND DEVELOPMENT: ISSUES TO CONSIDER TO UNDERSTAND THEIR AETIOLOGY AND POSTNATAL EFFECTS

ROBERTO FRENQUELLI ¹, MARC RATCLIFF ², JIMENA VILLAR DE ONIS ^{3,4*}, MICHELLE FERNANDES ^{3,5,6}, FERNANDO C. BARROS ⁷, JANE E. HIRST ⁶, ARIS T. PAPAGEORGHIOU ^{3,6}, STEPHEN H. KENNEDY ^{3,6} AND JOSE VILLAR ^{3,6}

¹ Master Program in Child Psychoanalysis and Neuropsychological, Developmental Psychology Unit, Faculty of Psychology, National University of Rosario, Rosario, Argentina, ² Faculty of Psychology and Educational Science, Centre Jean Piaget, University of Geneva, Geneva, Switzerland, ³ Oxford Maternal & Perinatal Health Institute, Green Templeton College, University of Oxford, Oxford, United Kingdom, ⁴ Geneva Foundation for Medical Education and Research, Geneva, Switzerland, ⁵ MRC Lifecourse Epidemiology Centre, Human Development and Health Academic Unit, Department of Paediatrics, Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, United Kingdom, ⁶ Nuffield Department of Women's & Reproductive Health, University of Oxford, Oxford, United Kingdom, ⁷ Post Graduate Course on Health in the Vital Cycle, Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, Brazil

Complex perinatal syndromes (CPS) affecting pregnancy and childhood, such as preterm birth, and intra- and extra-uterine growth restriction, have multiple, diverse contexts of complexity and interaction that determine the short- and long-term growth, health and development of all human beings. Early in life, genetically-guided somatic and cerebral development occurs alongside a psychism “*in statu nascendi*,” with the neural structures subjected to the effects of the intra- and extra-uterine environments in preparation for optimal postnatal functioning. Different trajectories of fetal cranial and abdominal growth have been identified before 25 weeks' gestation, tracking differential growth and neurodevelopment at 2 years of age. Similarly, critical time-windows exist in the first 5–8 months of postnatal life because of interactions between the newborn and their environment, mother/care-givers and feeding practices. Understanding these complex relational processes requires abandoning classical, linear and mechanistic interpretations that are placed in rigid, artificial biological silos. Instead, we need to conduct longitudinal, interdisciplinary research and integrate the resulting new knowledge into clinical practice. An ecological-systemic approach is required to understand early human growth and development, based on a dynamic multidimensional process from the molecular or genomic level to the socio-economic- environmental context. For this, we need theoretical and methodological tools that permit a global understanding of CPS, delineating temporal trajectories and their conditioning factors, updated by the incorporation of new scientific discoveries. The potential to optimize human growth and development across chronological age and geographical locations – by implementing interventions or “treatments” during periods of greatest instability or vulnerability – should be recognized. Hence, it is imperative to take a holistic view of reproductive and perinatal issues, acknowledging at all levels the complexity and interactions of CPS and their sensitive periods, laying the foundations for further improvements in growth and development of populations, to maximize global human potential. We discuss here conceptual issues that should be considered for the development and implementation of such a strategy aimed at addressing the perinatal health problems of the new millenium.

Keywords: complex perinatal syndromes, human growth and development, preterm birth, extra-uterine growth restriction, intra-uterine growth restriction, pregnancy and childhood

Front Neurosci 16:856886, 2022

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

Asegurate en **La Segunda Seguros**



LO PRIMERO SOS VOS

Nº de inscripción en SSN
0317 - 0618 - 0117 - 0436

Atención al asegurado
0800-666-8400

Organismo de control
www.argentina.gob.ar/ssn



SSN SUPERINTENDENCIA DE
SEGUROS DE LA NACIÓN