

ACTAS
MÉDICAS
SANTAFESINAS

Año II - Nº 2 - Julio de 2012



*Revista para hacer Ciencia,
escribiendo Ciencia.*

Comisión de Educación Médica de Postgrado (CEMP)

**Mesa Directiva del Colegio de Médicos de Santa Fe
1ª Circunscripción
Periodo 2012 - 2015**

Dr. José María Albrecht
Presidente

Dr. Julio Cesar Bedini
Vicepresidente

Dr. Carlos Daniel Alico
Secretario

Dr. Miguel Angel Apodaca
Tesorero

Dr. Daniel Raul Rafel
Vocal

Director
Guillermo Kerz

Editores:
Félix Jiménez
Arturo Baltazar Serrano
Dr. Miguel Nicastro
Dr. Alejandro Manzur
Dr. Paul Leonardo Schvarzstein

Editores Asociados Institucional
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Santa Fe
(ASOGISFE)

Comité Editor
Maria Sol Ducrano
Aldana Degrave
Cecilia Bevilacqua
Laura Dimiryi
Pablo Nicolas Ambroselli
Florencia Varela
Danela Rispolo Kublek

Secretaria
Mariana Montenegro
Comisión de Educación Médica de Post-Grado
Tel.: 0342 - 4520176 int. 219
Mail: marianam@cmsf.org.ar
Web: www.colmedicosantafe1.org.ar

Imagen de tapa
«Hummingbird song»
Tania Blanco
España - Acrílico - 2010

La artista ofrece escenas que oscilan entre surrealismo y medicina.



ACTAS /
MÉDICAS
SANTAFESINAS

**Revista para hacer Ciencia,
escribiendo Ciencia.**

Año II - Nº21 - Julio de 2012

Colegio de Médicos de Santa Fe
1ra. Circunscripción

0342 - 4520176

www.colmedicosantafe1.org.ar

SUMARIO

Artículo Original

- 05** **La Tuberculosis en la Provincia de Santa Fe**
Salvadores Bernardo

Revisiones

- 10** **Sistema Barroreflejo: Su papel en el Control de la Variabilidad de la Presión Arterial**
Cicutto Fabricio; Musacchio Hector

- 16** **Factores de riesgo para cáncer de mama**
Botto Josefina

Artículos

- 21** **Colangitis Autoinmune**
Codoni María Laura

- 26** **Evolución de las lesiones epiteliales de bajo riesgo**
Seiref Samuel; Sencar Shirli; Peretti José; Longo Daniela; Dalla Costa Claudia

- 39** **Implicancia sistémica de la macrobiótica intestinal y su relación con el Sistema Nervioso entérico y Central. Capacidad Antiinflamatoria y neuroactividad de los probióticos**
Rico Marina; Garnero Nidia; Walz Florencia; Peretti Bevilacqua María Florencia; Theiller Elvira

Caso Clínico

- 44** **Gigantomastía y embarazo. Presentación de un Caso. Revisión de la literatura**
Dr. Panozzo Dante; Dr. Picciochi Ricardo; Dr. Dalla Fontana Raul; Dr. Núñez Víctor

Varios

- 48** **Normas de Publicación**

Artículo Original

Dr. Salvadores, Bernardo

**Programa Provincial de Tuberculosis
Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe**

La Tuberculosis en la Provincia de Santa Fe

Cuesta comprender como en el siglo XXI, la tuberculosis siga siendo un problema de salud pública. En el mundo, en el país, en la provincia y en nuestra ciudad, entre nosotros, aquí y ahora el bacilo de la tuberculosis se sigue transmitiendo, enfermando y matando personas.

Hace exactamente 130 años, el 24 de marzo de 1882, el Dr. Roberto Koch comunicaba a la comunidad científica el descubrimiento de la bacteria productora de la Tuberculosis; hace 91 años, en 1921 se aplicó por primera vez la vacuna BCG; desde hace más de 60 años existen medicamentos eficaces para curar la enfermedad. Con cada uno de estos descubrimientos se pensó erróneamente que el problema de la Tuberculosis estaba resuelto.

La tuberculosis (TB) es considerada como la enfermedad infecciosa que provoca el mayor número de casos nuevos y defunciones, entre las enfermedades transmisibles en escala mundial. Se ha transformado en enfermedad re-emergente en muchos países industrializados. Factores tales como el deterioro económico, las migraciones, la infección VIH/SIDA, la multidrogorresistencia (MDR), y el desinterés del sistema de salud en ella se consideran los principales influyentes en su re-emergencia.

A nivel mundial una prevalencia de 20 millones de

enfermos al año, incidencia (casos nuevos) de 9,4 millones por año y cerca de 2 millones de muertos al año por una enfermedad totalmente curable y, lo que es más grave, se estima que aproximadamente un tercio de la población mundial, es decir, más de 2 mil millones de personas están infectadas actualmente con el bacilo de Koch. Esta población de individuos que reacciona a la tuberculina o PPD, representa un reservorio del cuál seguirán derivando nuevos casos de tuberculosis durante gran parte de éste siglo. La tuberculosis en la actualidad es el fiel reflejo de las enormes diferencias económicas y sociales que siguen existiendo en la población mundial.

La re-emergencia de la tuberculosis ha tenido sin embargo, una virtud: que las grandes organizaciones internacionales han decidido, por fin, intentar eliminarla a nivel mundial. Se ha tomado conciencia de que la tuberculosis es la crisis de salud más descuidada del mundo y es así como, en abril de 1993, la asamblea General de la OMS declaró a la tuberculosis como una emergencia global. Gracias a ello ahora se dispone de dinero, se han estimulado toda clase de investigaciones y miles de científicos se dedican a encontrar nuevos métodos de diagnóstico de la infección y de la enfermedad, nuevos medicamentos y nuevas vacunas.

La eliminación de la tuberculosis como problema de salud pública aún está lejos de lograrse, pero ahora por lo menos se sabe que existen dos métodos para eliminarla: Uno, el ideal, consiste en mejorar las condiciones de vida de las poblaciones, lo que es un proceso lento y costoso. Por eso el mundo médico, aprovechando el advenimiento de una quimioterapia eficaz ha elegido una segunda vía, sin duda más eficiente y rápida: localizar y curar a los enfermos bacilíferos, con el objetivo primordial de interrumpir la cadena de transmisión de la enfermedad. La OPS/OMS ha formulado un Programa Mundial de Control de la Tuberculosis basado en las estrategias de curar al 85% de los casos nuevos mediante Tratamiento Acortado Directamente Observado (TAES-DOTS) y localización del 70% de los casos nuevos entre los sintomáticos respiratorios integradamente dentro de los

Servicios Generales.

La tuberculosis se contagia igual que la gripe o el resfrío común, se propaga en el aire por las gotitas de Pfluger cuando el enfermo de tuberculosis pulmonar tose, escupe, habla o estornuda. El síntoma más importante que produce la tuberculosis cuando afecta los pulmones, (que es la forma más frecuente y la única que puede transmitir el bacilo a otras personas) es la tos que generalmente se acompaña de catarro o flema y síntomas generales como astenia, anorexia, pérdida de peso, diaforesis y febrículas frecuentemente vespertinas.

La Tos es un síntoma tan común que muchas personas no le prestan atención, no se alarman si ésta persiste mucho tiempo y se la atribuye a diferentes causas como al hábito de fumar, a la alergia, a la contaminación ambiental o a alguna patología banal como un resfrío o una gripe “mal curados”. Inclusive el personal de salud suele menospreciar el síntoma, desconociendo que en muchas enfermedades como en ésta si se demora el diagnóstico se pierde la oportunidad de diagnosticar precozmente y curar antes que se produzcan secuelas irreparables, contagio a los que lo rodean y hasta la muerte del enfermo.

Si todas las personas que tienen tos persistente que dura más de 15 días consultaran a un médico, la baciloscopia de esputo que es el estudio de screening para descartar tuberculosis y que además es sumamente sencillo y barato, consiste en un análisis de catarro y si a esto se agrega una radiografía de tórax el diagnóstico es muy sencillo. En caso de confirmarse la enfermedad el tratamiento es efectivo en todos los casos produciendo la curación del enfermo y previniendo la diseminación de la enfermedad.

Muchos enfermos o sus familias no pueden explicarse cuándo y de quién se contagiaron, ya que éste se ha producido mucho tiempo antes de que aparecieran los síntomas de enfermedad, generalmente de 6 meses hasta 10 a 20 años o a veces más.

La TBC, al igual que otras enfermedades crónicas, plantea problemas por:

- La dificultad en la percepción de algunos síntomas como graves.
- La larga duración del tratamiento.
- La cantidad de pastillas que deben ingerirse.
- La incorrecta interpretación de la mejoría como curación.

La Estrategia TAES (Tratamiento Abreviado Estrictamente Supervisado) recomendada por la OMS para el control de la tuberculosis a nivel mundial consta de 5 puntos:

1. Compromiso Político con las actividades de control de TBC.
2. Detección de casos por baciloscopía de esputo en pacientes con síntomas respiratorios que concurren a los servicios de salud.
3. Tratamiento supervisado por un personal de salud que observa la ingesta del medicamento por parte del paciente.
4. Suministro regular e ininterrumpido de los medicamentos contra la tuberculosis.
5. Sistema de registro y notificación que permite evaluar los resultados del tratamiento de cada paciente y del Programa.

El punto crucial es que la efectividad de los tratamientos de tuberculosis dependen fundamentalmente de la regularidad y el tiempo que se tome la medicación, para ello se debe tener la seguridad de que los pacientes lo realizan correctamente y la única forma posible es administrárselos directamente y observar su ingesta. Esto significa que el enfermo toma los medicamentos bajo la observación directa de otra persona "supervisor del tratamiento", quien tiene la responsabilidad de garantizar su ingestión. Ver a los pacientes tomar los medicamentos, es fundamental para asegurar que tanto la combinación de fármacos, la dosis y la duración del tratamiento, sean las correctas.

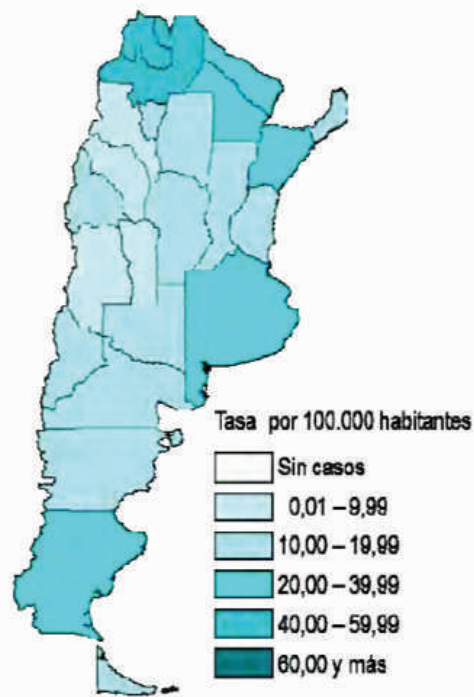
Notificaciones de casos de Tuberculosis:

En Argentina durante 2010, se notificaron 9.323 casos de



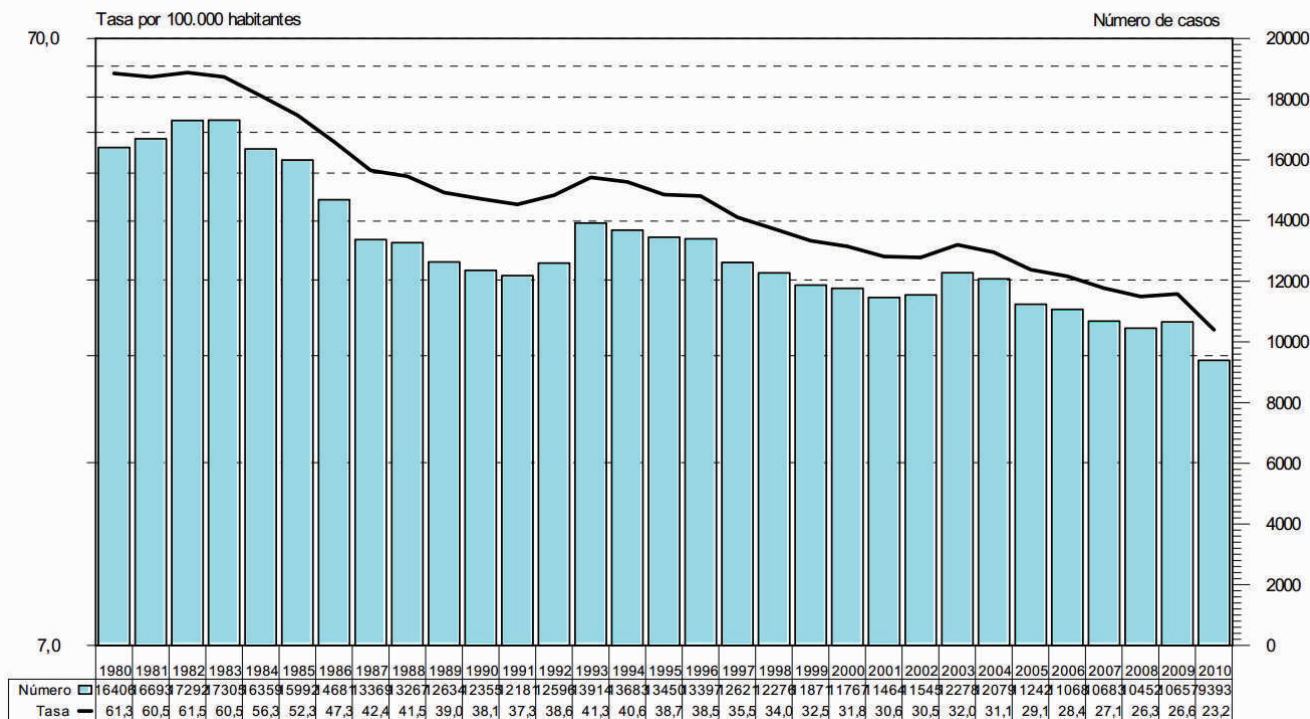
tuberculosis (TBC), lo que representó una tasa de 23,2/100.000 habitantes. Santa Fe notificó ese año el 5,6% de los casos de Argentina (521 enfermos), con una tasa de 15,9 casos por 100.000 habitantes, ubicándose entre las provincias que tienen tasas menores a 20 por 100.000 habitantes, en el 14ª lugar entre las 24 jurisdicciones del país. (Fuente INER Emilio Coni). El descenso en la tasa producido en Argentina desde 1985 a 2010 fue del 55.7 % (de 52.32 a 23.18/100.000 habitantes).

Notificación de casos de tuberculosis, todas las formas, por jurisdicción. Tasa por 100.000 habitantes. República Argentina, 1980 - 2010



Fuente: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) "Emilio Coni", con base en datos de los Programas Provinciales de Control de Tuberculosis de las veinticuatro jurisdicciones del país. Ministerio de Salud, República Argentina, Agosto de 2011.

Tendencia de la notificación de casos de tuberculosis todas las formas. Número y tasa por 100.000 habitantes. República Argentina, 1980 - 2010



Fuente: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) "Emilio Coni", con base en datos de los Programas Provinciales de Control de Tuberculosis de las veinticuatro jurisdicciones del país. Ministerio de Salud, República Argentina, Agosto de 2011.

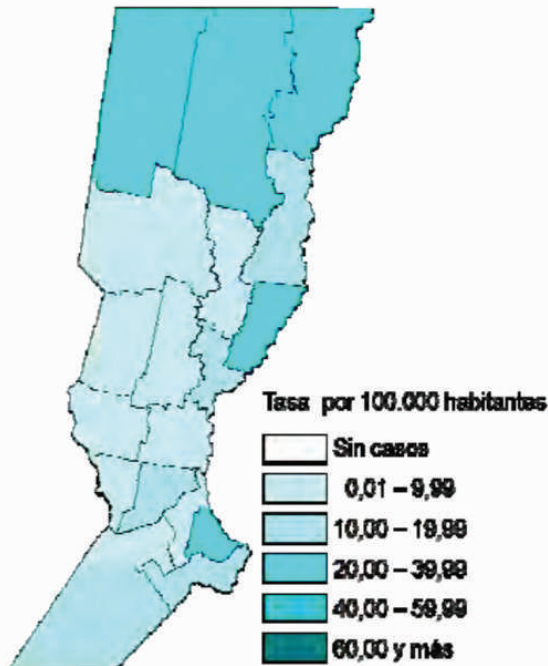
Desde el 1980 el número de enfermos notificados en la provincia de Santa Fe se redujo a menos de la mitad pasando de 1.202 enfermos notificados a 521 en 2010 y la

tasa de casos de TBC disminuyó a un tercio, pasando de 48,1/100.000 h. a 15,9 en 2010.

Notificación de casos de TBC en la provincia de Santa Fe. Tendencia años 1980 a 2011. Número y Tasa / 100.000 h.



Notificación de casos de tuberculosis, todas las formas, por departamento. Tasa bianual por 100.000 habitantes. República Argentina, 2009 - 2010



Fuente: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) "Emilio Coni", con base en datos del Programa de Control de la Tuberculosis de la Provincia de Santa Fe. Ministerio de Salud, Agosto de 2011.

Según las notificaciones recibidas por éste Programa Provincial en 2010 de los 521 enfermos el departamento Rosario notificó el 58 % del total (301 enfermos), teniendo sólo el 36,5 % de la población provincial, con una tasa de 26/100.000 h.

Los otros departamentos que concentran mayor número de enfermos son: La Capital con 73 enfermos notificados y General Obligado con 38 enfermos.

Los departamentos que han presentado tasas bianuales (años 2009-2010) mayores al promedio provincial que fue de 17.9/100.000 habitantes fueron: San Javier (18.2/100.000 h.); Garay (21.7); General Obligado (24.9); Rosario (27.8); Vera (29.1) y Nueve de Julio (36.1). Estas tasas estarían expresando el mayor riesgo de enfermarse de tuberculosis que tienen las personas que viven en ellos respecto a los otros departamentos con menores tasas.

Mortalidad por Tuberculosis:

La mortalidad por Tuberculosis en Argentina registró 640

muerres en 2010 con un valor de tasa de 1,58 muertes por cada 100.000 habitantes.

La provincia de Santa Fe en el mismo año registró un total de 35 defunciones por TBC (tasa 1,1/100.000 h.), con el departamento Rosario concentrando el 46 % del total con 16 fallecidos, siguiéndole General Obligado con 4 defunciones y el departamento La Capital con 3 muertos por ésta causa.

En el año 2011 fallecieron por TBC 23 personas menos que en 2009 donde se registraron 58 muertos significando un descenso del 40 %.

La mortalidad desde 1980 donde se registraron 111 muertos por TBC en la provincia de Santa Fe al año 2010 con 35 fallecidos ha disminuido un 68 %. La tendencia se ha visto interrumpida por algunos períodos de aumentos especialmente entre el 1991 al 1997 debido a la asociación Sida/TB.

La mortalidad por tuberculosis generalmente es debida a un diagnóstico tardío de la enfermedad o a un tratamiento incorrectamente realizado por abandono o resistencia a los medicamentos, influye también el VIH donde la asociación de ambas enfermedades genera frecuentes complicaciones.

Revisión

Sistema Barroreflejo: Su papel en el control de la variabilidad de la presión arterial.

Cicutto, Fabricio
Musacchio, Héctor

● Servicio de Clínica Médica
Hospital JB Iturraspe
Santa Fe, Argentina
fabriciocicutto@gmail.com

•El barorreflejo, constituye sistema que controla los cambios a corto plazo de la presión arterial y las alteraciones en su función se asocian a aumento en la variabilidad tensional.

Este reflejo se activa a través de la estimulación de receptores de distensión (barorreceptores), que desde el punto de vista anatómico consisten en una malla de terminales nerviosas amielínicas, incluidas en la pared vascular a nivel del seno carotídeo y del cayado aórtico.

Se han descripto además receptores de presión localizados en el tronco carotídeo, en las arterias mesentérica, subclavia y aorta torácica descendente, cuya presencia se pone de manifiesto cuando desnervan los senos carotídeos y del cayado. También están presentes en el lecho vascular pulmonar y cardíaco.

Las señales se transmiten desde cada seno carotídeo a través del nervio de *Hering*, al nervio glossofaríngeo y de allí al fascículo solitario de la región bulbar del tronco encefálico (centro vasomotor). Las señales procedentes del cayado aórtico, se transmiten por los nervios de *Cyon*, que luego se unen a los nervios vagos y de allí a la misma zona del bulbo (núcleo del tracto solitario -NTS-).

El barorreflejo, constituye el principal mecanismo de regulación de la presión arterial (PA) por el sistema nervioso central. La particularidad de este reflejo consiste en permanecer activo ante las continuas variaciones

presión sanguínea durante el ciclo cardiaco normal, que alteran la frecuencia de descarga de los nervios barorreceptores.

Si se registra la frecuencia de los impulsos inhibitorios aferentes que transitan por el nervio de Cyon en concordancia con un registro de presión aórtica, se observa que el número máximo de descargas coincide con el pico sistólico, y que estas llegan a desaparecer en la diástole; existe un límite anatomofuncional para la frecuencia máxima de respuesta, que se alcanza en el rango de la PA normal, en el orden de los 160 mmHg.

Los barorreceptores carotídeos no se estimulan por presiones entre 0 y 60 mmHg, pero por encima de estos niveles responden progresivamente con mayor rapidez hasta alcanzar un máximo de alrededor de 160 mmHg; los barorreceptores aórticos en cambio operan con niveles de presión 30 mmHg más elevados.

Estos receptores responden de forma extremadamente rápida a las variaciones de la PA; de hecho, la frecuencia de impulsos aumenta en una fracción de segundo durante cada sístole y disminuye de nuevo durante la diástole. Además la respuesta barorreceptora es mayor frente a un cambio rápido de presión que a una presión estacionaria.

Por consiguiente, para la regulación de la PA la acción del barorreflejo se manifiesta como una actividad rítmica, que al elevarse la PA determina inhibición simpática (vasodilatación y menor contractilidad cardíaca) y activación parasimpática (mayor tono vagal con bradicardia) para descenderla; por el contrario, cuando la TA desciende, disminuyen la aferencias al núcleo del tracto solitario (centro vasomotor), se desinhibe el simpático, se genera vasoconstricción y mayor contractilidad cardíaca y disminuye el tono parasimpático generándose taquicardia, con ascenso de la PA.

Las estructuras que forman parte del área refleja barorreceptora integran en la respuesta otros impulsos que denotan la situación fisiológica y psicológica del organismo entero. Los barorreceptores funcionan como integrantes de un arco reflejo interneuronal de retroalimentación

negativa para la PA.

Las aferencias hacia la sinapsis central en el nódulo del tracto solitario a nivel del bulbo transitan por vía parasimpática, pero su descarga eferente es dual: parasimpática y simpática. A partir del NTS parten las conexiones eferentes para estimular la actividad parasimpática por medio del núcleo dorsal del vago, el núcleo ambiguo y los núcleos de la sustancia reticular, e inhibir la actividad simpática.

Función de los barorreceptores durante las variaciones de la postura corporal:

La capacidad de los barorreceptores para mantener una presión relativamente constante en la parte superior del cuerpo, es importante cuando una persona se pone de pie tras abandonar el decúbito.

El descenso de la presión en los barorreceptores desencadena un reflejo inmediato que provoca una enérgica descarga simpática, lo que minimiza la disminución de la presión en la cabeza y la parte superior del cuerpo.

Es importante remarcar que una finalidad primaria del sistema de barorreceptores es reducir la variación diaria de la presión arterial a la mitad o a la tercera parte de lo que ocurriría si no existiera dicho sistema (Función de “amortiguamiento”)

Estas respuestas están condicionadas por las características anatómicas de la pared de los vasos. Así por ejemplo, con el envejecimiento disminuye la habilidad del reflejo para contribuir al ajuste de la PA con los cambios de posición.

Irrelevancia del sistema barorreceptor para la regulación a largo plazo de la presión arterial. “Reajuste de los barorreceptores”:

Es probable que el sistema barorreceptor tenga poca o ninguna importancia en la regulación a largo plazo de la presión arterial por una razón simple: los barorreceptores se reajustan en 1 o 2 días a cualquier nivel de presión a los que están expuestos, característica conocida como

recalibración (*reset*).

Es decir, cuando la presión se eleva desde un valor de 100 a 160 mmHg, en los primeros segundos se transmiten gran cantidad de impulsos. En los segundos siguientes, la frecuencia de impulsos disminuye considerablemente; luego disminuye de manera mas lenta durante un día o dos, al cabo de los cuales habrá vuelto casi a su valor normal de descarga, aunque la presión arterial media se haya elevado considerablemente.

En síntesis, son sensibles a las variaciones de la PA pero son capaces de adaptarse, cambiando los valores a que cumplen su función sin abandonar su papel de moderadores.

Es importante mencionar el aporte de Di Rienzo et al., quien describiendo la complejidad de la función barorrefleja habla del fenómeno de recalibración o reset, como posible participante en la génesis de la hipertensión arterial.

Métodos de valoración de la funcionalidad barorrefleja:

Un marcador de la funcionalidad del sistema barorreflejo es el cambio en la frecuencia cardiaca o la actividad simpática por cada unidad de presión arterial que se modifica en el registro.

Otra forma de evaluación de la acción barorrefleja es a través de la determinación de la modulación espontánea de la frecuencia cardiaca por la actividad barorrefleja, considerando secuencias de latidos consecutivos en los que el aumento de la PA sistólica es seguido de un alargamiento del intervalo de pulso. De hecho, se define la sensibilidad barorrefleja por el cambio en el intervalo R-R consecuente al cambio en una unidad de PA⁽¹⁾.

Una tercera forma de valoración, es a través del análisis de las variaciones en la PA sistólica, el intervalo R-R, la actividad simpática periférica, y sus interacciones.

Modelos matemáticos simples indican que existe una relación estrecha entre la PA sistólica, la actividad simpática y el intervalo R-R.

Técnicas de obtención y procesamiento de datos:

Para la obtención de estos datos, se han empleado numerosas técnicas que se describen en gran número de estudios.

El método “Oxford” es la técnica Standard y establecida para medición de la función barorrefleja a través de la estimación del acortamiento del intervalo R-R en el electrocardiograma inducida por el efecto presor de la inyección de fenilefrina. Esta droga no produce aumento de la frecuencia cardíaca pero sí aumento de la PA.

Es posible también la medición de la respuesta barorrefleja a la hipotensión induciendo la caída de la TA con nitrito de amilo. La actividad barorrefleja se evalúa por el acortamiento del intervalo R-R, en respuesta a la disminución de la PA⁽²⁾.

Estas técnicas, si bien constituyen el método más fiel para valorar la actividad del sistema barorreflejo, implican medidas invasivas como la administración de drogas y la determinación de los cambios de presión arterial a través de la colocación de catéteres intraarteriales, conectados a traductores de la señal obtenida.

En un intento de obtener los mismos datos a través de métodos mas sencillos y reproducibles en la practica clínica, Millos et al, compararon diferentes técnicas con el gold estándar en el afán de determinar si las menos invasivas, pueden sustituir a la técnica de la fenilefrina.

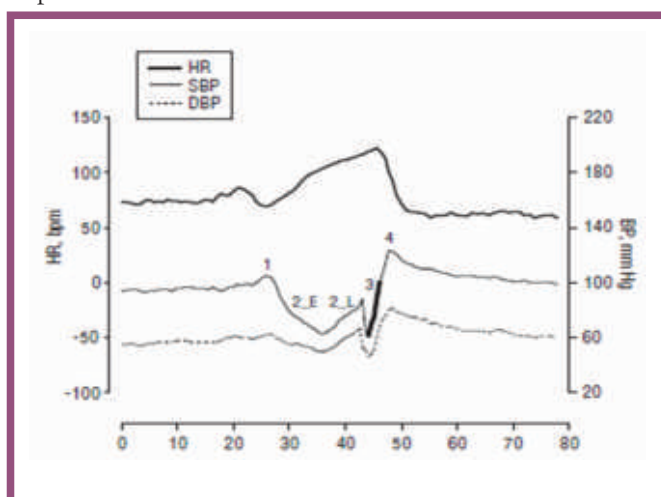
Tanto en este estudio, como en otros, la determinación de los cambios de PA y Frecuencia cardiaca (FC), se realizan con dispositivos que registran la presión arterial latido a latido a través de sensores pletismograficos que se colocan en el dedo del paciente durante la valoración, y electrocardiógrafos de uso clínico.

Si bien, el aporte de datos que se obtiene a través de estos recursos no invasivos es significativo y representativo, es importante dejar en claro que en el estudio de Millos et al, así como los de otros autores se concluye que el método clásico de la fenilefrina es el mas preciso, de uso mas difundido y aplicable independientemente de los antecedentes patológicos del paciente en estudio. Ningún

otro método ha conseguido reemplazar al clásico de la fenilefrina en la medición de la función barorrefleja de una manera exacta.

La variabilidad de la presión arterial y la frecuencia cardiaca puede ser expresada por su desviación estándar. Pero es importante destacar que esta forma de expresión no da ningún tipo de información acerca del origen de esas variaciones. Es por ello que es más adecuada la realización de un análisis espectral de los datos obtenidos, que se realiza a través de la aplicación de la transformada de Fourier⁽³⁾.

La transformada de Fourier es básicamente una operación matemática que convierte una señal de una determinada variable en un dominio de la frecuencia, expresada en Herz



Esto no implica una alteración de la señal que se procesa; se trata de analizarla desde un punto de vista distinto.

A través de la aplicación de esta fórmula matemática, los datos obtenidos pueden descomponerse para la realización de un análisis más preciso, determinando en los cambios de los parámetros hemodinámicos qué parte de la variación expresada en Herz, corresponde al accionar barorreflejo.

Así por ejemplo Robbe et al., realizaron un análisis espectral de valores de PA e intervalo R-R, dividiendo el espectro total en 3 bandas (baja, intermedia y alta frecuencia). De ello se pudo inferir que las variaciones de baja frecuencia se vinculan con cambios en el tono

vasomotor; las de frecuencia intermedia por la actividad barorrefleja; y los de alta frecuencia son atribuidos a la actividad respiratoria. Así se puede establecer la importancia de la acción del sistema barorreflejo en el control de la variabilidad de la presión arterial, en el contexto de un complejo mecanismo con numerosas interacciones, y qué papel juega su fallo en desarreglos en la variabilidad cardiovascular⁽⁴⁾. Es válido aclarar que el procesamiento de toda la información obtenida se realiza a través de programas informáticos específicos para tal fin.

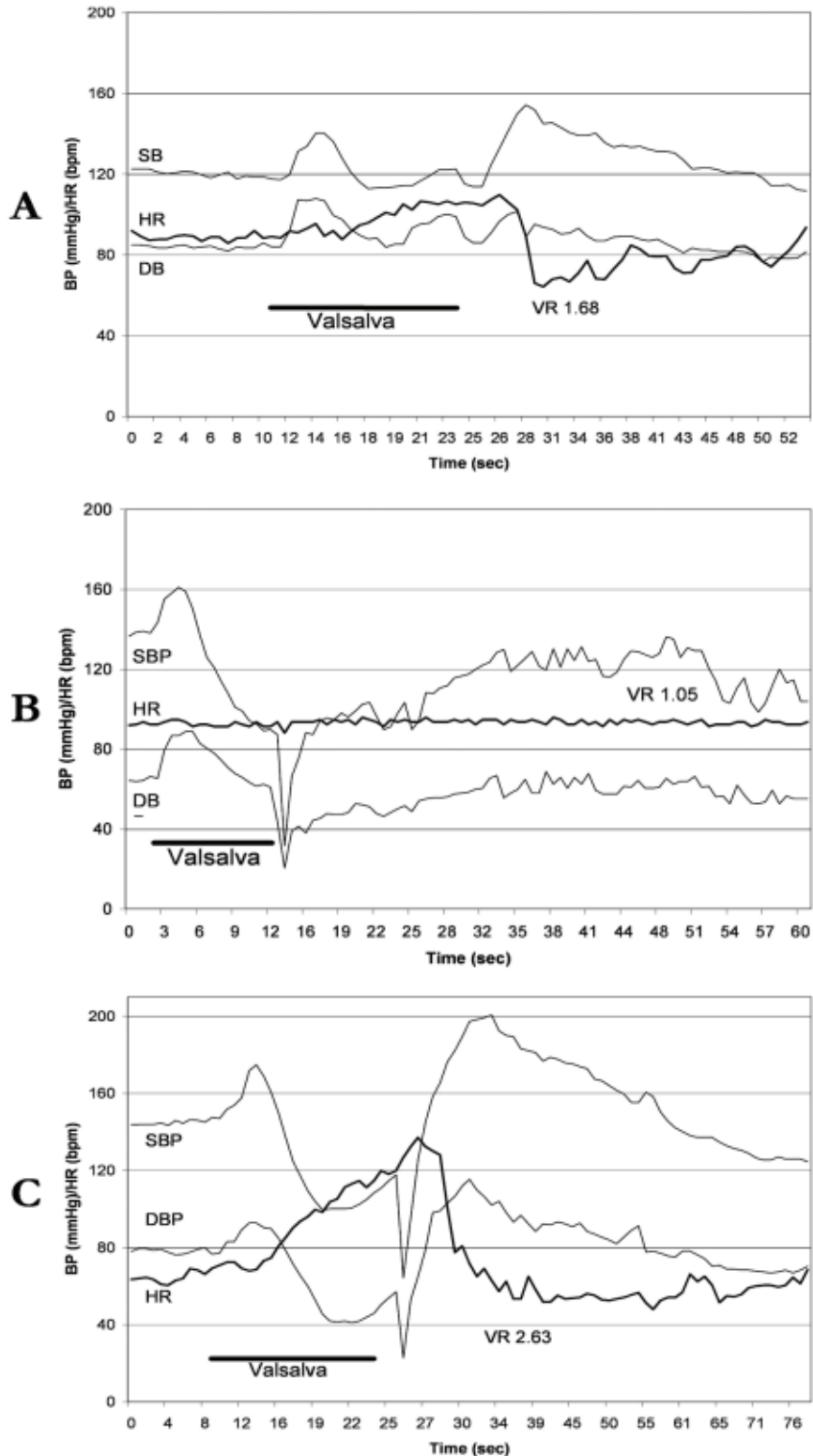
Ejemplo de variaciones de FC, PA sistólica y diastólica durante la maniobra de Valsalva en un paciente control. La fase de la variación que representa la barosensibilidad adrenérgica y el tiempo de recuperación de la presión (ver más adelante) se resaltan en la gráfica. Referencias: HR bpm= frecuencia cardiaca/latidos por minuto; BP mmHg= PA mmHg; Time S: Tiempo en segundos; 1, 2E, 2L, 3, 4: Fases de la maniobra de Valsalva: 2E: etapa temprana de la fase 2; 2L: etapa tardía de la fase 2. *Adaptado de Arch. Neurología/Vol. 64, p 383. Marzo 2007.*

Barorreflejo y Maniobra de Valsalva:

La acción barorrefleja puede evaluarse mediante la realización de la maniobra de Valsalva, con la que se evalúan la función adrenérgica simpática a través de los cambios de presión arterial y la respuesta cardiovagal (parasimpática) a través de la variación de FC.

La sensibilidad barorrefleja se calcula como la regresión del intervalo R-R por encima de la presión sistólica durante la fase IV de la maniobra de Valsalva, con un incremento simultáneo de la presión arterial, y prolongación del intervalo R-R.

Si bien el método de valoración con la maniobra de Valsalva es el que se desarrolla con más detalle en numerosos estudios, también se describe la valoración barorrefleja a través de la inducción de cambios en la funcionalidad hemodinámica secundarios a la respiración profunda, y a las variaciones de posición (“Tilt Test”)⁽⁵⁾⁽⁶⁾.



Registro de frecuencia cardiaca y presión arterial durante la maniobra de Valsalva.

A: Paciente control-sano

B: Paciente con falla autonómica con antecedente de amiloidosis. Nótese la falta de recuperación de la fase 2, el pico en la fase 4, y la respuesta de la FC

C: Pacientes con intolerancia al ortostatismo; nótese la caída en de PA en fase 2, el prolongado ascenso de la fase 4, y la respuesta exagerada de FC. DBP: PA diastólica; HR: frecuencia cardiaca; SBP: PA sistólica. Adaptado de *The Neurologist*, Vol. 16 Núm. 4, Julio 2010. P 218.

Alteración de la función Barorrefleja:

Las anomalías en el sistema barorreceptor vascular, los nervios glossofaríngeos o los núcleos centrales, pueden acarrear fallas en el sistema barorreflejo.

La falla autónoma se asocia a hipotensión ortostática severa y disminución de la actividad simpática. La verdadera falla barorrefleja implica la pérdida del sistema amortiguador de las variaciones de presión arterial, y es caracterizado por labilidad en la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca.

Se demostró disfunción barorrefleja en pacientes con enfermedades que afectan directamente a las estructuras anatómicas involucradas, observándose labilidad marcada en los registros de PA y FC. De hecho, estos fenómenos son más acentuados cuando la interrupción de la función barorrefleja es súbita ⁽⁷⁾.

Estudios realizados en humanos:

Schrezenmaier et al. describieron una variable en la valoración barorrefleja diferente a las de los métodos clásicos: el tiempo de recuperación de la presión arterial o PRT (Pressure Recovery Time), como indicador de la sensibilidad adrenérgica barorrefleja, que permite inferir así la funcionalidad del sistema.

Dividiendo a los pacientes en 4 grupos (control, con hipotensión ortostática, con hipotensión ortostática borderline y con falla adrenergica mínima), se valoraron FC, PAS, PAD, PAM, 30 segundos antes de la maniobra de Valsalva. A su vez, se registraron cambios máximos de FC y PA en todas las fases de dicha maniobra.

El PRT constituye un indicador útil y puede ser el único disponible en aquellos pacientes en los que no se puede determinar la barosensibilidad adrenérgica por otro método.

Mancia et al. observaron a pacientes hospitalizados evaluando la acción barorrefleja por el clásico método Oxford. Todos los pacientes presentaban diagnóstico de hipertensión arterial esencial ⁽⁸⁾. Establecieron que la variabilidad de la presión arterial es más marcada con el avance de la edad y la evolución de la hipertensión arterial,

inferiéndose que estos dos factores afectan la actividad de los barorreceptores; que la acción barorrefleja reduce las variaciones de PA, a expensas de un aumento en la variabilidad de FC, siendo sumamente importante la integridad de otros sistemas de control que actúan en conjunto con el barorreflejo (sistema de los quimiorreceptores, reguladores de variabilidad de PA a largo plazo, etc).

Se ha demostrado que la declinación de la barosensibilidad es uno de los principales determinantes de del incremento de la variabilidad de la PA en hipertensos ⁽⁹⁾.

Se intenta con esta revisión resaltar desde la evidencia disponible, los aspectos más significativos de este importante mecanismo de control a corto plazo de la presión arterial, y su relevancia en la hipertensión arterial esencial.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- (1) - M. Di Rienzo and others, 'Baroreflex Contribution to Blood Pressure and Heart Rate Oscillations: Time Scales, Time-variant Characteristics and Nonlinearities', *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 367 (2009), 1301–1318 <doi:10.1098/rsta.2008.0274>.
- (2) - Milos Milic and others, 'A comparison of pharmacologic and spontaneous baroreflex methods in aging and hypertension', *Journal of hypertension*, 27 (2009), 1243–1251 <doi:10.1097/HJH.0b013e32832a6e1b>.
- (3) - Christine Schrezenmaier and others, 'Adrenergic and Vagal Baroreflex Sensitivity in Autonomic Failure', *Arch Neurol*, 64 (2007), 381–386 <doi:10.1001/archneur.64.3.381>.
- (4) - H. W. Robbe and others, 'Assessment of Baroreceptor Reflex Sensitivity by Means of Spectral Analysis', *Hypertension*, 10 (1987), 538–543 <doi:10.1161/01.HYP.10.5.538>.
- (5) - Louis H. Weimer, 'Autonomic Testing', *The Neurologist*, 16 (2010), 215–222 <doi:10.1097/NRL.0b013e3181cf86ab>.
- (6) - Peter Novak, 'Quantitative Autonomic Testing', *Journal of Visualized Experiments*, 2011 <doi:10.3791/2502>.
- (7) - Robertson, D; Hollister, A; Biaggioni, I; Netterville, J; Mosqueda Garcia, R; Robertson, R M; "The diagnosis and treatment of baroreflex Failure"; *The New England Journal of Medicine*; Vol 329, N°20.
- (8) - G. Mancia and others, 'Arterial Baroreflexes and Blood Pressure and Heart Rate Variabilities in Humans', *Hypertension*, 8 (1986), 147–153 <doi:10.1161/01.HYP.8.2.147>.
- (9) - J. S. Floras and others, 'Factors Influencing Blood Pressure and Heart Rate Variability in Hypertensive Humans', *Hypertension*, 11 (1988), 273–281 <doi:10.1161/01.HYP.11.3.273>.



Revisión

Botto, Josefina

Factores de riesgo para Cáncer de mama.

Resumen

El cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer, entre las mujeres en los países desarrollados y en la mayoría de los países en vías de desarrollo.

- El objetivo de este trabajo de revisión es:
- Conocer y clasificar los factores de riesgo de cáncer de mama.
- Analizar y conocer los modelos y estrategias para objetivar esos riesgos.
- Agrupar a las mujeres según el nivel de riesgo e identificar aquellas de alto riesgo.

Palabras claves: Riesgo, factores de riesgo, clasificación, cáncer de mama.

Summary

Breast cancer is the leading cause of cancer death, among women in developed countries and in most developing countries.

- The objective of this revision is:
- To know and classify risk factors for breast cancer
- Analyze and understand the models and strategies to objectify those risks.
- Classify women according to the level of risk and identify those at high risk.

Introducción

Se estima que, mundialmente, se producen alrededor de 1.200.000 casos nuevos de cáncer de mama por año, que implican más de 500.000 muertes.

La República Argentina tiene la segunda tasa de mortalidad en el continente americano (21,8 por 100.000); lo que se traduce en alrededor de 5.400 muertes por año.

Es importante poder identificar el grupo de mujeres con mayor riesgo para establecer en ellas estrategias de prevención, detección precoz y seguimiento que ayuden a disminuir la mortalidad por esta causa.

Clasificación de los factores de riesgo

Se denomina **riesgo** a la probabilidad que tiene un individuo de presentar un determinado evento o fenómeno.

Los factores de riesgo para cáncer de mama se clasifican en:

1 - Factores de riesgo menores

Son aquellos que aumentan menos de 2 veces el riesgo de cáncer de mama. Entre ellos se incluyen:

•Edad

La incidencia de cáncer de mama es muy diferente según los distintos grupos etarios, siendo muy baja en mujeres menores de 25 años.

La probabilidad de presentación, aumenta progresivamente desde los 30 años, y sigue un incremento formando dos picos de máxima incidencia: entre los 35 y 45 años y el segundo después de los 55 años.

•Antecedentes ginecológicos y obstétricos

- Menarca precoz y menopausia tardía.

A menor edad de inicio de los ciclos menstruales, mayor es el riesgo.

En mujeres en las cuales se retrasa la menopausia se ha visto un aumento del riesgo se ha estimado en un 3% por cada año de retraso.

- Nuliparidad y primer parto después de los 30 años.

-Lactancia

De acuerdo a los resultados de un análisis del Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, el tiempo durante el cual una mujer amamanta a sus hijos se asocia inversamente con su riesgo de padecer cáncer mamario.

Por lo tanto se considera a la lactancia como un factor protector, sobre todo cuando se extiende más allá de los 2 años.

- Uso de anticonceptivos orales (ACO)

Un estudio reciente y el más grande en su tipo (CARE Study), demostró que no existía ningún riesgo con el uso de anticonceptivos orales.

- Terapias de reemplazo hormonal (TRH)

Se le ha atribuido la responsabilidad a ciertas progestinas. El riesgo relativo oscila entre 0,9 y 1,56, siendo mayor para quienes han realizado TRH por más de 15 años.

Sin embargo, se ha observado que los Ca de mama diagnosticados en mujeres usuarias de TRH son menos agresivos debido a que suelen presentar histología lobular (siendo de mejor pronóstico que los de etiología ductal).

•Historia familiar

Entre un 20 y un 30% de las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama tienen al menos un familiar con la enfermedad.

Se considera un factor de riesgo menor cuando el diagnóstico en familiares de primera y segunda línea fue realizado después de los 60 años

•Lesiones proliferativas benignas

- Adenosis esclerosante
- Lesiones esclerosantes radiales y complejas
- Hiperplasia ductal florida
- Lesiones papilares
- Fibroadenomas complejos

•Dieta y actividad física

El riesgo es directamente proporcional al peso corporal relativo y se asocia con una probabilidad mayor de incidencia de 1,5 a 2 veces. Aunque este riesgo aumentado, parece limitarse a las pacientes post-menopáusicas. En la premenopausia es posible relacionarlo con la mayor facilidad de diagnóstico en las mujeres más delgadas

Las investigaciones relacionadas con la ingesta de grasa animal y su relación con el cáncer de mama, no son concluyentes. Sin embargo se ha establecido que una dieta baja en grasas y rica en vegetales y frutas podría disminuir el riesgo por la presencia de betacarotenos.

También se le ha atribuido una cualidad protectora a los fitoestrógenos presentes en alimentos derivados de la soja. Estos compuestos se pueden unir al receptor de estrógenos de una forma similar a la que lo hace el tamoxifeno, reduciendo así el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo este hecho no ha podido comprobarse en grandes estudios.

2 - Factores de riesgo mayores

Son aquellos que aumentan más de 2 veces el riesgo de padecer cáncer de mama.

•Cáncer de mama previo

El riesgo de desarrollar un segundo carcinoma en una misma paciente, aumenta 6 veces su número de posibilidades que en el resto de la población.

En aproximadamente el 0,5% de las pacientes que han padecido un cáncer de mama unilateral, es posible predecir el desarrollo de un segundo cáncer primario, cada año, durante por lo menos 15 años.

•Historia familiar

Existen básicamente 3 condiciones que hacen sospechar la existencia de mutaciones genéticas:

- Presencia de varios familiares femeninos con diagnóstico de cáncer de mama a edades tempranas (antes de los 50 años).

- Mujeres con cáncer de mama u ovario previo.

•- Transmisión vertical en dos o más generaciones, incluyendo la transmisión a través de la línea paterna

•Exposición a radiación

Las sobrevivientes de la bomba atómica de Hiroshima y Nagasaki presentaron un alto riesgo, siendo mayor mientras más jóvenes eran las mujeres expuestas.

Otro ejemplo clásico fueron las mujeres con diagnóstico de Tuberculosis expuestas a múltiples radiografías de tórax. Resultados similares se han visto en mujeres con tratamiento radiante por linfoma u otra causa.

•Lesiones precursoras previas

- Hiperplasias atípicas

- Neoplasia lobulillar in situ

- Atipia plana

- Cicatriz radiada

- Papilomas intraductales

•Mujeres portadoras de genes BRCA

En 1990 se identificó un gen que actualmente se llama BRCA1 y se ha relacionado con el cáncer de mama y ovario. El gen BRCA2 fue detectado en 1994.

Estudios han demostrado que para mutaciones del gen BRCA1 la frecuencia de cáncer de mama fue de 87% y para las portadoras del BRCA2 fue del 84%.

La frecuencia de esta mutación en la población general es de menos del 1%, pero existen variaciones raciales. Un ejemplo lo constituyen las familias de descendencia judía Azquenazi, donde la frecuencia alcanza a un 2,3% de la población.

Cuantificación del riesgo de cáncer de mama

Existen modelos estadísticos que ayudan a la cuantificación

del riesgo de cáncer de mama.

Modelo de Gail

Predice el riesgo a 5 años y hasta el final de la vida.

Incluye las variables (entre paréntesis los factores asociados a mayor riesgo):

- Edad (≥ 50 años)
- Menarca (< 12 años)
- Edad del primer parto (= 30 años o nulípara)
- Número de familiares de primer grado con historia de cáncer de mama (madre y hermana)
- Antecedentes de biopsias mamarias previas (2 o más)
- Presencia de hiperplasias atípicas en biopsias previas (presente)
- Raza (judía Azquenazi)

El riesgo se considera alto cuando supera el 1,7% a 5 años.

Modelo de Claus

Está diseñado para mujeres con antecedentes de cáncer de mama.

A diferencia del modelo de Gail, este incluye antecedentes tanto de primero como de segundo grado, y la edad de diagnóstico de ellos.

Calcula la probabilidad de desarrollar cáncer de mama en un periodo determinado o a una edad determinada.

Es importante aclarar que tanto el modelo de Gail como el de Claus no deben ser utilizados en pacientes con antecedentes personales de cáncer de mama o en portadoras conocidas de mutaciones genéticas.

Otros programas

El BRCA Program es una herramienta interactiva diseñada por científicos del Nacional Cancer Institute (NCI) y el Nacional Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) para determinar el riesgo de que una mujer pueda ser portadora de los genes BRCA1 y BRCA2.

Cuando la probabilidad de mutación es mayor al 10%, hay que considerar la realización de un test genético.

La Sociedad Americana de Oncología (ASCO) recomienda

realizar un test genético siempre que se cumplan las siguientes condiciones:

- Antecedentes familiares significativos de cáncer de mama a edades tempranas.
- Cuando el estudio genético está disponible y el resultado puede ser correctamente interpretado
- Cuando el resultado influirá en el manejo clínico de la paciente o de los familiares.

Ventajas y desventajas de los modelos matemáticos

Dentro de las ventajas encontramos:

- Establecen en forma rápida y objetiva el riesgo de cáncer de mama en las mujeres.
- Objetivar el riesgo permite educar a las pacientes y establecer un manejo racional de la disminución de éste.

Entre las desventajas:

- Calculan el riesgo en base a datos poblacionales. La variación individual no se puede calcular.
- No utilizan todas las variables relacionadas con el aumento de riesgo.

Clasificación de las mujeres según el nivel de riesgo

Riesgo similar al de la población general

- **Riesgo moderado.** Riesgo mayor al de la población general pero con un riesgo relativo < 5 . Incluye uno o más factores de riesgo menores.

- **Alto riesgo.** Riesgo relativo ≥ 5 . Incluye antecedentes de carcinoma lobulillar in situ, hiperplasias atípicas, cicatriz radiada y mujeres con parientes de 1° grado con cáncer de mama sin mutaciones demostradas.

- **Altísimo riesgo.** Riesgo relativo > 10 . Portadoras de mutaciones en BRCA1 y BRCA2 o antecedentes de radiación de tórax y/o mediastino mayor o igual a 20 Gy.

Conclusiones

Debido a la alta incidencia de cáncer de mama en la población general y el elevado índice de mortalidad que conlleva, es importante identificar a las mujeres con mayor riesgo de padecer ésta enfermedad.

El objetivo es que las mismas sean estudiadas en el menor tiempo posible para descartar o confirmar la presencia de cáncer y que se inicien tempranamente las terapias adecuadas para cada situación clínica.

Como profesionales de la salud debemos saber que existen factores de riesgo mayores y menores para el cáncer de mama. Se han diseñado modelos matemáticos que podemos aplicar en la práctica clínica diaria, los cuales constituyen una poderosa herramienta para identificarlos. Entre ellos podemos mencionar los modelos de Gail y de Claus.

El BRCA Program permite determinar el riesgo de que una mujer pueda ser portadora de los genes BRCA1 y BRCA2. Cuando la probabilidad de mutación es mayor al 10%, se debe solicitar un estudio genético. Esto siempre y cuando el estudio esté disponible y el resultado pueda ser correctamente interpretado.

Bibliografía

- Cancer Collaborative Group on Hormonal Factors in Br. La Lactancia Disminuye el Riesgo de Cáncer Mamario. Sociedad Iberoamericana de Información Científica. 5 noviembre 2002 www.siicsalud.com.
- D'Agostino R.O., Castañeda A. Di Dorio F.J. Epidemiología del Cáncer de Mama en el Distrito II. Colegio de Médicos de la Provincia de Buenos Aires, Distrito II. Avellaneda, Abril de 2002.
- Gómez D., Fernando. Evaluación Cuantitativa del Riesgo de Cáncer de Mama. Revista Med. Clínica Condes. 2006; 17(4): 149-63.
- Gomez Rinezi, Juan Fernando. Epidemiología Clínica: Riesgo. Revista de Posgrado de la Cátedra VIa Medicina N° 113 -Diciembre/2001 Página: 5-14
- Mark Robson, M.D., and Kennet Offit, M.P.H. Management of an Inherited Predisposition to Breast Cancer. N Engl J Med 2007;357:154-62.
- Peralta O, Bravo M, Amar M, Arnello F, Barriga C,

Carvalho P, et al. Revisión de Literatura sobre Alto Riesgo de Cáncer de Mama y Estrategias de Prevención. Medwave 2010;10(01).

- Sonia Margarit, MS, CGC. Cáncer Hereditario de Mama. Revista Chilena de Radiología. Vol. 14 N° 3, año 2008; 135-141.

- Viniestra María, Paolino Melisa, Arrossi Silvina. Cáncer de Mama en Argentina: organización, cobertura y calidad de las acciones de prevención y control. Informe final julio 2010. Diagnóstico de situación del Programa Nacional y Programas Provinciales. 1a ed. - Buenos Aires: Organización Panamericana de la Salud - OPS, 2010.

Artículo

Codoni, María Laura
Servicio de Gastroenterología
del Hospital J. M. Cullen

Colangitis Autoinmune

Introducción

La injuria inmunológica del hígado sobreviene a partir de la interrelación de los linfocitos T y B, de una población de células linfocíticas, de las células biliares y de los hepatocitos. Es en base a estas últimas que dentro del hígado pueden distinguirse dos regiones claramente definidas donde acontecen las interrelaciones entre los constituyentes hepáticos propiamente dichos y los elementos inmunes: *el sinusoides y el tracto portal*.

Cuando se produce el quiebre de autotolerancia por activación inflamatoria de los inmunocitos y macrófagos en un individuo genéticamente predispuesto, sobreviene el desarrollo de la injuria autoinmune, con un importante tráfico de células inflamatorias y la consiguiente generación del daño, ya sea biliar o hepatocitario según el escenario donde tenga lugar el proceso. A nivel sinusoidal, el daño es predominantemente hepatocitario y su expresión es la “hepatitis autoinmune”, mientras que cuando el sector predominantemente afectado es el tracto portal, la injuria ocurre sobre el epitelio biliar que en función del calibre de los conductos afectados, dará origen a la “cirrosis biliar” o a la “colangitis autoinmune”.

Ambos patrones de daño inmunomediado, hepático o colestásico pueden ser definidos de una manera relativamente simple en base a criterios clínicos, bioquímicos, radiológicos e histopatológicos. Sin embargo,

entre ambos, se ha hecho cada vez más evidente que existe un “área gris” intermedia en la que quedarían ubicados un número determinado de pacientes con patología hepática autoinmune, en quienes se entremezclan características propias del componente hepatítico con elementos del patrón colestásico, dando lugar a la expresión variada y variable de los síndromes de superposición.

La pregunta, entonces, debería ser: ¿nos encontramos ante el espectro de una misma patología o son entidades distintas?

Un poco de historia

Colangitis autoinmune, es un término que apareció recientemente en la hepatología. Como su nombre lo dice es la inflamación de los conductos biliares y se cree que es por un proceso autoinmune. Quien primero describió la enfermedad fue Brunner para referirse a una patología del hígado que clínica, bioquímica e histológicamente parecía cirrosis biliar primaria pero con ac. antimitocondriales (AMA) negativos y ac. antinucleares (ANA) positivos.

El estudio con CPER no reveló anormalidades de los conductos biliares y el tratamiento con corticoides mejoró la clínica de la enfermedad.

Las pruebas de inmunohistoquímica, la determinación de la expresión de las moléculas de histocompatibilidad y recientemente la identificación de anticuerpos contra la enzima anhidrasa carbónica, han facilitado la caracterización de la colangitis autoinmune como una enfermedad hepática autoinmune distinguible de las otras y no simplemente un subtipo de cirrosis biliar primaria con anticuerpos antimitocondriales negativos.

Cada día se abandona más el concepto de que los pacientes con colangitis autoinmune es un subgrupo de la cirrosis biliar primaria con AMA negativo. Basados en la evidencia, la tendencia actual es considerar esta enfermedad como una entidad individual con manifestaciones de expresión variable; sin embargo el reducido número de casos reportados en la literatura y la variabilidad en la presentación clínica de estos pacientes hace difícil

establecer conclusiones definitivas.

Diferencias entre otras patologías hepáticas

La colangitis autoinmune, también llamada CBP con AMA-negativos, comparte muchas características con la cirrosis biliar primaria incluido el predominio en mujeres entre 40 a 60 años, los síntomas como la fatiga y el prurito, un patrón enzimático de colestasis, lesiones floridas del conducto biliar, y un curso lentamente progresivo que conduce a la fibrosis y finalmente a la cirrosis.

Se ha sugerido que la ausencia de AMA se debe ya sea a la incapacidad de los linfocitos B para producir estos autoanticuerpos o a la producción de un subtipo de inmunoglobulina, que no se han analizado específicamente por inmunofluorescencia.

La colangitis autoinmune no es una entidad frecuente, representa el 5 al 10% de todos los casos diagnosticados de CBP. El patrón histológico no es específico a pesar de que existe una superposición con el patrón de hepatitis autoinmune y colangitis esclerosante primaria. Es una enfermedad crónica colestásica debido a una lesión del conducto biliar, es decir, una colangitis crónica destructiva no supurativa. En estos casos, la CPER sirve para la exclusión de colangitis esclerosante primaria. En comparación con la hepatitis autoinmune, hay menos grado de la hepatitis lobular y organismos acidófilos y un mayor número de granulomas, ductopenia y proliferación ductular.

En los Síndromes de Overlap y hepatitis autoinmune predomina el daño hepatocelular (necrosis lobular y confluyente) y los conductos biliares están respetados (no hay ductopenia), y los hepatocitos expresan el antígeno HLA-DR.

Además en el laboratorio la CAI presenta mayor evidencia de colestasis con niveles más altos de fosfatasa alcalina; niveles más bajos de GOT, gamma globulina e IgG, ANA y anti-músculo liso.

La comparación del infiltrado inflamatorio portal muestra que no hay diferencias entre la CAI y la CBP, lo que sugiere

que es un mecanismo de citotoxicidad mediada por células común en ambas enfermedades.

Algunos autores han detectado cierto predominio CD3 positivo, indicando que la respuesta Th1 puede ser dominante y asociada a una variable de respuesta de células B. Esto podría explicar la ausencia de AMA.

La ausencia de EII, niveles bajos de Fosfatasa Alcalina y ANA positivos permite diferenciarlos de la colangitis esclerosante primaria.

Los Anticuerpos

La estrecha asociación entre la AMA y CBP fue reconocido por primera vez en los años sesenta.

Estos anticuerpos estaban determinados inicialmente por inmunofluorescencia y algunas décadas más tarde se identificaron 9 subtipos diferentes contra componentes de las mitocondrias.

Los antígenos de destino de estos anticuerpos son miembros del complejo enzimático mitocondrial 2-oxo-ácido-deshidrogenasa (2-OADC).

Se detectan en el 90-95% de pacientes con CBP. La ausencia de estos AMA define la CAI. Sin embargo, entre el 3-8% de los casos son falsas ausencias, ya que pueden ser detectados utilizando técnicas más sensibles como ELISA o inmunoblot. Del mismo modo, la ausencia de AMA debe ser confirmada mediante la búsqueda en la reactividad con otros autoantígenos que el E2-PDC.

Una comparación de la expresión de anticuerpos en CBP y CAI reveló una orientación autoinmune similar de ambas enfermedades dirigido a la subunidad E2 mitocondrial del complejo deshidrogenasa, que corresponde a la fracción M2 observado por inmunofluorescencia.

El blanco aberrante del antígeno es presentado por moléculas HLA-II en la membrana celular del epitelio del

conducto biliar.

La diferencia principal entre la CAI y CBP-AMA (+) es su perfil inmunológico. Por definición, la CAI carece de AMA y con frecuencia presenta ANA. La CBP presenta AMA (+) pero también pueden presentar ANA (+), aunque esto es menos frecuente (25-50%) y los títulos son menos elevados. Por otra parte, la CAI presenta niveles más bajos de IgM y aumento de IgG. Todas estas características inmunológicas, aproximan a la CAI más a la HAI que a la CBP.

Con el objetivo de encontrar marcadores específicos de la CAI, se ha descrito que los ac. contra la anhidrasa carbónica del epitelio biliar son característicos de la CAI. Sin embargo, esta observación no ha sido confirmada posteriormente.

El patrón de ANA es variable, al menos tres proteínas nucleares son el objetivo de ella y son específicos de la CBP. Ellas son Sp100, proteínas intranucleares LBR y proteína gp210 de la membrana nuclear. Por lo tanto, los títulos elevados de estos anticuerpos permiten el diagnóstico de la CBP, incluso en ausencia de AMA. Pero también se encuentran en el 47% de los pacientes con CAI.

Como resultado de lo mencionado anteriormente, el diagnóstico de CAI requiere la confirmación de AMA (-), utilizando técnicas más fiables como ELISA o inmunoblot, y repetir la determinación en el transcurso del tiempo. En la actualidad, no sabemos si la determinación de anticuerpos anti-gp210 y anti-SP100 permitirá en el futuro CAI diferenciación clásica de PBC.

	CAI	CBP
AMA	Negativo	*Positivo (1/80) 90-95% *Anti-M2 específico
ANA	Positivo	*Positivo 28 -58%. * <u>AntiGp210</u> : 47%, específicos de CBP (100%). *Cuadros < sintomáticos y con mejor evolución clínica. * <u>AntiSp100</u> : 13 -44% también en LES. *Cuadros más agresivos con curso desfavorable.
AML	37-46%	6-6%
Ac anti -anhidrasa carbónica II	Enzima abundante en células del conducto biliar 83%	8%

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos que han sido utilizados para definir a los pacientes con Colangitis Autoinmune son los siguientes:

- 1) Inmunológicos: ANA y/o Antimúsculo Liso (AML) (+)
- 2) Hipergammaglobulinemia.
- 3) Ausencia de ac. antimitocondriales.
- 4) Colestasis clínica, bioquímica y/o histológica.
- 5) Serología para virus de hepatitis B y C negativa.
- 6) Ausencia de otra posible causa de lesión hepática.
- 7) Biopsia hepática con marcada infiltración celular de las áreas portales y lesión de los ductos biliares.

Tratamiento

Al comparar la historia natural de la CAI y CBP, en general son similares en cuanto al desarrollo de la cirrosis, las complicaciones, la indicación de las tasas de trasplante o la supervivencia después del trasplante, pero hasta la fecha no ha logrado un consenso sobre cómo tratar a estos

pacientes.

En teoría, teniendo en cuenta su relación con HAI, el uso de corticoides debería ser beneficioso y debido a su parecido con CBP, debe responder a ac. ursodesoxicólico.

En un reciente análisis de la respuesta terapéutica en CAI, se concluye que el 83% de los pacientes respondieron bioquímicamente al ac. ursodesoxicólico y el 57% a los corticoides. Sin embargo, la respuesta histológica es aún incierta.

En algunos estudios se han reportado los inmunosupresores útiles para reducir la inflamación, siendo utilizados cuando la actividad inflamatoria es alta pero no se observó que mejore el daño de los conductos.

Existe un consenso empírico para el tratamiento de la CAI con ac. ursodesoxicólico y en aquellos casos que no responden satisfactoriamente o que se superponen con datos de HAI, la adición o sustitución con corticoides, asociados o no con azatioprina, estaría justificada.

El tratamiento con ac. Ursodesoxicólico parece mejorar

muchas de las anomalías inmunes asociadas con CBP, incluyendo una reducción en el antígeno leucocitario humano (HLA) clase I y II de expresión por los hepatocitos, la atenuación de la adhesión celular del leucocito-endotelio y la reducción en el recuento de eosinófilos en suero e inmunoglobulinas séricas.

Conclusión

En conclusión la colangitis autoinmune es una enfermedad hepática de causa desconocida, con hallazgos clínicos, de laboratorio de colestasis con autoanticuerpos y cambios histológicos de hepatitis autoinmune. La tendencia actual es considerarla como una entidad clínica individual. La respuesta al tratamiento con esteroides y ac. ursodesoxicólico ha sido variable en las diferentes series por lo que una prueba terapéutica está justificada y sustentada en los estudios de casos clínicos. Son necesarias futuras investigaciones para fijar criterios diagnósticos que puedan estandarizarse.

Bibliografía

1 - ALEJANDRA VILLAMIL. Síndrome de superposición. ¿De qué estamos hablando?. IV curso completo de hepatología.

2 - CASADO, V, GONZALEZ, JC, GARASSINI CH, M et al. Colangitis Autoinmune: Reporte de un caso. AVFT, ene. 2003, vol.22, no.1, p.25-29. ISSN 0798-0264.

3 - P MURATORI, L MURATORI, M E GERSHWIN, A J CZAJA, G PAPPAS, S MACCARIELLO, A GRANITO, F CASSANI, P LORIA, M LENZI, and F B BIANCHI. 'True' antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis, low sensitivity of the routine assays, or both?. Clin Exp Immunol. 2004 January; 135(1): 154-158. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02332.x.

4 - P. SÁNCHEZ-POBRE AND J. A. SOLÍS-HERRUZO. Autoimmune cholangitis, nosological location. Digestive medical service. Hospital 12 de octubre. Madrid, Spain. Revista española de enfermedades digestivas (Madrid) vol. 95. N.º 11, pp. 795-798, 2003.

5 - ELIE SERGE ZAFRANI, JEANNE TRAN VAN NHIEU, GEORGIOS GERMANIDIS, PHILIPPE MAVIER. Cholangiopathies auto-immunes. Gastroentérologie Clinique et Biologique Vol 22, N° 1 - février 1998

6 - J HEATHCOTE. Autoimmune cholangitis. Toronto Hospital, University of Toronto, Ontario, Canada. Gut. 1997 April; 40(4): 440-442.

7 - JAMES NEUBERGER AND RICHARD THOMSON. PBC and AMA—What Is the Connection?. HEPATOLOGY January 1999

8 - ULRICH BEUERS, MD; CHRISTIAN RUST, MD. Overlap Syndromes. Posted: 10/27/2005; Semin Liver Dis. 2005;25(3):311-320. 2005 Thieme Medical Publishers.

Artículo

Seiref, Samuel
Sencar, Shirli
Peretti, José
Longo, Daniela
Dalla Costa, Claudia

Evolución de las lesiones epiteliales de bajo grado.

Introducción

El cáncer de cuello uterino continúa siendo uno de los mayores problemas de salud pública en países en vías de desarrollo. En Argentina la tasa de mortalidad es de 4.46 por 100.000 mujeres ⁽¹⁾.

Se ha demostrado que tanto los carcinomas invasores como las lesiones precursoras, están asociadas, en un alto porcentaje de casos, a la presencia de Virus Papiloma Humano (HPV).

La infección por este virus es la infección de transmisión sexual más frecuente que existe. Se calcula que hasta el 80% de las mujeres sexualmente activas tienen contacto en algún momento con el mismo. Sin embargo, estudios epidemiológicos han demostrado que sólo una pequeña fracción de mujeres infestadas progresan a lesiones intraepiteliales de alto riesgo y carcinoma, por lo que se ha asumido que otros factores actúan en conjunto con el VPH, influenciando el riesgo de transición de la infección a lesiones de mayor malignidad ⁽²⁾.

La gran mayoría de las infecciones son controladas por el sistema inmune y por lo tanto son transitorias (90%) y de éstas sólo un 25% producirán alteraciones citohistológicas, no mayores a lesiones intraepiteliales de bajo grado (L-SIL). Sólo un 10% de las lesiones persistirá, siendo este grupo, el predispuesto para el desarrollo de lesiones de alto grado (H-SIL) ⁽³⁾.

Las adolescentes tienen una mayor prevalencia de resultados de Papanicolau (PAP) anormales cuando se las compara con las adultas⁽⁴⁾. En este grupo etario es importante evitar tratamientos agresivos porque la mayoría de las lesiones intraepiteliales de bajo grado regresan; igualmente estas pacientes deberían ser controladas y monitoreadas de cerca⁽⁵⁾.

Para el L-SIL, la tasa de regresión, en adolescentes y mujeres jóvenes es de un 61% a los 12 meses y de un 91% a los 36 meses. A medida que aumenta la edad esta tasa disminuye. A los 32 años la tasa de regresión acumulada a los 24 meses es del 54.9%. Por otro lado el riesgo de avanzar a estadios mayores es del 9 al 16% en mujeres jóvenes y hasta el 30% en mujeres de edad avanzada⁽²⁾.

Dado que prácticamente sólo evolucionaran a lesiones de alto grado las infecciones por VPH persistentes, sólo en estos casos parece estar indicado el tratamiento intervencionista. En lesiones intraepiteliales de bajo grado, se recomienda la conducta conservadora, especialmente en pacientes que no han completado su descendencia.

Objetivos

Evaluar el comportamiento evolutivo de las lesiones intraepiteliales cervicales de bajo grado.

Relacionar la regresión, persistencia y/o progresión de las lesiones intraepiteliales de bajo grado con la edad de las pacientes portadoras del diagnóstico.

Material y método

Estudio Analítico, descriptivo en el que se analizaron los resultados de citologías cervicales registradas en el laboratorio “Daniel Rocco”, y en los Servicios de anatomía patológica de los hospitales J. B. Iturraspe y J. M. Cullen. Se identificaron todas las pacientes con diagnóstico de lesión intraepitelial de cérvix de bajo grado (L-SIL), en el período comprendido entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2010.

Se registro la edad de cada paciente y cada una de las tomas citológicas realizadas posteriormente al diagnóstico de

lesión intraepitelial de bajo grado hasta el 30 de junio de 2011. Los informes de las mismas fueron de acuerdo a la nomenclatura de Bethesda (2001).

Se definió como tiempo de regresión, al tiempo entre la fecha del diagnóstico de L-SIL y la primera citología negativa. La progresión del L-SIL se definió como el tiempo entre el diagnóstico de L-SIL y la fecha del primer diagnóstico (citológico o histológico) de H-SIL o carcinoma. La persistencia citológica como el mantenimiento del resultado de L-SIL en citologías cervicales, siendo el tiempo de persistencia el período entre el diagnóstico y el último control.

Para el análisis de los datos, se dividió a las pacientes en cinco grupos etarios: entre 10 y 19 años, entre 20 y 29 años, entre 30 y 39 años, entre 40 y 49 años y las mayores de 50 años.

Resultados

Se evaluaron a 663 mujeres con resultado en el PAP de lesiones intraepiteliales de bajo grado. La edad de las pacientes osciló entre 11 y 68 años, con un promedio de 28 años y una mediana de 26. (Gráfico N° 1).

En la Tabla N° 1 se describe la frecuencia por grupos etarios de SIL de bajo grado.

Del total de las pacientes, se constató que 237 (35.8%) presentaron un único control citológico y 426 (64.2%) continuaron con su seguimiento. (Gráfico N°2).

En el grafico N° 3 se muestra la edad de las pacientes con un único control y en la Tabla N° 2 su agrupamiento por edades.

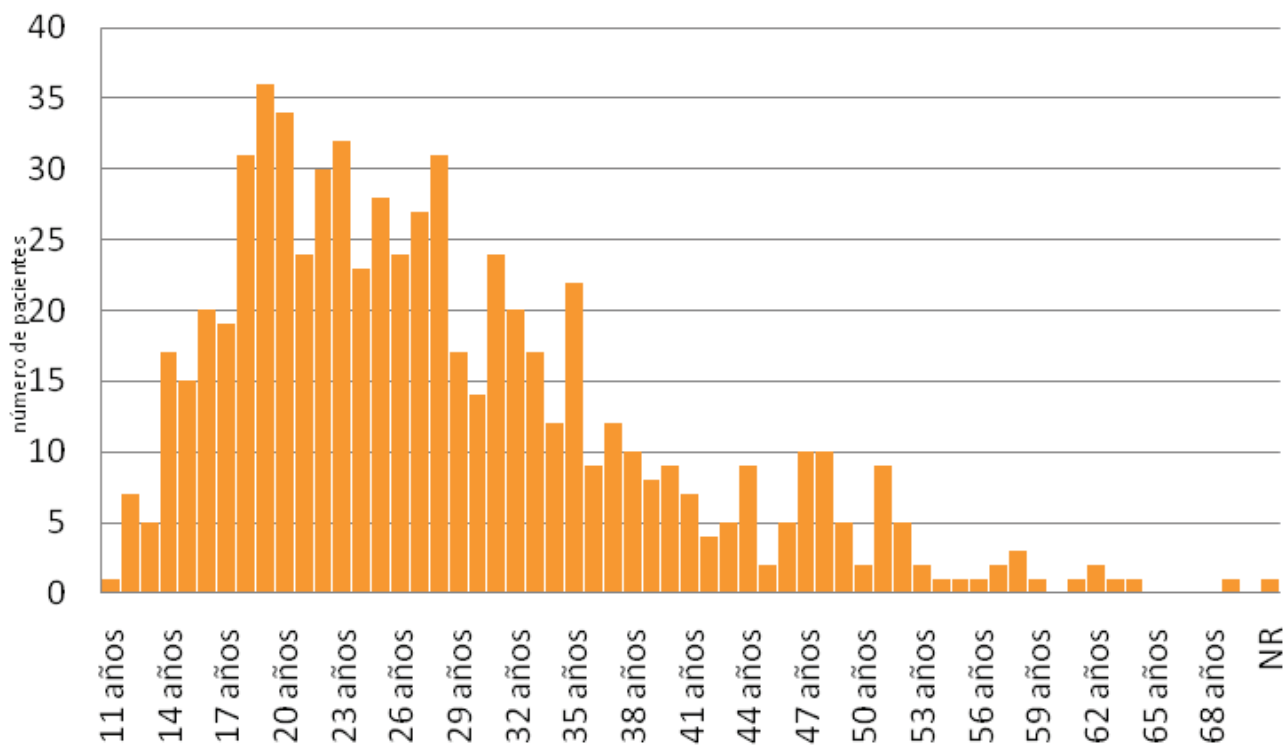


Grafico N° 1: Rango de edad de las pacientes con diagnostico de L-SIL.

Grupo etario	N de Pacientes con diagnóstico de L-SIL	% del total de pacientes
De 10 a 19 años	149	22.5
De 20 a 29 años	268	40.5
De 30 a 39 años	146	22
De 40 a 49 años	65	9.8
De 50 o más años	32	4.8
NR	3	0.4
Total	663	100

Tabla 1: Prevalencia de L-SIL según grupos etarios.

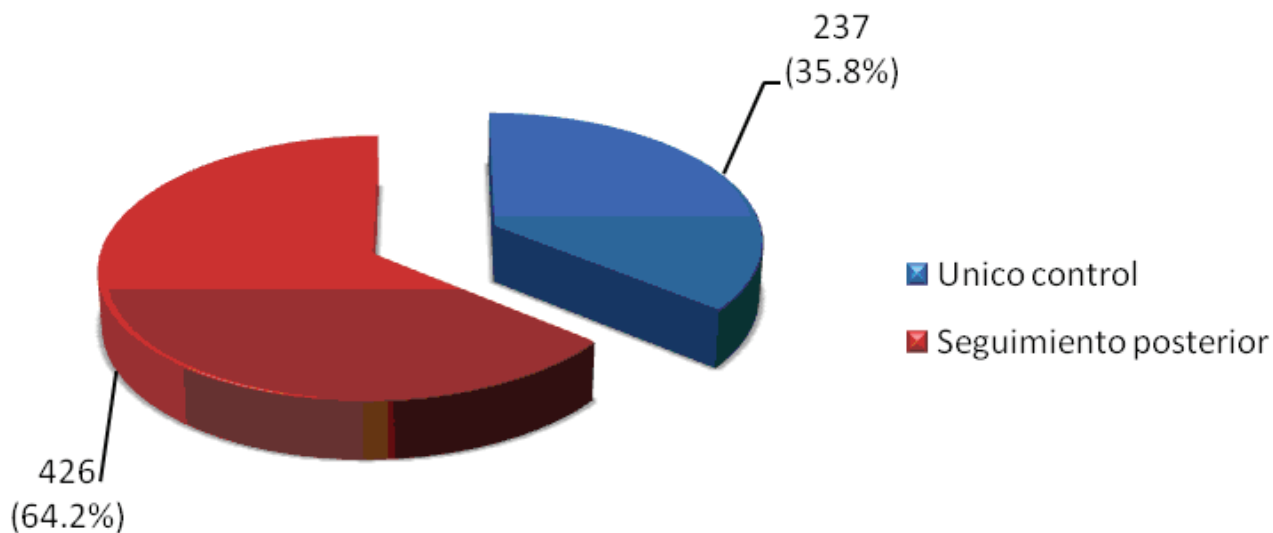


Grafico N° 2: Pacientes con y sin seguimiento.

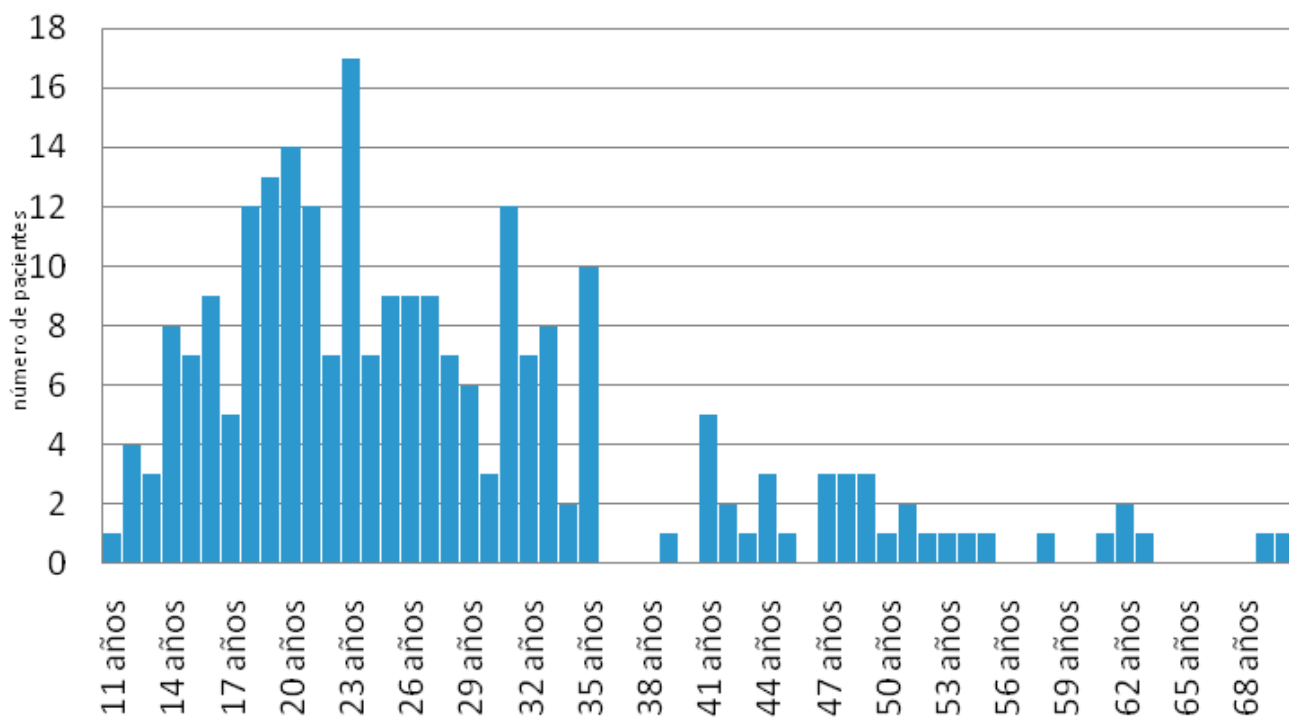


Grafico N° 3: Edad de las pacientes que presentaron un único control de PAP.

Grupo etario	N de Pacientes con único control	% del total de pacientes con único control
De 10 a 19 años	64	26,1
De 20 a 29 años	97	40,9
De 30 a 39 años	41	18,1
De 40 a 49 años	21	8,8
De 50 o más años	13	5,4
NR	1	0,42
TOTAL	237	

Tabla N° 2: Pacientes con único control agrupadas por grupos etarios.

Grupo etario	N d e Pacientes con seguimiento	% de las pacientes con seguimiento
De 10 a 19 años	85	20
De 20 a 29 años	171	40,1
De 30 a 39 años	105	24,6
De 40 a 49 años	44	10,3
De 50 o más años	19	4,5
NR	2	66,6
TOTAL	426	

Tabla N° 3: Edad de las pacientes con seguimiento citológico

En la Tabla N° 3 se presentan los rangos etarios de las 426 mujeres que presentaron controles de PAP posteriores al diagnóstico.

Del total de las pacientes que continuaron su seguimiento: 239 (56%) negativizaron su PAP, 41 (9,6%) evolucionaron a

ASCUS, 1 (0,2%) a ASGUS, 39 (9%) a lesiones intraepiteliales de alto grado (H-SIL) y 106 (25%) persistieron con lesiones de bajo grado (Gráfico N° 4).

En la tabla N° 4 se compara por grupos etarios el número de pacientes con y sin seguimiento

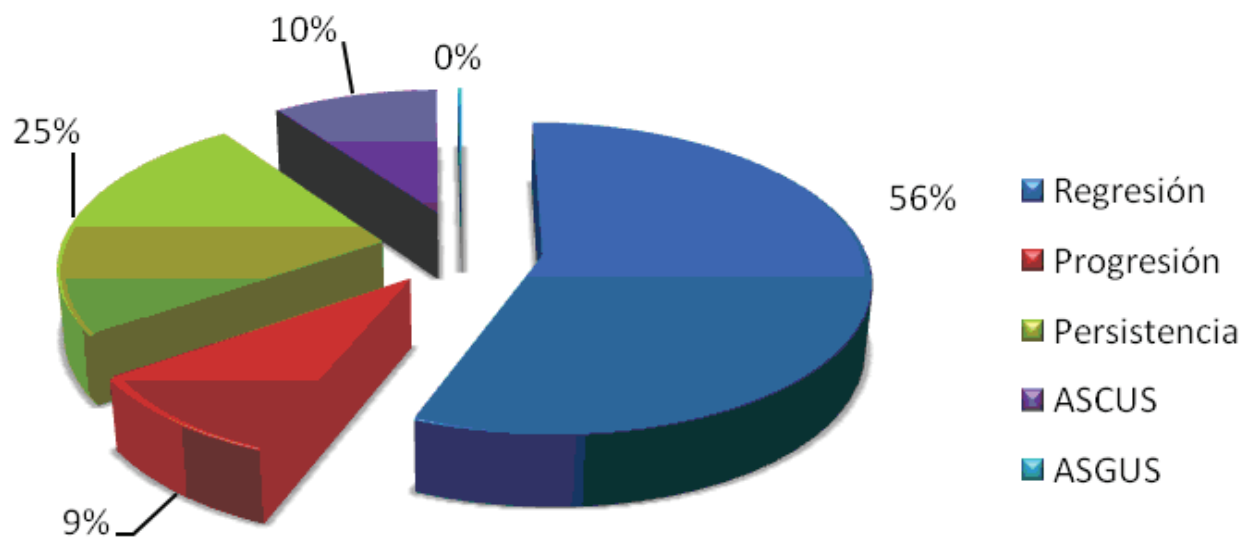


Gráfico N° 4: Evolución de L-SIL.

Grupo etario	N de pacientes con seguimiento	%	N de pacientes con único control	%	Total de pacientes
De 10 a 19 años	85	57.0	64	42.9	149
De 20 a 29 años	171	63.8	97	36.2	268
De 30 a 39 años	105	71.9	41	28	146
De 40 a 49 años	44	67.6	21	32.3	65
De 50 o más años	19	59.3	13	40.6	32
NR	2	66.6	1	33.3	3
Total	426		237		663

Tabla 4: Pacientes con y sin seguimiento según grupo etario.

De las 426 mujeres que mantuvieron sus controles con PAP, 106 (25%) persistieron con L-SIL. El rango de edad de las mismas fue entre 14 y 59 años (Gráfico N° 5).

En la tabla N° 5 se agrupan las pacientes con diagnóstico de L-SIL persistente según grupos etarios.

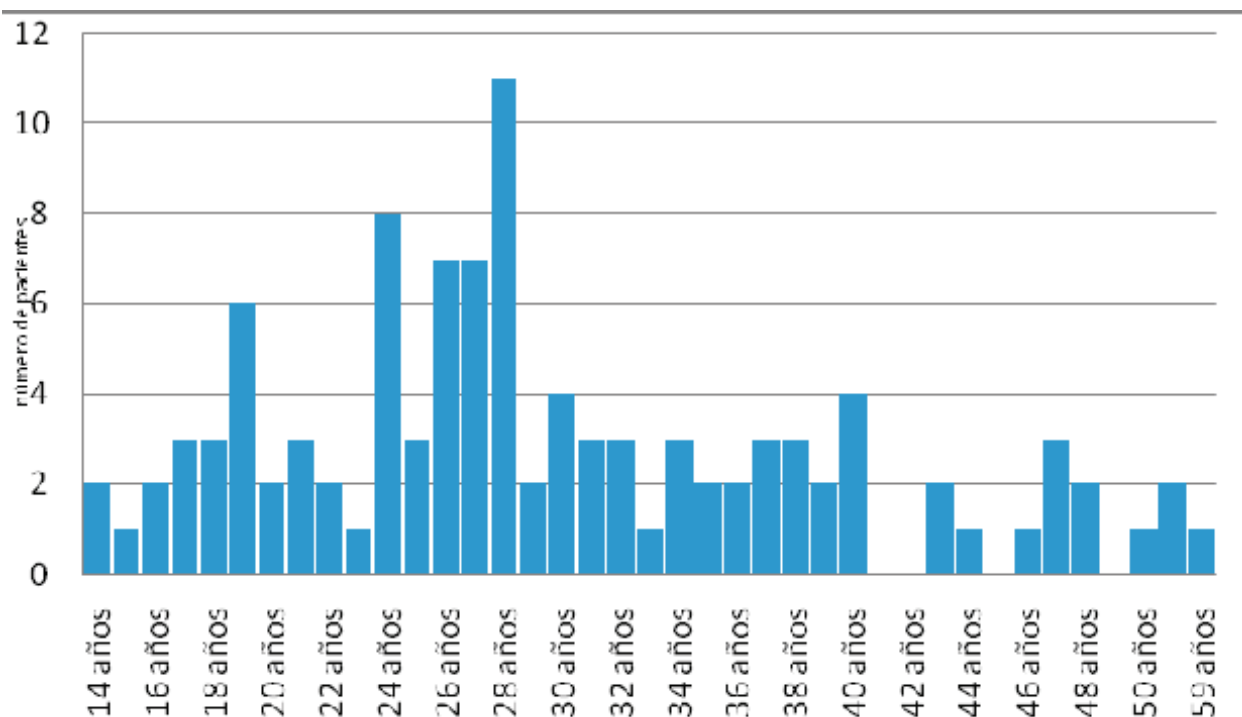


Gráfico N° 5: Rango de edad las pacientes con L-SIL persistente.

Grupo etario	N de pacientes con persistencia de L-SIL	% de pacientes con seguimiento del grupo etario
De 10 a 19 años	17	20
De 20 a 29 años	45	26.3
De 30 a 39 años	26	24.7
De 40 a 49 años	13	29.5
De 50 o más años	4	21
NR	1	50
Total	106	25.0

Tabla N° 5: Pacientes con L-SIL persistente según grupo etario

En los controles posteriores, 239 pacientes (56%) mostraron regresión desde una lesión de bajo grado a un PAP negativo. Estas mujeres se encontraron entre los 12 y

58 años. (Gráfico N° 6).

En la tabla N° 6 se distribuyen las pacientes según grupo etario.

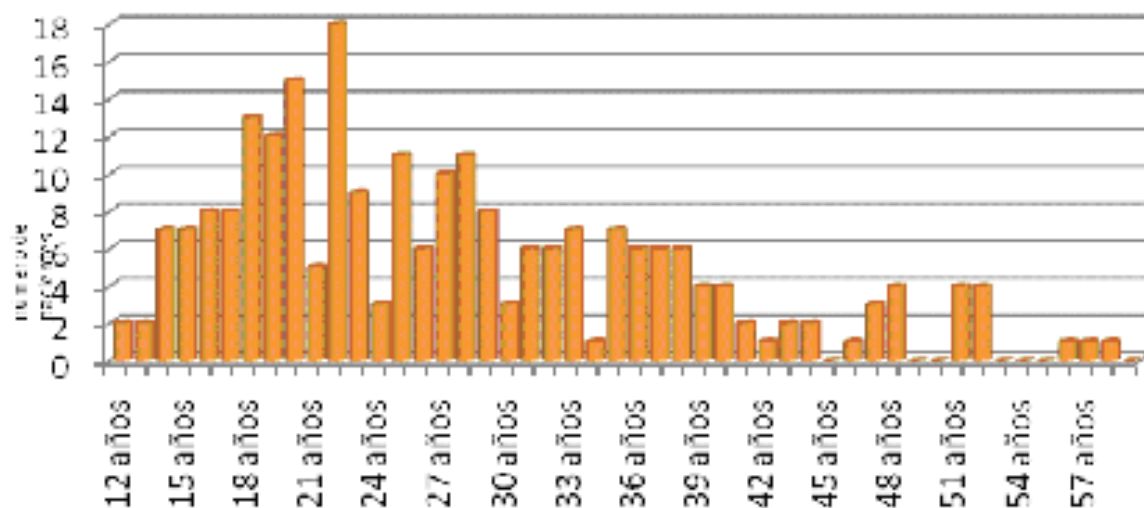


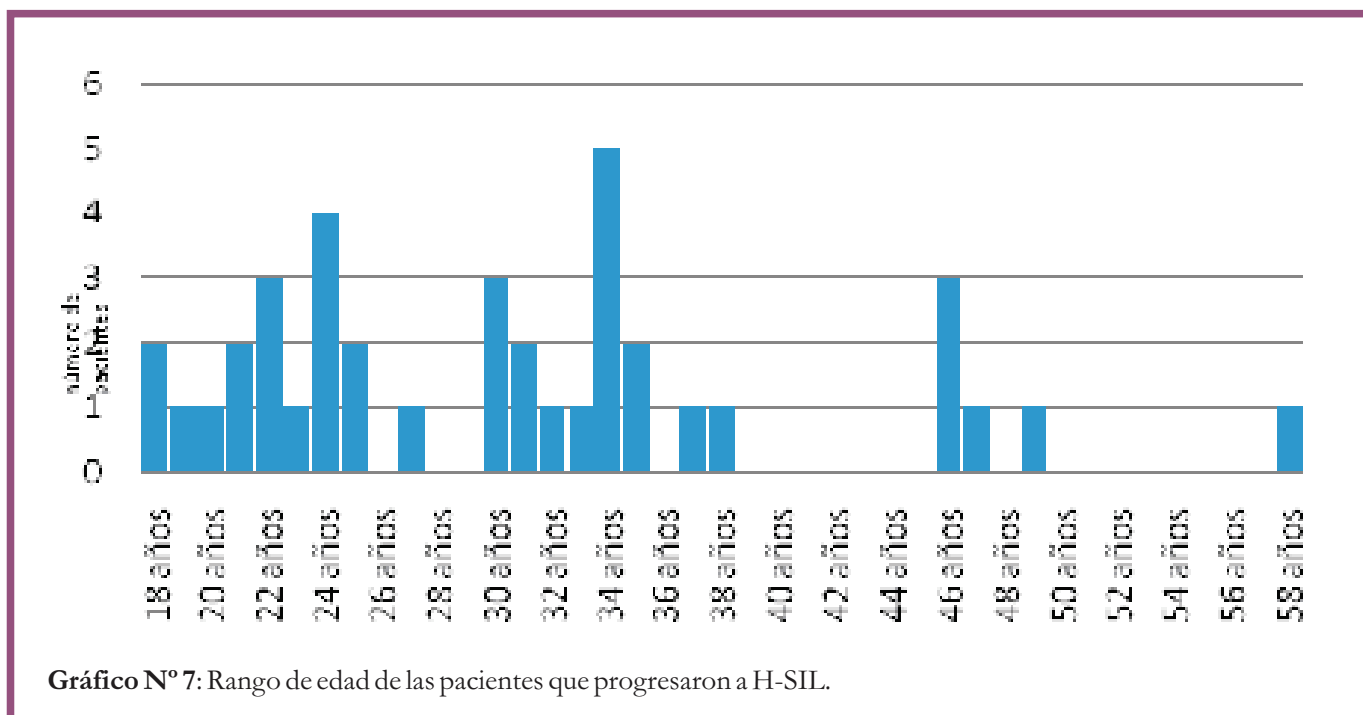
Gráfico N° 6: Rango de edad de las pacientes con regresión desde el L-SIL.

Grupo etario	N de pacientes con regresión	% de las pacientes con regresión	% de pacientes con seguimiento del grupo etario
De 10 a 19 años	59	24,7	69.4
De 20 a 29 años	98	41,0	57.3
De 30 a 39 años	51	21,3	48.5
De 40 a 49 años	19	7,9	43.1
De 50 o más años	11	4,6	57.8
NR	1	0.4	50
Total	239	100,0	

Tabla 6: Pacientes con regresión desde L-SIL según grupo etario

La progresión desde una lesión intraepitelial de bajo grado a una de alto grado se constató en 39 pacientes (9.2%) que se extienden entre los 18 y 58 años. (Gráfico N° 7).

En la Tabla N° 7 se presentan las pacientes con regresión según los grupos etarios.

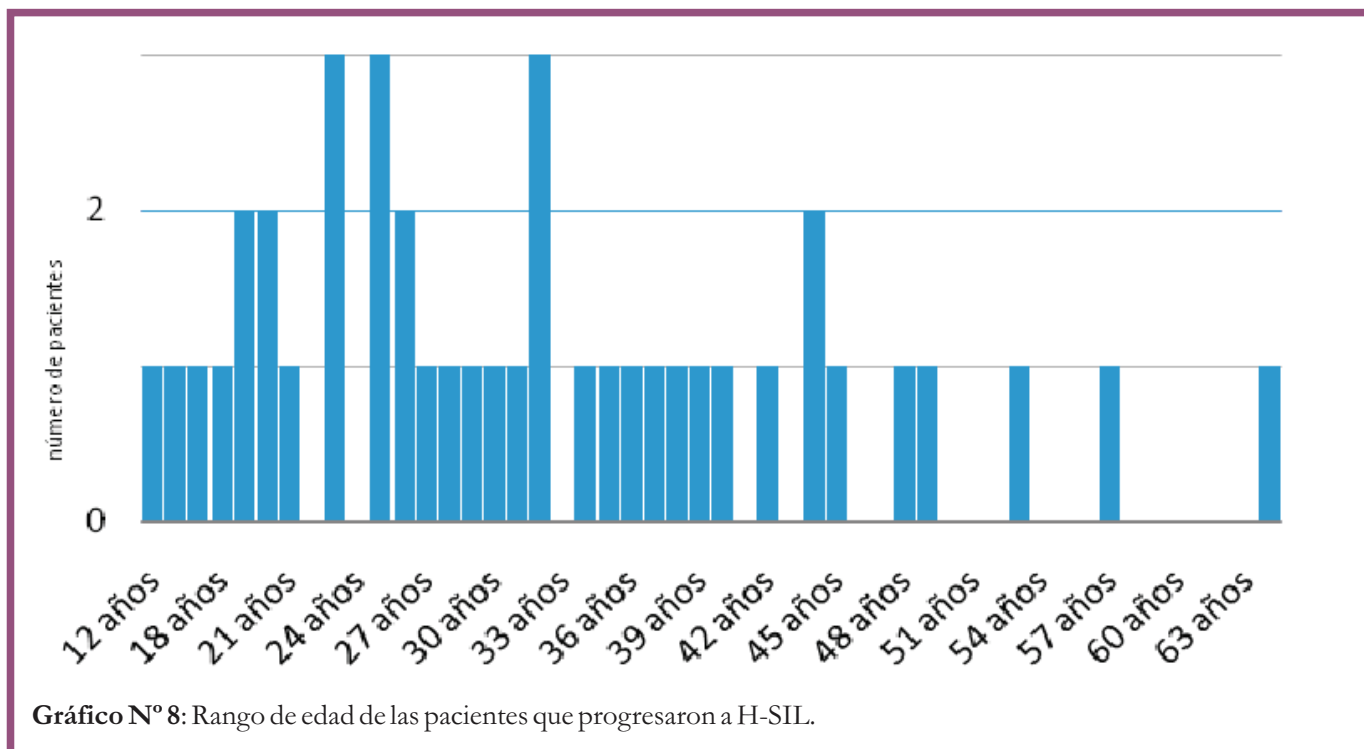


Rango de edad	N de pacientes con progresión	% de las pacientes con progresión	% de pacientes con seguimiento del grupo etario
De 10 a 19 años	3	7,7	3,5
De 20 a 29 años	14	35,9	8,1
De 30 a 39 años	16	41,0	15,2
De 40 a 49 años	5	12,8	11,3
De 50 o más años	1	2,6	5,2
NR	0	0,0	0
Total	39	100,0	

Tabla 7: Pacientes con progresión a H-SIL según grupo etario.

De las 426 pacientes que presentaron controles subsiguientes, 41 (9.6%) evolucionaron a ASCUS y se encontraban entre los 12 y 64 años. (Gráfico N° 8).

La distribución por grupo etario de las pacientes que evolucionaron a ASCUS se evidencia en la Tabla N° 8.



Rango de edad	N de pacientes con evolución a ASCUS	% de las pacientes con ASCUS	% de pacientes con seguimiento del grupo etario
De 10 a 19 años	6	14,6	7
De 20 a 29 años	14	34,1	8,1
De 30 a 39 años	11	26,8	10,4
De 40 a 49 años	7	17,1	15,9
De 50 o más años	3	7,3	15,7
NR	0	0,0	0,0
Total	41	100,0	

Tabla 8: Pacientes con progresión a H-SIL según grupo etario.

Al analizar la evolución de las lesiones de bajo grado en cada grupo etario, se evidenció que en las pacientes menores de 20 años (149), 64 (42.9%) presentaron un único

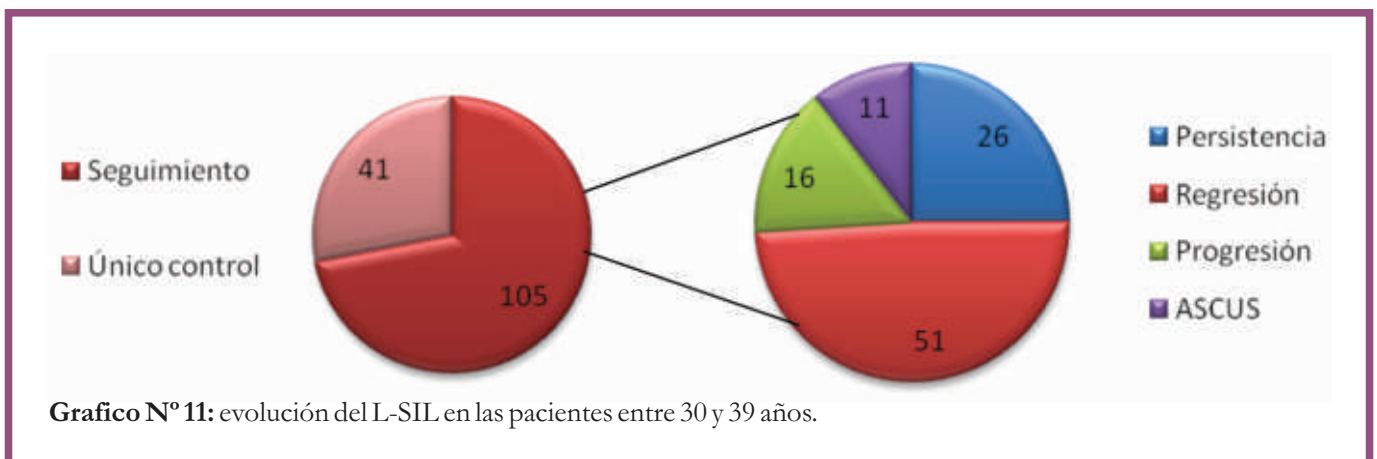
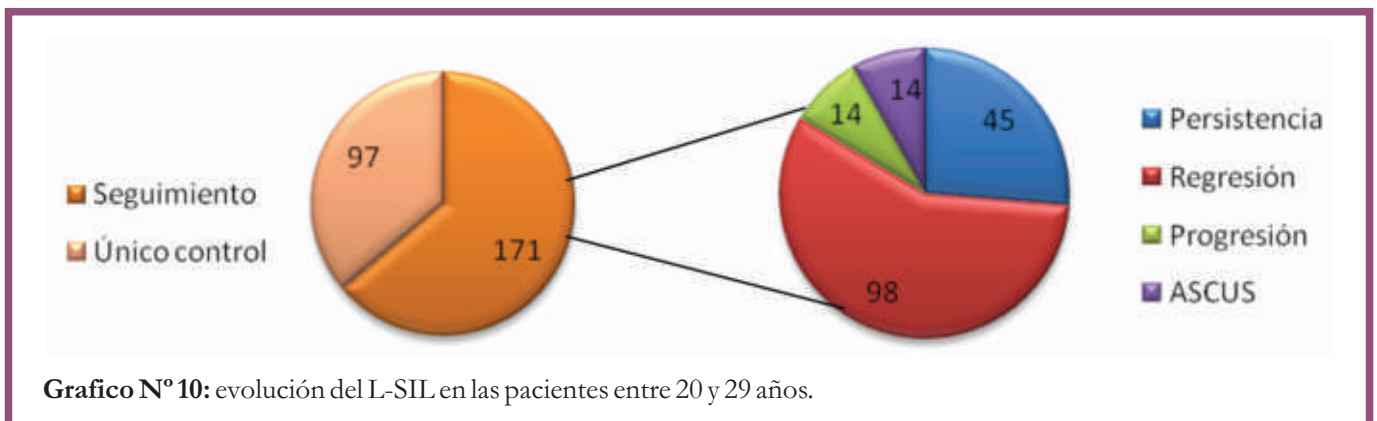
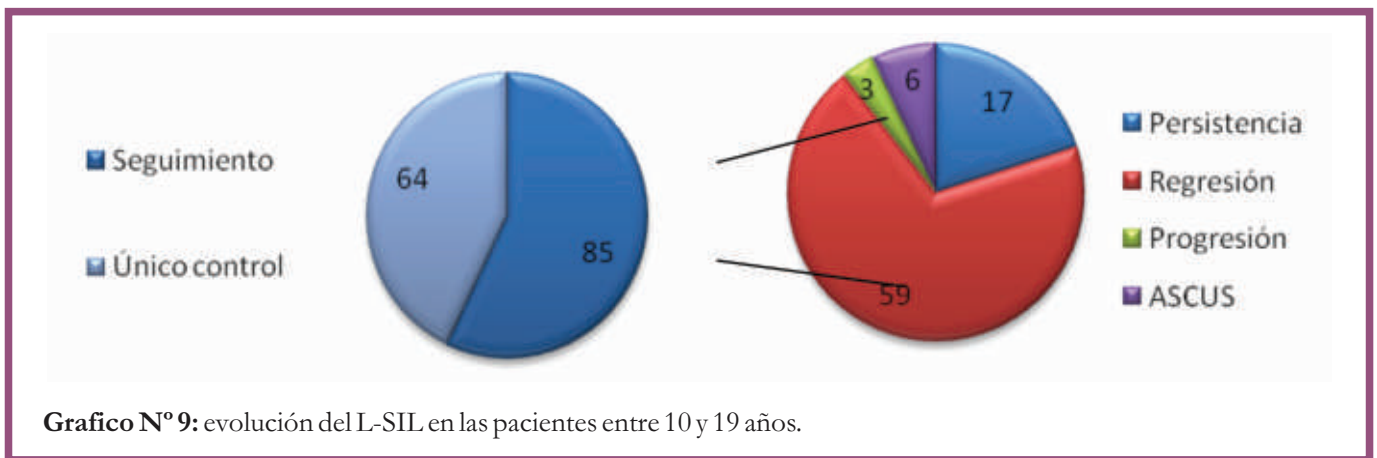
control de PAP, mientras que 85 (57%) realizaron seguimiento posterior. En el mismo se observó que 17 mujeres (20%) persistieron con la misma lesión, 59 (69.4%)

regresaron a PAP negativos, 3 (3.5%) evolucionaron a H-SIL y las restantes 6 pacientes (7%) evolucionaron a ASCUS. (Gráfico N° 9).

En el grupo de entre 20 y 29 años, las que no presentaron seguimiento fueron 97 (36.2%) y las que sí presentaron 171 (63.8%). El mayor porcentaje 57.3% (98) de estas mujeres mostró regresión desde L-SIL. El 6.3% (45) persistió con igual diagnóstico. Un 8.1% (14) de las pacientes

evolucionaron a lesiones mayores y un 8.1% (14) lo hicieron a ASCUS. (Gráfico N°10).

Las pacientes de entre 30 y 39 años con un único control citológico corresponden al 28% (41) y con seguimiento son 105 mujeres (71.9%). De ellas el mayor grupo regresó a controles negativos (48.5% y 51). Un 24.7% (26) persistió y un 15.2% (16) evolucionó tanto a H-SIL y a ASCUS un 10.4% (11). (Gráfico N°11).



En el rango de edad entre 40 y 49 años, un 32.3% (21) no continuó con el seguimiento posterior al diagnóstico, mientras que un 67.6% (44) si lo hizo. De las últimas pacientes, un 43.1% (19) regresó, un 29.5% (13) persistió con L-SIL, un 11.3% (5) progresó a lesiones de mayor grado y un 15.9% (7) evolucionó a ASCUS. (Gráfico N° 12).

En las pacientes mayores de 50 años, el seguimiento se constató en un 59.3% (19), mientras que un 40.6% (13) no continuó con los controles. De aquellas que se estudiaron un 57.8% (11) regresaron a PAP negativos, un 21% (4) persistieron con igual diagnóstico, un 5.2% (1) progresaron a H-SIL mientras que un 15.7% (3) evolucionó a ASCUS. (Gráfico N° 13).

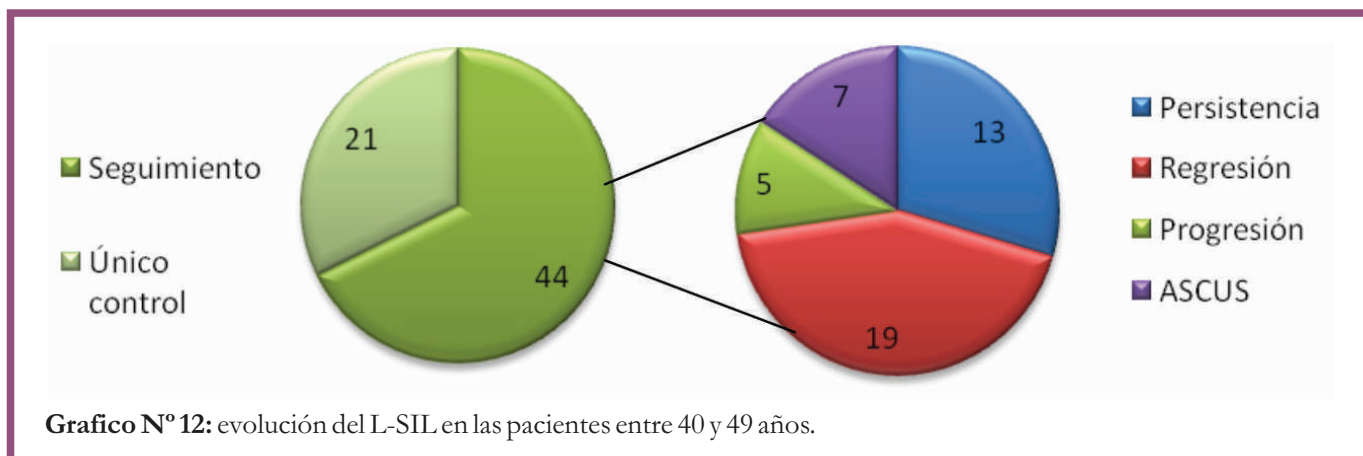


Gráfico N° 12: evolución del L-SIL en las pacientes entre 40 y 49 años.

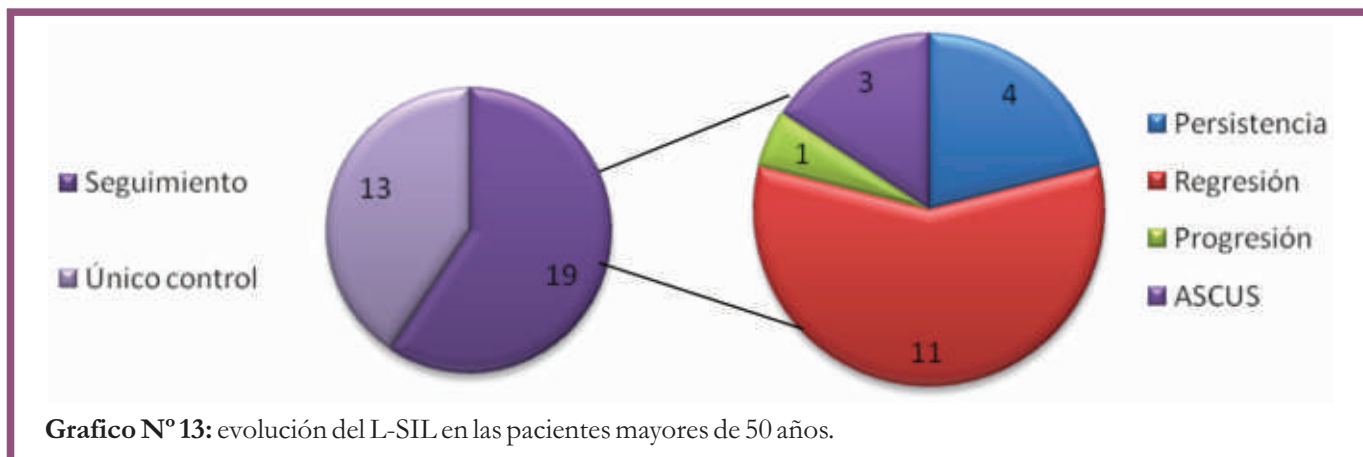


Gráfico N° 13: evolución del L-SIL en las pacientes mayores de 50 años.

Discusión

La edad promedio de las pacientes a las que se les diagnosticó L-SIL fue de 28 años, mientras que la bibliografía refiere un promedio de 34 años⁽⁸⁾. La mayoría estuvieron en el rango entre 20 y 29 años (40%).

Más de un tercio de las pacientes estudiadas (35.8%) no continuaron con su seguimiento citológico luego del diagnóstico de lesión intraepitelial de bajo grado. Estas mujeres corresponden en mayor grado a las menores de 20 y a las mayores de 40 años.

La regresión desde L-SIL se reportó, por diversos autores, entre el 60 y 90% en las adolescentes y mujeres jóvenes^(3 y 6). En nuestro grupo de pacientes se constató en un 69.4% en las menores de 20 años y en un 57.3% en las de entre 20 y 29 años. A diferencia con lo publicado en la bibliografía⁽³⁾, no se observó una disminución de la regresión del L-SIL a mayor edad de las pacientes, evidenciando entre un 43 y 57% en las pacientes mayores de 40 años.

La persistencia en el diagnóstico se evidenció en 25% de las pacientes, sin diferencias significativas en la proporción de

mujeres de cada grupo etario.

Nuestros datos coinciden con los expuestos por varios autores sobre que la progresión a H-SIL se constata en un 3 a 15% de las pacientes ⁽³⁾. Sin embargo, encontramos notables diferencias con la bibliografía que refiere una progresión de aproximadamente el 30% en las mujeres de edad avanzada mientras que en nuestra investigación se encontró un 11.3% para las mayores de 40 años y un 5.2% para las mayores de 50 años.

Un 9% de las pacientes controladas evolucionaron a ASCUS. Esta tasa de evolución es mayor conforme avanza la edad llegando al 15% en las mayores de 50 años.

De todo lo expuesto en nuestra investigación, podemos concluir que más de la mitad de las lesiones intraepiteliales de cérvix de bajo grado, regresan espontáneamente principalmente en mujeres jóvenes. Un 25% muestran persistencia, incrementando el riesgo de evolución hacia lesiones de mayor grado y menos del 10% evidencian progresión a H-SIL.

Bibliografía

(1) - Infección Cervicouterina por HPV y lesiones asociadas. Estudio de casos en Hospitales de Buenos Aires y Santo Tome Corrientes, Argentina. Comahue medico. 2008; vol xxxviii – n° 210, 11 – 18.

(2) - Castellsague X, Bosch FX, Munoz N. Enviromental co-factors in VPH carcinogenesis. Virus Res 2002; 89(2):191-9.

(3) - Fundamentos de Ginecología. J.M. Bajo Arenas, J.M.Lailla Vicens, J. Xercavins Montosa. 2009.

(4) - Simirs A, Brooks S, Cochran L, Bourquin P, Ioffe OB. Cervicovaginal smear abnormalities in sexually active adolescents. Implications for managment. Acta Cytol 2002; 46:271-6.

(5) - Wright TC jr, Cox JT, Massad LS, Carlson J, Teiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. American Society for Colposcopy and cervical Pathology. Am J Obstet Gynecol 2003; 189:295-304.

(6) - Guías de Manejo 2009: Manejo de las Citologías Anormales y Manejo de la Neoplasia Intraepitelial Cervical y del Adenocarcinoma In Situ. Sociedad Argentina de Patología del Tracto Genital Inferior.

(7) - Revista de la Asociación Médica Estadounidense (JAMA) (Dunne, Eileen F. et al, 2007

(8) - Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General de Vic. Barcelona y el Departamento de Epidemiología y Registro del Cáncer del Instituto Catalá D'Oncología de Barcelona.



Artículo

Implicancia sistémica de la microbiótica intestinal y su relación con el sistema nervioso entérico y central: capacidad antiinflamatoria y neuroactividad de los probióticos.

Rico, Marina (*)
Garnero, Nidia (*)
Walz, Florencia (*)
Peretti Bevilacqua, María Florencia (**)
Theiller, Elvira (*)

Agradecimientos:

Amherdt, Leandro (*)
Kranewitter, Carolina (*)
De la Vega Elena, Carlos Daniel (*)

(*) Facultad de Bioquímica y Cs. Biológicas.
Universidad Nacional del Litoral.

(**) Facultad de Cs. Médicas.
Universidad Nacional del Litoral.

Dirección postal:
Ciudad Universitaria, Paraje "El Pozo".
Santa Fe, Argentina.

Fax: 0342- 4575221.

E-mail:mrico@fbcb.unl.edu.ar

Resumen

Diferentes grupos de investigadores cuya recopilación se realizó en este escrito han estudiado el comportamiento de la microbiota intestinal. Estas bacterias residentes poseen distintos efectos beneficiosos para el hospedero, tales como: prevención de la adhesión de microorganismos patógenos, producción de sustancias antimicrobianas, degradación de nutrientes, producción de vitaminas y de ácidos grasos de cadena corta, estimulación del sistema inmune. La alteración de la misma, por diferentes causas, como el estrés emocional podría acarrear una disminución en las defensas a nivel del sistema inmune intestinal. Si bien se destacó el efecto benéfico de la administración de probióticos sobre la salud humana y animal a partir de la modulación del sistema inmune local intestinal; lo más llamativo dentro del amplio y complejo accionar de los probióticos, es que sus efectos antiinflamatorios trascienden al sistema nervioso entérico periférico para repercutir también sobre el sistema nervioso central; como lo demostró el hecho de que el aumento de $TNF\alpha$ y la disminución de IL-10 inducidos, se asocian a cambios de expresión génica en el hipocampo, con repercusión en el comportamiento (humor, memoria, aprendizaje)

Palabras claves: Microbiota intestinal - Probióticos- In inflamación.

Abstract: systemic implication of the intestinal microbiota and its relationship with the central and enteric nervous system: anti-inflammatory ability and neuroactivity of probiotics.

Different groups of researchers whose collection was made in this paper have studied have studied the behaviour of the intestinal microbiota. These resident bacteria possess various beneficial effects on the host, such as: prevention of adherence of pathogenic micro-organisms, production of antimicrobial substances, degradation of nutrients production of vitamins and fatty acids of short chain, stimulation of the immune system. The alteration of it, for various reasons, such as emotional stress could lead to a decrease in intestinal immune system defenses. While highlighted the beneficial effect of probiotic administration on human and animal health from the modulation of intestinal local immune system, the most striking within the broad and complex action of probiotics is that their anti-inflammatory effects beyond the system peripheral enteric nervous to also impact the central nervous system as demonstrated by the fact that increased TNF α and IL-10 induced decreased are associated with changes in gene expression in the hippocampus, with impact on behavior (humor, memory, learning).

Key- word: Intestinal microbiota - probiotics - inflammation.

Existe evidencia de que la microbiota puede estar involucrada en el desarrollo y en la función neuronal, tanto periféricamente (en el sistema nervioso entérico), como centralmente (en el cerebro).

Los organismos comensales viven en un estado de simbiosis armónica entre sí y con el hospedero. Sin embargo, un desorden en el balance de los mismos podría asociarse, o más aún, ser factor causal, de diversas condiciones clínicas crónicas en enfermedad psiquiátrica. Hay estudios que sugieren que la variación en la composición de la microbiota intestinal se asocia con

cambios en el funcionamiento normal del sistema nervioso^(1,2).

El balance de la comunidad microbiana intestinal puede ser temporalmente alterado por una modificación de la dieta y tales desequilibrios tendrían repercusión sobre el conocimiento y el comportamiento humano⁽³⁾.

Se ha demostrado que el estrés en humanos puede afectar negativamente la composición y/o la actividad de dichas bacterias entéricas.

El estrés emocional y el estrés moderado con exceso de demandas físicas pueden conducir a disminuciones agudas y crónicas de lactobacilos y bifidobacteria, sobre todo esta última parece ser extremadamente sensible a tal situación⁽⁴⁾.

Los posibles mecanismos involucrados serían:

1) Receptores tipo Toll están presentes en células neuronales, permiten a las neuronas responder directamente a componentes bacterianos (o virales)⁽²⁾.

2) La depresión se asocia con la aparición de biomarcadores de inflamación, tales como aumento de interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y proteína C reactiva(PCR) ; un similar aumento de estos se observa en estados de ansiedad y estrés^(1,5). Se ha sugerido que el mecanismo de acción de las principales drogas antidepresivas, al menos en parte es la generación de IL-10,. La IL-10 es la más potente citoquina inmunoreguladora que no solo suprime la inflamación y los cambios del SNC asociados a la depresión sino que además posee efectos neuroinmunológicos directos.

3) Los organismos comensales producen moléculas neuroactivas tales como serotonina, melatonina, ácido gamma aminobutírico (GABA), catecolaminas, histamina y acetilcolina. Por ejemplo: muchas bacterias, especialmente Lactobacilos producen GABA. Esto, claramente indica el significado de los efectos directos o indirectos de los

microorganismos intestinales en el desarrollo y función del sistema neuroendocrino⁽¹⁾.

4) Los ácidos grasos de cadena corta producidos por estas bacterias que colonizan el intestino pueden jugar un rol en el desarrollo del cerebro y en la expresión génica. Uno de estos ácidos grasos, el butirato, es prototipo de una clase emergente de drogas, inhibidoras de deacetilasa de histona, y por lo tanto, regulador de la expresión génica. Se desconoce si los niveles fisiológicos del butirato en el lumen intestinal tienen o no acción similar en el cerebro. El butirato tiene gran efecto en el sistema nervioso entérico y puede así afectar el funcionamiento fisiológico del cerebro a través del control indirecto de la expresión génica. Se ha demostrado también que el butirato reduce la percepción de dolor y malestar, tanto en individuos sanos como enfermos, y modula el estrés oxidativo en el epitelio colónico, lo cual puede afectar, además, el neurosistema intestinal^(2,6,7).

Por lo tanto, en situaciones de estrés una dieta enriquecida en probióticos favorecería la restitución de la composición y/o actividad microbiótica.

En ratas sometidas a estrés psicológico crónico se comprobó que el suministro oral de probióticos previene la translocación bacteriana y mejora la función de barrera intestinal, evitando así el aumento de concentración de lipopolisacáridos e inflamación sistémica⁽⁸⁾.

En otro modelo murino de estrés psicológico (separación materna) los probióticos normalizaron, al día 20 de suministro, la liberación aumentada de corticosterona (indicador de actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal- (HPA) inducida por tal situación⁽⁹⁾. Se supone que dicho efecto sobre el eje HPA se debe a un mejoramiento en la función de barrera intestinal y/o modulación de las condiciones inflamatorias locales (intestino) a través de cambios en la producción de (TNF α), interferón gamma (IFN γ), IL-2, IL-4 e IL-10^(9,10).

Como puede apreciarse, un común denominador en el

accionar de los probióticos parece ser su capacidad de modular una respuesta inflamatoria, situación que se da no sólo para condiciones inflamatorias propiamente dichas sino también para la mayoría de los mecanismos a través de los cuales los probióticos pueden influenciar desórdenes metabólicos y funciones cognitivas^(5,10,11,12).

Se supone que las reducciones de TNF α , IFN γ e IL-4 y el aumento de IL-10 locales (en intestino), tienen también manifestaciones sistémicas.

En estudios clínicos en adultos se encontró que la administración de un alimento simbiótico con *L. casei*, *L. acidophilus* y fructanos, demostró ser efectiva tanto desde un punto de vista clínico como bioquímico⁽¹³⁾. A partir de su administración, se observó disminución de cuadros virales (gripales), no hubo infecciones bacterianas de vías respiratorias, aumentó el número de *Lactobacillus spp* en materia fecal y se estimuló la respuesta inmune. O sea, por cambio en la expresión de citoquinas en el intestino también quedó modulado el sistema inmune a nivel pulmonar⁽¹³⁾. Ello sugiere que tal tipo de alimento funcional podría ser utilizado como terapia preventiva en grupos vulnerables a infecciones y con depleciones del sistema inmunológico.

Más aún, en situación de toxicidad, los efectos antiinflamatorios de los probióticos en intestino pueden alterar la función de barrera del epitelio intestinal y también la concentración de endotoxinas en sangre, principal causa de la inflamación hepática y de tejido graso.

Sin embargo, lo más llamativo dentro del amplio y complejo accionar de los probióticos es que sus efectos antiinflamatorios trascienden al sistema nervioso entérico periférico para repercutir también sobre el sistema nervioso central, como lo demuestra el hecho de que el aumento de TNF α y la disminución de IL-10 inducidos se asocian a cambios de expresión génica en el hipocampo, con repercusión en el comportamiento (humor, memoria, aprendizaje)^(3,4,14,15).

Si bien se destaca el efecto benéfico de los probióticos

sobre la salud humana y animal a partir de la modulación del sistema inmune local intestinal y como común denominador en este accionar: su actividad antiinflamatoria; existen evidencia que otros mecanismos, más allá de la inmunomodulación, explicarían otros efectos benéficos observados al administrar probióticos. Por ejemplo, su capacidad para reducir tumores o disminuir la producción de metabolitos carcinogénicos inductores de cáncer podría también depender de su capacidad/actividad metabólica y antimetastásica ^(16,17,18).

Los autores, a partir de diversas investigaciones realizadas durante los últimos años en relación al efecto de una dieta enriquecida en probióticos y simbióticos, en poblaciones humanas y animales y en situaciones clínicas diversas, acumularon evidencias que avalan lo arriba expuesto, tal como lo demuestran las citas bibliográficas incorporadas.

A modo de conclusión, se presenta la hipótesis planteada en 2011 por el investigador Mark Lyte, del Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad Tecnológica de Texas: *“el uso de probióticos para mejorar el estado de ánimo de las personas o, incluso, como tratamiento de algunos problemas de salud mental como son la ansiedad y la depresión”* ⁽¹⁹⁾. En su opinión, en el futuro se podrán diseñar distintos alimentos probióticos con diferentes porcentajes de estas bacterias para mejorar el estrés, reducir la ansiedad o aliviar la depresión. Aunque pueda sorprender que algunos tipos de gérmenes produzcan los mismos neurotransmisores que tienen las personas en su sistema nervioso, lo cierto es que esto es casi una regla en la naturaleza. Por ejemplo, se ha demostrado que las hormonas del estrés están presentes en bacterias, plantas, insectos y peces. Definitivamente, Lyte cree que toda esta evidencia acumulada avala su postura respecto a que los gérmenes que viven en el cuerpo influyen en el bienestar físico y psíquico del individuo ⁽¹⁹⁾, ya que tienen capacidad para reducir el estrés psicológico y la ansiedad.

Su opinión también es compartida por Reid, G ⁽²⁰⁾ quien en 2011 dijo: *“Hasta hace poco, la idea de que bacterias administradas oralmente pudieran influir en nuestro cerebro era visto como algo casi surrealista”*

Como puede apreciarse a partir de la revisión hecha por los autores en torno de pro-, pre- y simbióticos y su implicancia bioquímico-clínica, la integración de diferentes disciplinas- desde la fisiología del intestino a la neurociencia- hace del tema una interesante experiencia de aprendizaje, un fascinante campo de estudio y abre el camino para nuevas investigaciones clínicas relacionadas con este tipo de alimentos funcionales.

Bibliografía

(1) Bienenstock, J; Collins, S., (2010). 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: psycho-neuroimmunology and the intestinal microbiota. *Clinical and Experimental Immunology* 160: 85-91.

(2) Forsythe, P; Sudo, N.; Dinan, T.; Taylor, V.; Bienenstock, J., (2010). Mood and gut feelings. *Brain, Behaviour and Immunity* 24: 9-16.

(3) Li, W.; Dowd, S.; Scurlock, B.; Acosta-Martínez, V.; Lyte, M., (2009). Memory and learning behaviour in mice is temporally associated with diet-induced alterations in gut bacteria. *Physiology and Behaviour* 96: 557-567.

(4) Logan, A.; Katzman, M., (2005). Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy. *Medical Hypothesis* 64: 533-538.

(5) Garnero, N.; Amherdt, L.; Kranewitter, M.C.; “et al” (2011). Estrés, Citoquinas Proinflamatorias y Psicofármacos. *Bioquímica. Ciencia y Sociedad* 8: 22-25.

(6) Schroeder, F.; Lin, C.; Crusio, W.; Akbarian, S., (2007). Antidepressant-like effects of the histone deacetylase inhibitor, sodium butyrate, in the mouse. *Biological Psychiatry* 62: 55-64.

(7) Venema, K., (2010). Role of gut microbiota in the control of energy and carbohydrate metabolism. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic care* 13: 432-438.

(8) Zareie, M.; Johnson_Henry, K.; Jury, J.; “et al” (2006). Probiotics prevent bacterial translocation and improve intestinal barrier function in rats following chronic psychological stress. *Gut* 55: 1553-1560.

(9) Gareu, M.; Jury, J.; Mac Queen, G.; Sherman, P.; Perdue, M., (2007). Probiotic treatment of rat pups normalises corticosterone release and ameliorates colonic dysfunction induced by maternal separation. *Gut* 56: 1522- 1528.

- (10) Amherdt, L.; Kranewitter, M.C.; Fuentes, M. “et al” (2010). Marcadores bioquímicos e inmunológicos en adultos mayores en situación de estrés e influencia sobre los mismos por administración de un simbiótico. *BIOQUÍMICA. Ciencia y Sociedad* 7: 26-30.
- (11) Elenkov IJ, Chrousos GP.(1999) Stress Hormones, Th1/Th2 patterns, Pro/Anti-inflammatory Cytokines and Susceptibility to Disease. *Trends Endocrinol Metab.* 10(9):359-368.
- (12) Elenkov IJ, Iezzoni DG, Daly A, Harris AG, Chrousos GP. (2005) Cytokine dysregulation, inflammation and well-bein. *Neuroimmunomodulation.*;12(5):255-69.
- (13) Kranewitter, M.C.; Fuentes, M.; Rico, M. “et al” A. (2009). Beneficios de incorporar un simbiótico a la dieta de adultos mayores con infecciones recurrentes. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 43(4): 637-46.
- (14) Tiollier, E.; Chennaoui, M.; Gomez-Merino, D.; Drogou, C., (2007). Effect of a Probiotics Supplementation on Respiratory Infections and Immune and Hormonal Parameters during Intense Military Training. *Military Medicine* 172 (9): 1006-1011.
- (15) Collins, S.M.; Bercik, P., (2009). The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease. *Gastroenterology* 136(6):2003-2014.
- (16) Minella K, Costamagna A, Fuentes M, “et al”. (2002) Modificaciones morfológicas en las expresiones del tejido linforeticular asociado a intestino delgado (galt) en ratones tratados con leche fermentada bio .*FABICIB* 6: 97-103.
- (17) Perrig, M.; Minella, K.; Benmelej, A. “et al”; (2007).Cambios inducidos por alimentos probióticos en un mesotelioma inoculado a ratas linea E. *Acta Bioquímica Clínica latinoamericana* 41(2): 113.
- (18) Roberfroid, M.; Gibson, G.R.; Hoyles, L.; (2010).Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr* 104 (2):51-63.
- (19) Lyte, M., (2011). Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial Endocrinology in the design and use of probiotics. *BioEssays* 33 (8): 574–581.
- (20) Reid, G., (2011). Neuroactive probiotics. *BioEssays* 33 (8): 562.

Caso clínico

Panozzo, Dante
Picciochi, Ricardo
Dalla Fontana, Raul
Núñez, Víctor

Equipo de Obstetricia y Ginecología
MATER VITAE Santa Fe, Sanatorio Mayo
Santa Fe, Argentina

Gigantomastia y embarazo. Presentación de un caso. Revisión de la literatura.

Introducción

La gigantomastia y embarazo es una patología poco frecuente, peligrosa y de etiología desconocida, con escasa literatura para consultar y sin protocolos terapéuticos.

En la mayoría de los casos, la cirugía suele ser necesaria, para evitar eventuales complicaciones posteriores, descartando siempre, otro tipo de patología con biopsias múltiples.

Se trata de un agrandamiento masivo, uniforme e invalidante de ambas mamas, con posteriores necrosis focales, ulceraciones, sangrados e infecciones.

Cuando no responde a tratamientos médicos ni hormonales, el cuadro genera graves problemas psicológicos y sociales, tanto en el entorno familiar como personal del paciente, esto trae aparejado dificultad en la resolución profesional.

Cuando nos toca tomar conducta, debemos tener en cuenta la edad gestacional.

Objetivos

Se presenta el caso clínico que concurre a nuestro servicio, para compartir y analizar el tratamiento que se le realizó. Se revisó la bibliografía nacional e internacional del tema, para su conocimiento y resolución. De la misma forma se consultó con expertos, en esta patología.

Caso clínico

Se recibe una paciente de 35 años, paridad 4, una por cesárea, cursando una gestación de 24 semanas, con gigantomastia bilateral. Esto provocaba dificultad para respirar y realizar una buena alimentación, y se asociaba a su patología un síndrome anémico con pérdida de peso materno y un estado de ansiedad demandante, de difícil manejo.

Trae un informe de biopsia bilateral de mama, que refiere: Hiperplasia ductal y mastitis crónica. Entre sus tratamientos médicos recibió corticoides, cabergolina y antibióticos

Se formo un gabinete interdisciplinario, se realizaron todos los estudios necesarios para descartar otro tipo de patología, se estabilizaron los parámetros hemodinámicos,

con transfusiones de glóbulos rojos y se le practicó una mastectomía total simple, unilateral, de la mama de mayor tamaño en el menor tiempo posible, con colocación de un catéter tipo Arrows en vena yugular y una llave de tres vías para medir presión venosa central. (Foto 1)

Luego se continuaron los controles obstétricos estrictos, de crecimiento fetal y salud materna.

Se le realizó la cesárea a las 36 semanas y a continuación se le practicó la mastectomía de la otra mama. Nació un niño de 2450 grs., sano y se inhibió la lactancia al día siguiente. (Fotos 2 y 3)

Actualmente el niño crece sano, ya cumplió el año de vida y la madre esta esperando un tiempo, para la reconstrucción mamaria. (Foto 4)



Foto 1



Foto 2



Foto 3



Foto 4

Conclusión

La gigantomastia y embarazo, es una patología poco frecuente, solo se han publicados unos 100 casos a nivel mundial. Es muy necesaria la integración de todas las disciplinas para tomar decisiones, ya que su resolución se hace difícil.

Cuando la patología no responde a un tratamiento médico o cuando la madre supera el umbral de tolerancia, debe comenzar una etapa de definiciones, tratando de evitar mayores complicaciones.

La vía del parto, está condicionada por los antecedentes obstétricos y la edad gestacional. En cuanto a la voluntad materna de conservación o no de las mamas, va a depender de que tenga su paridad cumplida.

Bibliografía:

(1) Alex C. Vidaeff, MD, Patti J. Ross, MD, Christopher K. Livingston, MD, and Donald H. Parks, MD. Gigantomastia Complicating Mirror Syndrome in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 101:1139–42.

(2) Wolf Y, Pauzner D, Groutz A, Walman I, David MP. Gigantomastia complicating pregnancy. Case report and review of the literature. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 159–63.

(3) Beischer NA, Hueston JH, Pepperell RJ. Massive hypertrophy of the breasts in Pregnancy: Report of 3 cases and review of the literature, “never think you have seen everything.” *Obstet Gynecol Surv.* 1989; 44: 234–43.

(4) María Asunción Azcona Argüelles, Sergio Luna García, Gerardo Forsbach Sánchez. *Revista de Salud Pública y Nutrición.* N 8. 2005. Monterrey, México.

(5) Gestión de gigantomastia gestacional. *Plast Reconstr Surg.* 2006, 118 (4):840-8 (ISSN: 1529- 4242) Swelstad MR; Swelstad BB Rao VK; Gutowski KA.

(6) Gómez Díaz Antonio, Acosta Rangel Porfirio Román, Tiras Rivero Jorge, Espinoza Varela Karla Jazmín. Gigantomastia Bilateral del Embarazo: Reporte de un caso. *Revista Médico Científica. Facultad de Medicina del Siglo XXI.* 2da. Edición. Ciencia y Arte. 2006.

(7) Corraliza Galçan Virginia, Antón Serrano Ana, Abad, Ortega Virginia, Galian Lopez Juan y Aguarçon de la Cruz Angel. Gigantomasty During pregnancy. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital General Universitario

Gregorio Marañón. Madrid. España. December 2008.

(8) Romero Perez Ivette Marina, Salazar Dairo, Monterosa Castro Alvaro. Macromastia Gestacional: Entidad poco frecuente. *Revista colombiana de Obstetricia y Ginecología.* Vol. 58. N° 3. 2007. (249-253).

(9) Vandenberghe G, Claerhaut F, Amant F. Lymphoblastic lymphoma presenting as bilateral gigantomastia in pregnancy. *Int. Gynaecol Obstet.* 2005; 91: 252-3.

(10) Jido TA, Mohamed AZ, Alhasan SU. Gigantomastia complication pregnancy : a case report. *Niger J Med* 2006; 15: 167- 9.



Instrucciones para los autores.

Actas Médicas Santafesinas es el órgano de difusión del Colegio de Médicos de la 1ra. Circunscripción de Santa Fe. Está dedicada a la investigación clínica y básica.

TIPOS DE MANUSCRITOS

Se consideran para publicación:

Manuscritos originales: Son reportes completos de investigaciones clínicas o básicas originales, revisiones sistemáticas o metanálisis. No deben tener más de 4.000 palabras (excluyendo la página del título, el resumen y las referencias) y no más de 50 referencias.

Comunicación de casos clínicos: Se publican casuísticas importantes o casos únicos de enfermedades excepcionales que provean información significativa y original. Este modo de publicación es en general desaconsejado. Los Editores señalan la primacía de los manuscritos originales sobre las comunicaciones de casos. No deben superar las 3.000 palabras, incluyendo referencias (que no excedan las 20).

Imagen del número: Se publica una imagen clínica, radiológica, endoscópica o microscópica que desafíe la capacidad diagnóstica de los lectores y les provea información original. Debe ir acompañada de un texto explicativo no mayor de 150 palabras, con no más de 5 referencias relevantes.

Cartas al Editor: Pueden ser sometidas a revisión y editadas para su claridad y brevedad. No deben superar las 500 palabras, las 10 referencias y una figura o tabla. En forma preferencial, pero no excluyente, su temática gira sobre los manuscritos publicados por **Actas Médicas Santafesinas**.

Editoriales: Son escritos por invitación de los Editores sobre temas Generales. No deben superar las 1.500 palabras.

Revisiones: Son revisiones narrativas dirigidas a la actualización de un tema relevante y los Editores las encargan a investigadores con experiencia en el tópico.

Resúmenes seleccionados: Son revisiones concisas de no más de cinco manuscritos publicados en otras publicaciones, de interés para los lectores de Actas Médicas Santafesina. Van acompañadas de una síntesis y son encargadas por los Editores.

Artículos especiales: Inciden guías prácticas, documentos de consenso, cursos y conferencias o resúmenes de trabajos originales enviados a congresos. Su publicación es decidida por los Editores según cada caso y pueden publicarse en el cuerpo principal de la revista o como suplementos.

Noticias: **Actas Médicas Santafesinas** publica noticias relevantes, en especial congresos y reuniones científicas. Los lectores pueden enviar las

noticias que consideren importantes y su publicación quedará a exclusivo criterio de los Editores.

CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES

Manuscritos originales: Se desaconseja el envío de artículos que traten más de un aspecto de un mismo estudio. El envío de un artículo publicado en otro sitio por otro autor (plagio) o por el mismo (publicación duplicada), se considera falta ética grave que invalida la publicación en **Actas Médicas Santafesinas** y será hecha pública por los Editores en sus páginas.

Publicación secundaria: Siguiendo lo establecido por los *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (www.icmje.org), **Actas Médicas Santafesinas** acepta el sistema de publicación secundarla. Éste contempla la publicación de cierto tipo de artículos, tales como guías de agencias gubernamentales o sociedades científicas que requieren amplia difusión. También pueden publicarse manuscritos originales publicados en revistas de habla inglesa y reenviados a **Actas Médicas Santafesinas** en idioma español o portugués. La condición de publicación secundaria debe ser explícita, figurar en la revista y contar con la aprobación de todos los autores, de los editores de la publicación original y de los Editores de **Actas Médicas Santafesinas**.

Derechos: Todos los autores que envían un manuscrito lo acompañan de un formulario en el que: 1) ceden los derechos de autor a **Actas Médicas Santafesinas** 2) se hacen responsables de los datos y el contenido, 3) dejan constancia de que han participado activamente en el proceso de la investigación y/o la confección del manuscrito, 4) declaran eventuales conflictos de intereses, 5)

mencionan los soportes financieros y 6) explicitan la aprobación por los comités institucionales y autoridades regulatorias que correspondan a cada caso. Este formulario se envía por correo a la dirección citada más abajo.

ENVÍO DE LOS MANUSCRITOS

Idiomas: Los idiomas oficiales de Actas Médicas Santafesinas son el español y el portugués. Se acepta también el envío de manuscritos en Inglés.

Los manuscritos son enviados con una carta de presentación a:

**Al Responsable de Educación
Medica Continua de Postgrado.
Colegio de Médicos de Santa Fe.
1ra. Circunscripción.
9 de Julio 2464 (3000)
Santa Fe - República Argentina.**

Envío por correo: Se envían tres copias en papel A4. Las páginas -incluida la del título- van numeradas en la esquina superior derecha, los cuatro márgenes son de 2.5 cm y el texto va escrito a doble espacio. El tipo de letra es Arial, Time New Roman o Courier y el tamaño de letra es 12.

La dirección para el envío por correo es:

Envío por correo electrónico: Los manuscritos se envían en archivos de Word. Un solo archivo corresponde a todo el manuscrito, con excepción de las figuras, que son enviadas en un archivo separado.

La dirección para el envío por correo electrónico es:
Mariana Montenegro: marianam@cmsf.org.ar y/o
Celeste Spalla: celestespalla@cmsf.org.ar.

La pagina Web del Colegio de Médicos de Santa Fe es: www.colmedicosantafe1.org.ar

Actas Médicas Santafesinas recomienda especialmente el envío de los manuscritos por correo electrónico.

ORGANIZACIÓN DEL MANUSCRITO

Los manuscritos deben regirse por los *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (www.icrije.org) y los ensayos controlados aleatorizados deben hacerlo por el documento CONSORT (*Consolidated Standard: of Reporting Triáis*) (www.consort-statement.org). Su confección sigue la siguiente organización:

1. Página del título

Título: No más de cien caracteres, sin contar los espacios entre las palabras.

Nombres de los autores: Nombres, apellidos y afiliación institucional de todos los autores. Cuando se trata de un estudio en el que participan más de un centro o servicio, el nombre debe ir acompañado de un número arábigo sobrescrito que remita a la correspondiente afiliación. De la misma manera se indica un eventual cambio de dirección.

Palabras claves: Tres a cinco palabras acordes con el MeSH (*Medical Subject Headings*) del índice Mediaís.

Información para el contacto: Nombre, dirección, teléfono, fax y correo electrónico del autor que recibe los comentarios y pruebas de impresión. Lista de abreviaturas: Se incluyen en el orden de aparición en el texto.

Sostén financiero: Se mencionan las becas u otros aportes económicos recibidos para la realización del estudio.

2. Resumen

El manuscrito se acompaña de dos resúmenes -uno en inglés y otro en español- encabezados por el título y estructurados como un texto continuo, con

los antecedentes, objetivos, métodos, resultados principales y conclusiones.

No debe exceder las 250 palabras.

3. Introducción

No lleva encabezamiento. Provee la información mínima y básica para orientar al lector sobre los antecedentes que motivaron la realización del estudio y, en su último párrafo, enuncia sus características y objetivos principales.

4. Métodos

Incluye la información detallada necesaria para que el trabajo pueda ser reproducido por otros investigadores. En el caso de usarse métodos ya comunicados sin modificaciones sustanciales, es suficiente con la cita del trabajo en el que se difundieron. Sus puntos pueden ir encabezados por subtítulos e incluyen: 1) la descripción del diseño básico del estudio, 2) el lugar en donde fue realizado y sus características, 3) la población estudiada y de qué manera fue seleccionada, reclutada y asignada a los eventuales grupos del diseño, 4) la intervención realizada -en caso, de estudios con drogas o tecnología médica deben citarse sus datos, incluido el nombre genérico para las drogas, el nombre comercial, el fabricante y el lugar de manufactura- 5) la forma en que fueron medidos los resultados, 6) el método utilizado para dichas mediciones. La fuente de los reactivos no estándares debe explicitarse, incluyendo los datos del fabricante, 7) las normas éticas (por ejemplo, Declaración de Helsinki) y aprobaciones regulatorias correspondientes, 8) la metodología estadística empleada.

5. Resultados

Esta sección provee los principales resultados, incluyendo los intervalos de confianza, los valores de p y las medidas de efecto. Los resultados

principales deben estar incluidos en el texto. Los resultados principales y secundarios pueden ser presentados en tablas o figuras, que serán citadas en el texto. Deben evitarse las repeticiones innecesarias en el texto y en las tablas o figuras.

6. Discusión

Se comentan los aportes e implicancias de la investigación en el campo que abarcó, evitando discutir aspectos que no estén avalados por las evidencias del estudio, y se comparan con investigaciones similares realizadas previamente.

7. Referencias

Se citan en el texto, con un número arábigo y en orden consecutivo. La lista de referencias, precedidas por el número correspondiente se incluye al final del texto. No deben ordenarse en forma alfabética. Sólo pueden citarse referencias publicadas o en prensa, incluidos resúmenes. Los manuscritos enviados a publicación, los datos no publicados y las comunicaciones personales pueden citarse en el texto, entre paréntesis y sólo cuando su relevancia lo justifique.

Deben seguirse los *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (www.icmje.org) y citarse todos los autores.

Ejemplos de citas

Publicada en revista:

1. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, Sylla C, Benaglia H, Fretz C, Thibault V, Cadranel J-F, Bernard B, Opolon P, Coriat P, Bitker MO. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999;29:257-263.

Capítulo de un libro:

2. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of the liver: A. Laboratory tests. En: Schiff ER, Sorrell MF,

Maddrey WC, eds. Schiff's Diseases of the Liver. 8a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999;219-223.

Resumen en un suplemento:

3. Klin M, Kaplowitz N. Differential susceptibility of hepatocytes to TNF-induced apoptosis vs necrosis [Abstract]. Hepatology 1998;28(Suppl):310A.

8. Tablas

Las tablas se confeccionan en hojas individuales, a doble espacio y son numeradas en forma consecutiva con números arábigos en el orden en que aparecen en el texto. Deben evitarse las líneas internas verticales u horizontales. Cada columna debe tener un encabezamiento corto o abreviado. En notas al pie se explican todas las abreviaturas que no son estándares. Se identifican las medidas estadísticas de variación, tales como desvío estándar o error estándar. Cada tabla debe estar citada en el texto.

9. Leyendas de las figuras

Se numeran con números arábigos en el orden mencionado en el texto, cada una en hoja separada. Proveen un título y la explicación suficiente para ser entendidas sin necesidad de ir al texto. Deben explicarse todas las abreviaturas y símbolos.

10. Otros elementos del manuscrito

Agradecimientos: Se agradece la asistencia personal y la provisión de reactivos especiales.

Permisos: Las citas textuales, tablas o ilustraciones protegidas por derechos de autor deben ir acompañadas del permiso escrito del editor y el autor originales. Debe citarse dicho permiso en el texto y al pie de tablas o figuras.

Abreviaturas: Pueden utilizarse libremente las abreviaturas estándares. Pueden crearse abreviaturas

para citas que superan las cinco veces y, en este caso, debe detallarse su significado a continuación de la primera vez que se usa, entre paréntesis. También se las menciona en la página del título.

11. Figuras

Se adjunta un juego de figuras. Al dorso de cada una de ellas se marca con lápiz el número, su orientación y el nombre del primer autor. Para las figuras en blanco y negro deben proveerse impresiones claras tipo láser de los dibujos y fotografías de alto contraste de 18 cm de ancho. Las figuras a color deben tener las letras y símbolos claramente visibles. Pueden tener un costo que estará a cargo de los autores y les será comunicado por los Editores antes de la impresión del manuscrito. Las figuras pueden enviarse en archivos digitales contenidos en diskette 3 1/2" o CD.

REVISIÓN Y PUBLICACIÓN

Actas Médicas Santafesinas se rige por el sistema de revisión anónima por pares. Los Editores pueden rechazar un manuscrito sin revisión previa en caso de estar incompleto o no cumplir con las instrucciones para los autores. Se asigna un número a cada manuscrito y se lo entrega a dos revisores que hacen sus comentarios en forma anónima. Estos comentarios son comunicados a los autores. La publicación puede ser rechazada o aceptada (sin modificaciones o aceptada con correcciones). Después de la aceptación final de la publicación, los autores recibirán las pruebas de imprenta para que sean corregidas en un lapso no mayor de dos días. Se acepta sólo un reenvío después de la decisión inicial. Los manuscritos que sean reenviados más de una vez o después de los cuatro meses de la decisión inicial serán considerados como un nuevo envío.

LISTA DE CHEQUEO PARA LOS AUTORES

Verificar la extensión del título y eliminar las abreviaturas que no son estándares.

- Poner el nombre completo de los autores.
- Indicar la afiliación institucional.
- Proveer la información para contactar al autor responsable.
- Mencionar el aporte de becas u otro sostén financiero.
- Comprobar que los resúmenes no excedan las 250 palabras y no tengan citas de referencias, tablas o figuras.
- Verificar que el manuscrito tenga la estructura acorde con las instrucciones.
- Asegurar la claridad y reproducibilidad de los métodos.
- Especificar las consideraciones éticas y los métodos estadísticos.
- Proveer la información de los fabricantes.

Presentar correctamente los resultados, evitando reiteraciones en el texto y las tablas.

- Citar las referencias correctamente -incluyendo todos los autores- y verificar que estén bien ubicadas en el texto.
- Poner las tablas en paginas separadas y citarlas en el texto con números arábigos.
- Poner las leyendas de las figuras en hojas separadas.
- Verificar la calidad de las figuras, indicar el nombre del autor y el número al dorso, y citarlas en el texto con números arábigos.
- Incluir el formulario de cesión de derechos.
- Incluir el permiso para citas, figuras o tablas tomadas de otra publicación.



COMISIÓN DE
EDUCACIÓN MÉDICA
DE POSTGRADO

**Colegio de Médicos de Santa Fe
1ª Circunscripción**