



**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRES**



# CUADERNOS

**ÓRGANO OFICIAL DE LA FACULTAD DE MEDICINA,  
ENFERMERÍA, NUTRICIÓN Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

**HOSPITAL DE CLÍNICAS • Vol. 53 Nro. 1 - 2008 • ISSN - 1652 - 6776 • Dep. Legal: 3-1-92-06 P.O.**



**CUADERNOS DEL HOSPITAL DE CLÍNICAS**  
ÓRGANO OFICIAL DE LA FACULTAD DE MEDICINA, ENFERMERIA  
NUTRICIÓN Y TECNOLOGÍA MÉDICA  
**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRES**  
Vol. 53 N° 1 - 2008 - ISSN 1652 - 6776

Cuadernos del Hospital de Clínicas es el Órgano Oficial de difusión de la producción Intelectual y de otras actividades que realiza la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés.

**Director Honorario Vitalicio:** Prof. Dr. Jorge Ergueta Collao  
**Presidente del Consejo Editorial:** Dr. Heriberto Cuevas Lizárraga  
**Editor Responsable:** Prof. Dr. Luis Tamayo Meneses

**CONSEJO EDITORIAL**

**Director del Consejo Editorial:** Dr. Christian Trigo Agudo  
Profra. Dra. Hilde Spielvogel  
Prof. Dr. Oscar Vera Carrasco  
Prof. Dr. Omar Campohermoso Rodríguez  
Profra. Dra. María del Pilar Navia Bueno  
Prof. José Luis San Miguel Simbron  
Dr. Franz Calani Lazcano  
**Secretario Consejo Editorial:** Dr. Ronald Yaniquez Zuñagua

**EDITORES CORRESPONDIENTES**

Dr. Carlos Manterola - Chile  
Dr. Antonio José Ledo Alves da Cunha - Brasil  
Dr. Eddy Ríos Castellanos - Bolivia / Chile

La Revista Cuadernos está indexada en la base de datos LILACS.  
<http://www.bireme.br>  
Puede ser encontrada en forma total o parcial en:  
<http://biblioteca.fment.umsa.bo>

El ordenamiento del desarrollo temático, definiciones, opiniones y adscripción de créditos de autoría, son de responsabilidad exclusiva de los autores principales. Artículos, correspondencia y cartas al editor deberán ser enviados en tres ejemplares impresos y en cualquier medio de soporte magnético a:

**Prof. Dr. Luis Tamayo Meneses**  
**Vicedecanato Facultad de Medicina**  
Tels.: 715 42152 - 2224199 - 2435142 Dom.: 2723078  
Correo Electrónico: [ltamayomen@yahoo.es](mailto:ltamayomen@yahoo.es)

**Facultad de Medicina**  
Avenida Saavedra N° 2246 • Miraflores • Tele-fax: 2-224199 • Tel: 2-229590 Int. 38  
Correo Electronico: [medicina@mx.bvs.org.bo](mailto:medicina@mx.bvs.org.bo)  
La Paz - Bolivia

## BREVE RESEÑA HISTÓRICA DE LA REVISTA "CUADERNOS DEL HOSPITAL DE CLÍNICAS" ÓRGANO OFICIAL DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRES

La Revista Cuadernos tiene su inicio el año 1923, época en la que se propuso su creación, emitiendo la primera publicación en 1938 por el entonces Director del Hospital de Clínicas (llamado Hospital General), Dr. Jenaro Mariaca, con el título de "EL HOSPITAL", revista que con una dinámica encomiable para su época, mantuvo sus publicaciones permanentes hasta 1947, para luego retornar en 1950 con el nuevo nombre de Revista "CUADERNOS" dirigida por el Dr. Jorge Ergueta Collao.

Durante el transcurso de los años, el nombre de la Revista "CUADERNOS" ha perdurado y sin perder su esencia, consolidándose en un arsenal intelectual de producción de la Facultad de Medicina de la UMSA, compartiendo esta difícil pero preciosa labor con el Hospital de Clínicas, con la siguiente secuencia de títulos:

- 1950 Cuadernos del Servicio de Hematología del Hospital General de Miraflores.
- 1956 Cuadernos del Hospital de Miraflores.
- 1967 Cuadernos del Hospital de Clínicas.
- 1969 Finalmente, manteniendo su nombre original se convierte en el Órgano Oficial de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés.

### CONSEJO EDITORIAL

**Nota:** Se inserta este pequeño resumen histórico como requisito internacional de publicación.

## Cuadernos del Hospital de Clínicas Órgano Oficial de la Facultad de Medicina, Enfermería, Nutrición y Tecnología Médica Universidad Mayor de San Andres

Avenida Saavedra Nº 2246 • Miraflores • Tele-fax: 2-224199 • Tel: 2-229590 Int. 38  
Correo electrónico: [medicina@mx.bvs.org.bo](mailto:medicina@mx.bvs.org.bo) • Pagina Web: [www.fment.umsa.bo](http://www.fment.umsa.bo)  
La Paz - Bolivia

53 N° 1 - 2008

ISSN 1652 - 6776

DEPÓSITO LEGAL:  
3-1-92-06 P.O.

TAPA PORTADA:  
Lago Titicaca La Paz - Bolivia  
Gentileza: Dr. Delfo Carballo Montesinos

IMPRESION:  
Impresiones Gráficas "VIRGO"  
Teléfono: 2914679 • 2914678

La Paz - Bolivia

## Honorable Consejo Facultativo

Decano: Dr. Heriberto Cuevas Lizárraga

Vice Decano: Dr. Crhistian Trigoso Agudo

### CARRERA DE MEDICINA

Dr. Omar Navia M.  
DIRECTOR

Univ. Carlos Ayaviri  
Univ. Julio Barrios

### CARRERA DE ENFERMERÍA

Lic. Pilar reyes N.  
DIRECTORA

Univ. Susana Postigo  
Univ. Andrea Sillerico F.

### CARRERA DE NUTRICIÓN

Lic. Cecilia Medeiros B.  
DIRECTORA a.i.

Univ. Josue Arias  
Univ. Anhela Mauricio M.

### CARRERA DE TEC. MEDICA

Dr. Roberto Dalenz C.  
DIRECTOR

Univ. Victor A. Flores C.

### CARRERA DE ENFERMERÍA

Lic. Pilar reyes N.  
DIRECTORA

Univ. Susana Postigo  
Univ. Andrea Sillerico F.

### DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Dr. Luis Valda R.  
JEFE DE DEPARTAMENTO

### DEPARTAMENTO DE CIRUGIA

Dr. Miguel Inchauste R.  
JEFE DE DEPARTAMENTO

### DPTO. MORFOLOGICAS

Dr. Julio Pérez T.  
JEFE DE DEPARTAMENTO

### DPTO. DE SALUD PUBLICA

Dr. Antonio Miranda A.  
JEFE DE DEPARTAMENTO

### DPTO. MATERNO INFANTIL

Dr. Valentín Escobar V.  
JEFE DE DEPARTAMENTO

### DPTO. DE PATOLOGIA

Dr. Carlos Aguirre C.  
JEFE DE DEPARTAMENTO

### ADMENT

Ruddy Aguilar

La Revista Cuadernos del Hospital de Clínicas se edita con el financiamiento de la Unidad de Post Grado de la Facultad de Medicina, Nutrición y Tecnología Médica de la Universidad Mayor de San Andrés.

## Comisión de Post Grado

M. Sc. Dra. María del Pilar Navia Bueno

COORDINADORA GENERAL a.i. UNIDAD DE POST GRADO

### DRA. MARIA DEL PILAR NAVIA BUENO

COORDINADORA MAESTRÍA Y ESPECIALIDAD:

- Salud Pública Mención Epidemiología.

DIPLOMADO:

- Medicina basada en la evidencia

### LIC. MAGDALENA JORDÁN DE GUZMÁN

COORDINADORA ESPECIALIDAD

- Alimentación y Nutrición Clínica • Alimentación y Nutrición Comunitaria

COORDINADORA DIPLOMADOS

- Nutrición Pediátrica • Gerencia de Programas y Proyectos de Nutrición
- Gestión de Servicios y Empresas de Alimentación

### DR. OTTO FERNANDEZ RAMOS

COORDINADOR ESPECIALIDAD

- Gestión de Calidad y Auditoría Médica

### DRA. JACQUELINE CORTEZ GORDILLO

COORDINADORA ESPECIALIDAD

- Psicopedagogía, Planificación, Evaluación y Gestión en Educación Superior en Salud (P.P.E.G.E.S.S.)

DIPLOMADO

- Psicopedagogía, Planificación, Evaluación y Gestión en Educación Superior en Salud (P.P.E.G.E.S.S.)

### DR. FRANCK CHACÓN BOZO

COORDINADOR MAESTRIA Y ESPECIALIDAD

- Salud Pública Mención Gerencia en Salud

### LIC. IBLIN ENRIQUEZ FLORES

COORDINADORA MAESTRIA Y ESPECIALIDAD

- Enfermería en Medicina Crítica y Terapia Intensiva

### DRA. NILA HEREDIA

ESPECIALIDAD

- Interculturalidad en Salud

### DR. DELFO CARBALLO

COORDINADOR MAESTRIA

- Medicina Forense

DIPLOMADO

- Ciencias Forenses

### JOSÉ HUGO RODRIGO BALLADARES

DIPLOMADO

- Epidemiología práctica y Vigilancia Epidemiológica

### LIC. MIRIAM VARGAS VILELA

COORDINADORA MAESTRIA Y ESPECIALIDAD

- Enfermería Pediátrica • Enfermería Materno Perinatal

### DR. JORGE QUINTEROS

COORDINADOR DIPLOMADO

- Diabetología

# EDITORIAL

## LAS REVISTAS CIENTÍFICAS COMO FUENTE Y VEHÍCULO DE LA INVESTIGACIÓN Y LA DOCENCIA

Las revistas científicas que se publican en nuestro medio y en el exterior han determinado y seguirán determinando un papel de primer orden en la difusión del conocimiento médico general y en las diferentes áreas de la ciencia. Sin embargo, este tipo de publicaciones incursiona muy poco en temas de educación médica, tanto de pregrado como de postgrado y tiene poco acceso al estamento estudiantil. Estos aspectos primordiales deben ser cubiertos por las Revistas de las Facultades de Medicina, lo cual le da un espectro temático más amplio y de gran interés para docentes e investigadores, así como para estudiantes, tanto de las ciencias básicas como de las ciencias clínicas en sus distintos niveles y estructuras temáticas.

La Revista "CUADERNOS", órgano oficial de la Facultad de Medicina de nuestra Universidad Mayor de San Andrés, este año cumple casi siete décadas de vida. Creada el año 1938, inicialmente denominada "El Hospital", esta publicación ha sido un instrumento eficaz para hacer llegar a la comunidad médica y universitaria los resultados de la investigación clínica y en ciencias básicas que ininterrumpidamente se realizan en nuestra Facultad. En síntesis, es un órgano de altísima importancia para la divulgación científica autóctona y de esta manera se convierte en una herramienta fundamental para la educación médica en nuestro país.

Por otra parte, sabemos también que lentamente, pero sin pausa, la revista CUADERNOS esta no solo dando cabida a la producción científica de buen nivel, sino también ingresando a bases de datos nacional e internacional, fundamentalmente de alcance regional y unidas por un elemento aglutinante de extrema importancia como es el idioma nuestro, lo que le da credencial para lograr la presentación de trabajos en otros medios de jerarquía.

Después de los años en los que me he desempeñado primero como docente de la Facultad de Medicina, luego como Vice Decano y recientemente como Decano electo, en este momento puedo decir que conozco plenamente la problemática de nuestra institución; en materia de publicaciones se ha dado un decidido impulso a las mismas a través del fondo editorial, prueba de ello es que ya se han editado numerosos libros de nuestros docentes. Con respecto a la revista CUADERNOS, en el momento actual el Consejo Facultativo que tengo el honor de dirigir, ya ha tomado conciencia de que este órgano de difusión debe contar con un presupuesto adecuado y todos los recursos humanos y materiales para lograr que se edite de forma periódica, sostenida y con calidad.

Al reconocer la enorme significación de mantener la continuidad de la revista y ponerla a disposición de todos aquellos que pueden llenar sus paginas, debemos también reconocer el esfuerzo del Consejo Editorial. Nos sumamos a su entusiasmo y en nombre de nuestra institución ofrecemos toda nuestra colaboración en un esfuerzo de superación que tiene que ser la tarea de todos para beneficio de la medicina nacional. Estoy seguro que con este número y los próximos de la revista y con los trabajos de investigación que publica, podemos vislumbrar un futuro promisorio y colocarnos en la vía de alcanzar la meta que nos fijamos nosotros mismos, vale decir, el ideal científico al cual aspiramos.

Finalmente, debo felicitar a todos los que han preservado con su esfuerzo mantener esta publicación durante un tiempo tan prolongado y a los que han contribuido con sus escritos para enriquecer la bibliografía Boliviana. Este medio de comunicación científica que reinicia su salida con nuevos bríos y con la importante dedicación de un selecto grupo de docentes, merece el mayor apoyo posible en todos los órdenes de la actividad académica; por ello, invito a acompañarlos en su noble tarea de conducir la revista hacia mejores destinos, que son los mismos de todos los ciudadanos que integran nuestra querida patria

**Dr. Heriberto Cuevas Lisárraga**  
**DECANO**

## CONTENIDO / CONTENTS

	<b>ARTÍCULOS ORIGINALES</b>	<b>ORIGINAL ARTICLES</b>	<b>PÁG.</b>
Instituto Boliviano de Biología de Altura (IBBA) Cooperación Francesa	Sobre la Influencia del Acullico de Coca en la Capacidad Física	On the Influence of Coca Chewing on Physical Capacity	9
Dra. Ma. Pilar Navia Bueno Dra. Jacqueline Cortez Dra. Moira Ibarguen Dr. Segundino Palacios Dr. Carlos Ibañez G. Dr. Nelson Ramirez Dr. Fernando Romero A. Dr. Jorge Zabala V. Dr. Freddy Castillo P. Dr. Victor Hugo Suazo Btc. Nina Yaksic Lic. Jacqueline Farah	Autoevaluación en prácticas clínicas de alumnos del departamento de medicina Carrera de Medicina - UMSA Gestión 2005-2007	Self evaluation in clinical practice of students in the department of medicine Medical School - UMSA Management 2005-2007	15
Dr. Nataniel Claros Dr. Ramiro Ponce Dr. Roger Laguna Dr. Moira Zegarra	Efectos adversos mediatos postoperatorios asociados a funduplicatura laparoscópica tipo Nissen Rossetti	Mediate postoperative adverse effects associated with laparoscopic fundiduplicature of the Nissen Rossetti type	20
Dr. Rafael Ortuño Escalante Lic. Ingue Cortez Alborno	¿Es la esteatorrea un hallazgo frecuente en pacientes con celiaquia en un hospital de tercer nivel de la ciudad de La Paz?	Is steatorrhea a common finding in patients with celiac disease in a third level hospital in the city of La Paz?	25
Msc. Aneth Vasquez Michel Msc. Giovanni García Radai Dr. Milton Lobo Ozuna	Asociación de los genes implicados en la codificación de proteína de unión a la penicilina 2a (pbp2a) con la expresión fenotípica de resistencia a la meticilina en cepas De staphylococcus spp.	Association of the genes involved in the encoding of protein binding to penicillin-2a (pbp2a) with the phenotypic expression of resistance to methicillin in strains of Staphylococcus spp.	31
Dr. Ricardo Amaru Dra. Rosario Peñaloza Dra. Hortencia Miguez Dra. Gina Torres Dr. Heriberto Cuevas	UMSAgen, método para la extracción simultánea de RNA y DNA para diagnóstico molecular	UMSAgen, a method for the simultaneous extraction of DNA and RNA for molecular diagnostics	38
	<b>CASOS CLINICOS</b>	<b>CASE REPORTS</b>	
Dr. Luis Tamayo Meneses Dra. Rosa Tapia Lozano Dr. Ronald Yaniquez Zuñagua	Lesiones cáusticas por ingesta de pilas alcalinas: reporte de dos casos	Caustic lesions caused by ingestion of alkaline batteries: report of two cases	44
Dr. Jorge Galindo Gómez Dr. Luis Tamayo Meneses Dr. Omar Moreno Lagos	Páncreas anular: a propósito de un caso	Annular pancreas: a case report	48

Dr. Luis Tamayo Meneses Dr. Ronald Yaniquez Zuñagua Dra. Lilia Padilla Sosa	Anemia severa causada por <i>Necator americanus</i> : Reporte de un caso	Severe anemia caused by <i>Necator americanus</i> : A case report	52
Dr. Oscar Vera Carrasco Dr. Ignacio López B. Dr. Douglas Bravo Dr. Gerald Chuquimia Rodriguez Dra. Jimena Pantoja Rico	Incidentaloma suprarrenal. A propósito de un caso	Suprarrenal incidentaloma. A case report	56
<b>ACTUALIZACIÓN</b>		<b>ACTUALIZATION</b>	
Dr. Luis Tamayo Meneses Dr. Alfredo Rodriguez Vargas Dra. Marisol Quiroga Chui	Desnutrición mixta grave complicada: Actualización del tratamiento a propósito de un caso	Complicated Severe Mixed Malnutrition: Update on the treatment of a case	60
<b>EDUCACIÓN MÉDICA CONTÍNUA</b>		<b>CONTINUING MEDICAL EDUCATION</b>	
Dr. Ruth Fernández Hinojosa Dra. Astrid Riveros Morón Dr. Delfo Carballo Montesinos	¿Cuál es su diagnóstico?	Which is your diagnosis?	68
<b>ASEGURANDO LA CALIDAD</b>			
Dr. Oscar Vera Carrasco	Protocolo diagnóstico terapéutico de la preeclampsia grave y eclampsia	Diagnostic therapeutic protocol of severe pre-eclampsia and eclampsia	71
Dr. Oscar Vera Carrasco	Las buenas prácticas farmacológicas en nuestro país	The good pharmacological practices in our country	76
<b>REGLAMENTO DE PUBLICACIONES</b>		<b>INSTRUCTIONS FOR AUTHOR</b>	
			79

## ARTÍCULOS ORIGINALES

Sobre la Influencia del Acuillico de Coca  
en la Capacidad Física

\* Instituto Boliviano de Biología de Altura (IBBA) Cooperación Francesa

## RESUMEN

El objetivo del presente estudio fue de evaluar el efecto del acuillico de coca en la capacidad física de consumidores habituales de coca. La población del estudio fueron 22 hombres sanos del Altiplano Boliviano, 14 de los cuales no consumían coca más de 3 veces al año (grupo NC) y 8 acuillicaban 3-4 veces por semana (grupo C). La metodología consistió en la medición del consumo máximo de oxígeno y parámetros relacionados así como variables bioquímicas en dos pruebas de esfuerzo en bicicleta ergométrica: La primera fue una prueba de esfuerzo controlado progresivo hasta el máximo y la segunda una prueba de esfuerzo submáximo prolongado a una carga de trabajo de 60-70% de la carga máxima alcanzada en la primera prueba. El grupo C hizo ambas pruebas después de haber acuillicado coca durante una hora previa. Se obtuvieron varias muestras de sangre venosa de ambos grupos de sujetos para obtener valores sanguíneos de lactato, adrenalina, noradrenalina, glucosa, insulina y ácidos grasos libres. Los resultados de la prueba máxima evidenciaron un consumo máximo de oxígeno similar en ambos grupos. La única diferencia significativa fue una mayor desaturación de oxígeno en el grupo C que en el grupo NC. Las diferencias entre C y NC se evidenciaron en la prueba submáxima de esfuerzo prolongado donde C mantuvo el consumo de oxígeno estable mientras que NC incremento este parámetro significativamente. Además el grupo C tuvo niveles mayores de adrenalina, noradrenalina y de glucosa y de ácidos grasos circulantes así como niveles menores de insulina. Concluimos que los acuillicadores no pueden realizar un trabajo más intenso que los no-acuillicadores, pero que pueden tolerar mejor el esfuerzo prolongado como demuestra el consumo de oxígeno estable. El incremento del nivel de glucosa y de los ácidos grasos libres circulantes en C indica que la mejor tolerancia del esfuerzo prolongado en C puede deberse a un retraso de la disminución de las reservas de glucógeno.

**Palabras Clave:**

Rev. Cuadernos 2008, Vol. 53 No.1(Pags. 9 - 14) Acuillico de coca, consumo máximo de oxígeno, Prueba de esfuerzo submáximo prolongado, adrenalina, noradrenalina.

## ABSTRACT

The aim of our study was to assess the effects of coca chewing on the exercise capacity of habitual coca chewers. The study population were 22 healthy men from the Bolivian Altiplano, 14 of which did not chew coca more than 3 times per year (group NC) and 8 used coca 3-4 times per week. The methodology consisted in measuring maximal oxygen uptake and related parameters as well as biochemical variables during 2 exercise tests on a bicycle ergometer. The first test was of controlled progressive exercise up to maximal level, and the second consisted of prolonged submaximal exercise during one hour at 60-70% of the maximal level reached in the first test. Group C did both tests after having chewed coca during one hour previously. Various venous blood samples were obtained from both groups for measuring blood levels of lactate, epinephrine, nor-epinephrine, glucose, insulin and free fatty acids. The results of the maximal exercise test showed similar values of maximal oxygen uptake in both groups. The only significant difference was a greater oxygen desaturation in group C than in NC. The differences between C and NC became evident in the prolonged submaximal test, where C maintained the oxygen uptake whereas NC increased the oxygen consumption significantly. Additionally, group C had higher levels of epinephrine, norepinephrine, glucose and free fatty acids and lower levels of insulin. We concluded that coca chewers are not able to do more intensive work than non-chewers, but that they tolerate effort better as shown by their stable oxygen uptake. The increase of glucose levels and circulating free fatty acids indicates that the better tolerance of prolonged effort in C might be due to a belated decrease of the glycogen stores.

**Key Words:**

Rev. Cuadernos 2008, Vol. 53 No.1(Pags. 9 - 14). Coca chewing, Maximal oxygen uptake, prolonged submaximal exercise test, epinephrine, norepinephrine

**Antecedentes y Justificación**

El mascar hojas de coca (acuillico) es frecuente entre las poblaciones andinas. De hecho esta práctica existe desde hace 4000 años. En realidad las hojas

no son mascadas sino son mantenidas en la boca conjuntamente con una sustancia alcalina que de acuerdo a su composición recibe diferentes nombres como "lejía", "cuta" "pillagua". Los acuillicadores sacan chupando el jugo con el principio activo, la cocaína, de

\* Ganadores del Primer Premio Nacional de la Investigación en Bolivia, categoría "Medicina Tradicional: Coca", otorgado por el Viceministerio de Ciencia y Tecnología, julio de 2008.

las hojas. Durante el acullico generalmente se ponen nuevas hojas en la boca puesto que se estima que un 70% de ellas es tragado y un 80% de la cocaína es extraído de las hojas <sup>5</sup>.

En la "Crónica del Perú", Pedro Cieza de León da cuenta de que al inquirir a algunos indios por qué acullicaban, ellos contestaban que al hacerlo "sienten poco hambre y se hallan en gran vigor y fuerza". Cuatrocientos años más tarde, Carter y Mamani<sup>1</sup> en el capítulo "Aspectos sociales del consumo de coca" del libro "Coca en Bolivia", expresan que tanto hombres como mujeres consumen la coca, entre otras razones, para evitar el cansancio durante el trabajo. De las numerosas encuestas que contiene el libro, solamente citamos tres testimonios: "Parece que al mascar nos quitaba las penas y trabajábamos sin cansancio" (Casimiro Mamani); "Pero la coca nos da coraje y valor para el trabajo y nos acompaña en las penas" (Josefa Cusípoma); "Mis maestros (albañiles) siempre me han dicho que la coca los hace más fuertes para el trabajo" (Eugenio Ballesteros). Estas afirmaciones nos muestran que entonces como ahora las razones son las mismas para el consumo de coca, no obstante haber transcurrido cuatro siglos.

En la literatura hemos encontrado muchos trabajos de investigación sobre la cocaína tanto en el hombre como en animales de laboratorio, pero solamente Joel Hanna <sup>4</sup> había examinado los efectos del acullico en el esfuerzo físico en cuatro Quechuas del Perú. Hanna comunicó que el consumo máximo de oxígeno fue similar en cuatro consumidores habituales de coca en comparación con cuatro no-consumidores pero concluyó "que en las pruebas con uso de coca hubo una tendencia de hacer ejercicio durante más tiempo". Hanna atribuyó esta tendencia a la cocaína.

En los trabajos sobre cocaína los resultados fueron contradictorios. De tal forma no sabíamos si los efectos del acullico de coca iban a ser similares o diferentes de aquellos observados después de inyección de cocaína. Además se supone que la influencia de la hoja de coca en la capacidad física puede ser múltiple, es decir puede manifestarse en la capacidad aeróbica, en la eficiencia de trabajo ( $\eta$ ) y en la resistencia durante el ejercicio submáximo prolongado.

### Objetivos y Beneficiarios

Los objetivos de nuestro proyecto entonces fueron:

1. Establecer los efectos del acullico de coca en el consumo máximo de oxígeno en una prueba de esfuerzo graduado, progresivo hasta el máximo en bicicleta ergométrica.
2. Establecer los efectos del acullico de coca en la eficiencia del trabajo ( $\eta$ ), que es definida como el

trabajo cumplido dividido entre la energía gastada para cumplir este trabajo.

3. Establecer el efecto del acullico de coca en la resistencia durante el esfuerzo submáximo prolongado en una prueba de una hora de duración con una intensidad de esfuerzo de aproximadamente 70% de la capacidad máxima en bicicleta ergométrica.

Los beneficiarios de nuestro proyecto son los consumidores de coca, pero también los no-consumidores al saber exactamente que efectos tiene el acullico de coca en el organismo y en cuales funciones se manifiestan estos efectos. La ciencia también será beneficiada si se establece los parámetros que están afectados por el acullico de coca.

### Metodología

Sujetos. Los sujetos de estudio fueron 22 hombres sanos, nativos y residentes del Altiplano (3800 m snm). Genéticamente los sujetos eran mestizos con una mezcla predominante aymará. Los sujetos fueron informados sobre los posibles riesgos del estudio antes de que dieran su consentimiento de participación. Antes del inicio del protocolo, cada voluntario fue examinado por un médico y fue declarado libre de cualquier enfermedad cardiovascular o pulmonar. Los sujetos fueron divididos en dos grupos: El primero ( $n = 14$ ) consistía de no-consumidores (NC, es decir, hombres que acullicaban < 3 veces por año), mientras que el segundo grupo estaba compuesto de 8 consumidores tradicionales de coca (C, es decir, hombres que acullicaban > 3-4 veces por semana durante el trabajo en el campo). La masa corporal y la talla fueron medidas mediante una balanza estándar y un antropómetro, respectivamente. Los pliegues cutáneos fueron medidos mediante un compás (Holtain), la composición corporal fue estimada en base al porcentaje de grasa corporal y la masa magra fue calculada en base a los pliegues cutáneos y al peso corporal <sup>2</sup>. Todas las mediciones fueron realizadas en el Instituto Boliviano de Biología de Altura (IBBA).

### Procedimientos.

Los sujetos se presentaron un día antes de la primera prueba en el IBBA. Para minimizar los factores de aprendizaje que podrían afectar el desempeño máximo, cada sujeto realizó una prueba progresiva en una bicicleta ergométrica (Ergomeca) con un sistema mecánico de frenos. A los sujetos C se les solicitó de abstenerse de consumir coca hasta el día siguiente cuando todos los sujetos se presentaron en el IBBA, donde se les sirvió un desayuno estandarizado,

principalmente pan sin grasas. Podían tomar agua de cañawa, pero no café ni té.

Un pequeño catéter fue introducido en la vena antecubital y el sujeto descansaba sentado en una silla durante una hora. En este tiempo a los sujetos C se les invitó de acullicar la cantidad acostumbrada de hojas de coca. La cantidad de hojas fue determinada pesando la bolsita de hojas antes y después de 1 hora de acullico.

Después fue realizada la medición del VO<sub>2</sub>max de la misma forma que en el día de la familiarización.

El protocolo fue continuo, progresivo. La prueba comenzó con un calentamiento de 4 minutos a una carga de aproximadamente 60 Watts (W). Después fue incrementada la carga por 30 W cada 4 minutos hasta que el sujeto ya no podía mantener el número requerido de revoluciones de los pedales.

Los parámetros de intercambio respiratorio fueron medidos en un sistema de circuito abierto. Recolecciones cronometradas de aire espirado fueron obtenidas al respirar el sujeto a través de una válvula de resistencia baja (Hans Rudolph 2700) que no permitía la reinspiración del aire espirado, en bolsas Douglas. El aire espirado fue analizado en un analizador paramagnético de oxígeno (Servomex 570A) y en un analizador infrarrojo de bióxido de carbono (Capnograph Mark III, Gould). El volumen del aire espirado fue medido vaciando las bolsas en un espirómetro Tissot. De tal manera se obtuvo medidas discretas del VO<sub>2</sub>, de la producción de anhídrido carbónico (VCO<sub>2</sub>), del cociente respiratorio (R, VCO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub>) y de la ventilación pulmonar (VE).

Hemos calculado delta eficiencia de trabajo ( $\eta$ ) como la relación entre  $\Delta$  trabajo cumplido y  $\Delta$  energía gastada como originalmente definido por Gaesser y Brooks<sup>3</sup>.

La frecuencia cardíaca (FC) fue controlada continuamente mediante telemetría electrocardiográfica bipolar (Sport Tester). La saturación arterial de oxígeno (SaO<sub>2</sub>) fue medida continuamente mediante un oxímetro cuyo captor estaba fijado al lóbulo de la oreja (Biox 3000, Ohmeda).

Dos muestras de sangre fueron obtenidas en reposo, antes y después del acullico en los sujetos C. En NC se utilizó el mismo protocolo, separando las dos muestras por una hora durante la cual los sujetos descansaban tranquilamente en una silla. Durante el ejercicio fueron obtenidas 3 muestras de sangre: Dos a niveles submáximos de esfuerzo (E1, 80 ± 4 W, 43,7 ± 1,3% del VO<sub>2</sub>max; E2, 137 ± 5 W, 75,9 ± 1,3% del VO<sub>2</sub>max) y una durante el último minuto del ejercicio máximo (E3, 184 ± 7 W, 100% del VO<sub>2</sub>max). El volumen total de muestras de sangre fue de 20 ml (5 x 4 ml).

En las muestras de sangre fueron medidas las siguientes variables: Glucosa, Ácidos grasos libres (FFA), Glicerol, Lactato, Cocaína, Adrenalina (Epi) y Noradrenalina (NE).

Una semana más tarde, los sujetos realizaron una prueba de esfuerzo en estado de equilibrio. La carga submáxima fue calculada individualmente para obtener un VO<sub>2</sub> que estaba entre el 65 y el 70% del VO<sub>2</sub>max. Los procedimientos antes de la prueba fueron idénticos a los de la prueba máxima y se utilizó el mismo equipo. Muestras de sangre fueron obtenidas durante el ejercicio en los minutos 15, 30 y 60. En adición a los parámetros medidos en la prueba máxima, en la prueba submáxima también fueron medidos glucagone e insulina.

Análisis estadístico. Los datos son presentados como promedio ± error estándar. Las comparaciones fueron efectuadas utilizando un análisis de varianza de dos vías seguido por un test post hoc de Fisher. El nivel de significancia fue fijado en 5%.

## Resultados

La cantidad de hojas de coca utilizadas por los sujetos C fue en un promedio de 16 gramos en adición a 1,3 g. de cenizas alcalinas (lejía) usadas para incrementar la extracción de los alcaloides.

Entre todos los sujetos, uno del grupo de no-consumidores estuvo sumamente estresado por el ambiente de estudio y mostró una respuesta simpático-adrenérgica (incremento de Adrenalina y Noradrenalina) en reposo mayor que el promedio + 2 DE por lo cual fue excluido del estudio.

Los datos antropométricos de los dos grupos de sujetos son presentados en el Cuadro 1. Las características antropométricas de los dos grupos son similares.

La cantidad de cocaína en la sangre fue de 72 ± 9 ng/ml después del acullico antes del ejercicio y permaneció elevada (74 ± 9 ng/ml) al nivel máximo de esfuerzo.

El consumo máximo de oxígeno expresado en mililitros por kg de peso fue de 42,4 ± 1,6 en los no consumidores de coca y de 42,8 ± 1,8 en los consumidores, lo que muestra que no hubo diferencia significativa de este parámetro entre los dos grupos. En la Figura 1. se presenta el consumo de oxígeno durante la prueba de esfuerzo máximo en litros por minuto, además se puede observar el equivalente respiratorio para oxígeno (VE/VO<sub>2</sub>) y la saturación arterial de oxígeno (SaO<sub>2</sub>). Los no-consumidores están representados por círculos abiertos y los consumidores por cuadrados cerrados. El acullico de coca solamente tiene un efecto significativo

en la saturación arterial de oxígeno, encontrándose SaO<sub>2</sub> menor durante el ejercicio en los consumidores que en los no-consumidores, mientras que en los otros parámetros no existen diferencias significativas entre los dos grupos.

**Cuadro 1.**  
**Características antropométricas de los sujetos de estudio**

	No consumidores NC	Consumidores C
Edad, años	31,6 ± 2,7	33,9 ± 1,4
Peso, kg	60,5 ± 3,2	59,3 ± 1,9
Talla, cm	162,1 ± 1,1	160,7 ± 0,8
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	22,9 ± 1,1	22,9 ± 0,6
Superficie corporal, m <sup>2</sup>	1,64 ± 0,04	1,62 ± 0,03
%Grasa	16,7 ± 1,0	16,7 ± 1,4
Densidad corporal	1,06 ± 0,02	1,06 ± 0,03
Cantidad de hojas de coca, gramos		15,7 ± 2,0
Cantidad de lejía, gramos		1,3 ± 0,4
Tiempo del consumo de hojas de coca, años		8,6 ± 2,7

(Fuente:IBBA) Los valores son promedio ± error estándar; NC no-consumidores de coca; C consumidores de coca;

Desde antes hasta después del acullico, el grupo C mostró un incremento significativo de los Ácidos grasos libres en plasma, mientras que los niveles plasmáticos de Ácidos grasos libres permanecieron sin cambio en el grupo NC. Se encontró un incremento significativo de Noradrenalina plasmática de antes del acullico hasta después en ambos grupos, mientras que la Adrenalina permaneció sin cambio desde antes hasta después del acullico.

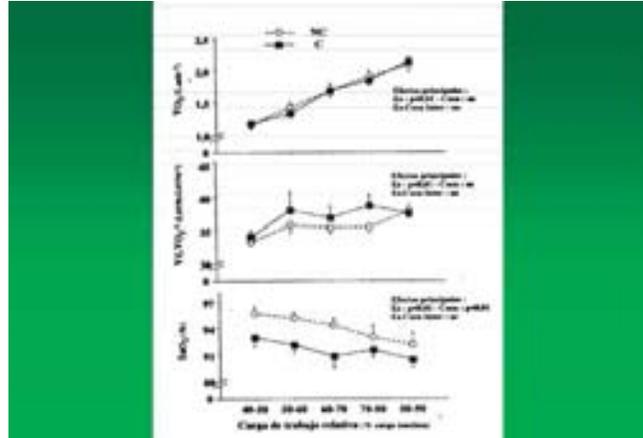
Al nivel máximo, VO<sub>2</sub>, FC, R, SaO<sub>2</sub>, la presión arterial media, las catecolaminas circulantes (Adrenalina y Noradrenalina), y los metabolitos plasmáticos (Glucosa, Ácidos grasos libres, Glicerol y Lactato) fueron similares en NC y C. Además hemos encontrado que el VO<sub>2</sub>max disminuyó con el tiempo del uso de coca (P<0,05; datos no presentados).

Durante las cargas submáximas, el VO<sub>2</sub> fue idéntico en los dos grupos a todos los niveles del ejercicio (Fig.1) y delta η tuvo un promedio de 26,4 ± 0,7 y 27,0 ± 0,8 en NC y C, respectivamente.

Los efectos del acullico de coca sobre los metabolitos plasmáticos son presentados en la Figura 2. La glucosa plasmática fue significativamente mayor en C que en NC., mientras que la acumulación del Lactato en sangre no fue afectada por el acullico (Fig. 2).

Figura 1.

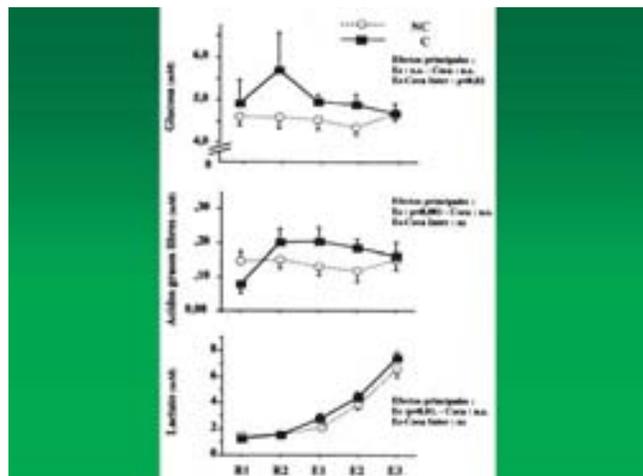
Consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>), equivalente respiratorio para oxígeno (VE/VO<sub>2</sub>) y saturación arterial de oxígeno (SaO<sub>2</sub>) durante la prueba de esfuerzo máximo en consumidores y no-consumidores de coca.



(Fuente: IBBA)

Tanto la intensidad del ejercicio (P< 0,01) como el uso de coca (P< 0,05) afectaron los niveles de Ácidos grasos libres (FFA) en plasma, y además hubo una interacción significativa entre los dos factores (P<0,005). De tal manera, los FFA plasmáticos se incrementaron con el acullico de coca y sus niveles disminuyeron durante la prueba de esfuerzo. (Fig. 2). En contraste, los niveles plasmáticos de FFA en NC disminuyeron levemente a una intensidad baja de esfuerzo y regresaron a niveles de reposo al nivel máximo (Fig.2). Los niveles de glicerol en plasma aumentaron con el ejercicio, pero en un grado similar en C y NC (datos no presentados aquí).

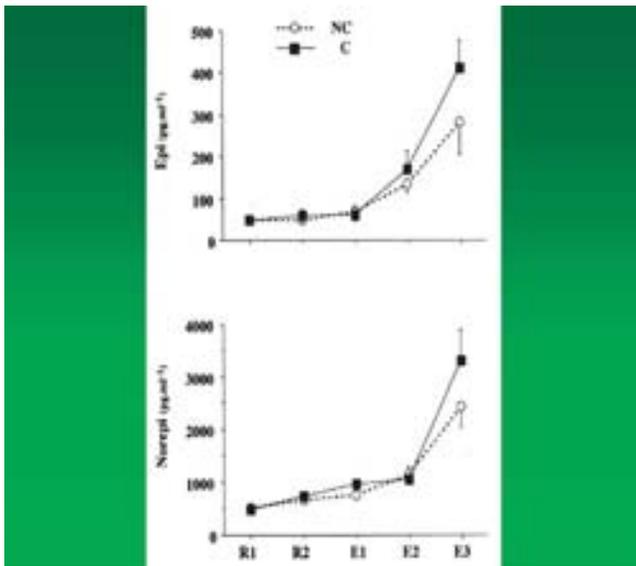
Figura 2. Metabolitos plasmáticos, Glucosa, Ácidos grasos libres (FFA) y Lactato durante la prueba de esfuerzo máximo



(Fuente: IBBA)

No hubo un efecto significativo del acullico en las cinéticas de Adrenalina y Noradrenalina durante el ejercicio, aunque había una tendencia a una respuesta simpaticoadrenérgica mayor en C durante el ejercicio con alta intensidad (Figura 3).

**Figura 3. Concentraciones de Adrenalina (Epi) y Noradrenalina (NE) en reposo antes y después de 1 hora de acullico, así como a dos niveles de esfuerzo submáximo y a nivel máximo.**



(Fuente: IBBA)

Antes de realizar la prueba submáxima prolongada de una hora de duración en reposo, los sujetos C mostraron niveles de insulina plasmática significativamente menores y niveles de Adrenalina significativamente mayores que NC. Después del acullico de una hora, los sujetos C tuvieron un incremento significativo de glucosa plasmática, de FFA y de Noradrenalina (NE). Nuevamente C tuvo niveles de insulina circulante significativamente menores después del acullico.

El trabajo promedio en Watts durante la hora de ejercicio fue de  $110 \pm 5$  W en NC y de  $104 \pm 5$  W en C, lo cual representa el  $62,0 \pm 2,1$  y el  $62,0 \pm 6,1\%$  del esfuerzo máximo de NC y C, respectivamente.

Se encontró una interacción significativa entre la duración del ejercicio y el acullico de coca sobre el VO<sub>2</sub> absoluto (en Litros por minuto) y sobre el VO<sub>2</sub> relativo (en mililitros por minuto por kilogramo) durante el ejercicio prolongado. De esta manera, el VO<sub>2</sub> aumentó progresivamente del minuto 15 al minuto 60 en NC, mientras que permaneció estable en C durante todo el tiempo del ejercicio.

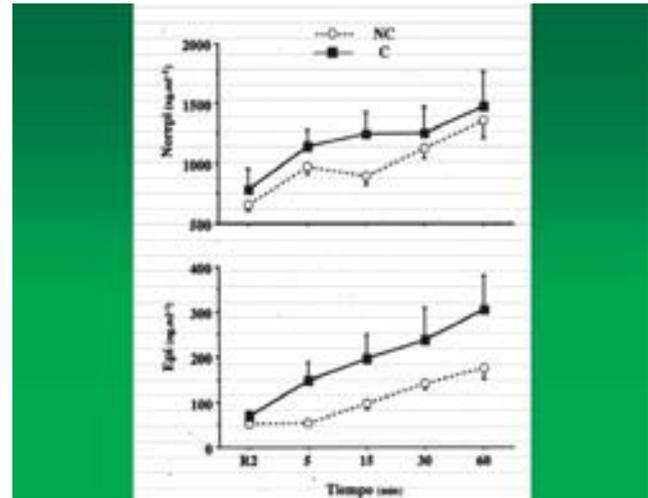
El cociente respiratorio (R) fue significativamente menor en C del minuto 30 al minuto 60.

Aunque los FFA plasmáticos tendieron a ser mayores

en C que en NC durante el ejercicio, no hubo un efecto significativo del acullico en los FFA circulantes.

La Adrenalina plasmática (Epi) fue significativamente incrementada por el acullico en C (Figura 4).

**Figura 4 Noradrenalina (Norepi) y Adrenalina (Epi) durante una hora de ejercicio en NC y C**



(Fuente: IBBA)

**Conclusiones**

- Los valores prácticamente idénticos del VO<sub>2</sub>max en NC y C ( $42,4 \pm 1,6$  y  $42,8 \pm 1,8$  mililitros por minuto por kilogramo de peso, respectivamente) nos demuestran que el acullico no permite realizar un trabajo más fuerte o más intenso a los consumidores habituales de coca.
- Así mismo no hubo una diferencia significativa en la eficiencia de trabajo ( $\eta$ ) entre NC y C ( $26,4 \pm 0,7$  y  $27,0 \pm 0,8\%$ , respectivamente), lo cual significa que el acullico de coca no produce un menor gasto de energía durante la realización de un trabajo determinado.
- Los efectos del acullico de coca más bien se evidenciaron en el esfuerzo submáximo prolongado, donde los NC incrementaron el VO<sub>2</sub> desde el principio hasta el fin, lo que significa un incremento de la fatiga, mientras los sujetos C mantuvieron el mismo VO<sub>2</sub> durante toda la prueba, un hallazgo que muestra la menor fatiga de los acullicadores
- El incremento de los Ácidos grasos libres (FFA) en C podría favorecer la oxidación de grasa durante el ejercicio. Los mecanismos mediante los cuales la coca aumenta la disponibilidad de FFA durante el ejercicio no son claramente aparentes pero pueden deberse o a una tasa incrementada de lipólisis o a una tasa de oxidación disminuida y / o reesterificación de FFA. Pero de los datos de glicerol y del cociente respiratorio

( R ) concluimos que tanto la lipólisis como la oxidación de grasas fueron similares en NC y C.

• Finalmente nuestros resultados demuestran que el acullico de coca previo al ejercicio incrementa la disponibilidad de FFA y aumenta el nivel de glucosa plasmática. Durante una hora de ejercicio submáximo, el acullico de coca modificó las respuestas hormonales y metabólicas en una forma que indica que tanto la movilización como la utilización de grasa están incrementadas. Tal cambio en la utilización de substratos podría posiblemente ahorrar las reservas de glucógeno y retrasar la fatiga. Además, el incremento del VO<sub>2</sub> que ocurre naturalmente durante el esfuerzo prolongado, es disminuido por el acullico de coca lo que sugiere que los sujetos C podrían hacer esfuerzo por un periodo más prolongado antes de que el VO<sub>2</sub> llegue a su nivel máximo. No sabemos, sin embargo,

si los cambios metabólicos y hormonales inducidos por el acullico de coca son suficientes para posponer la fatiga si el ejercicio es prolongado durante varias horas.

• Las respuestas hormonales y metabólicas durante el ejercicio submáximo después del acullico de coca son similares a aquellas observadas después de la ingesta de cafeína. De hecho, ambas sustancias pueden mejorar el rendimiento.

### Agradecimientos

Los autores expresan su profunda gratitud a los sujetos de estudio sin cuya dedicación, cooperación y espíritu este trabajo no pudiera haber sido realizado.

El proyecto recibió apoyo financiero del Ministère des Affaires Etrangères de Francia.

## REFERENCIAS

1. Carter WE, Mamani M. Coca en Bolivia. Ed. Juventud, La Paz 1986, 530 p.
2. Durnin JW and Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skin fold thickness measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974; 323:77-97.
3. Gaesser GA and Brooks GA. Muscular efficiency during steady-state exercise: effects of speed and work rate. *J Appl Physiol* 1975; 38:1132-1139.
4. Hanna JM. The effects of coca chewing on exercise in the Quechua of Peru. *Hum Biol* 1970; 42:1-11.
5. Holmstedt B, Lindgren JE, Rivier L. Cocaine in the blood of coca chewers. *J Ethnopharmacol* 1979 ;1:69-78.

### Del proyecto COCA fueron publicados los siguientes trabajos:

1. Spielvogel H, Caceres E, Koubi H, Semporé B, Sauvain M, Favier R. Effects of coca chewing on metabolic and hormonal changes during graded incremental exercise to maximum. *J Appl Physiol* 1996; 80 (2):643-649.
2. Favier R, Caceres E, Koubi H, Semporé B, Sauvain M, Spielvogel H. Effects of coca chewing on hormonal and metabolic responses during prolonged submaximal exercise. *J Appl Physiol* 1996; 80 (2):650-655.
3. Favier R, Caceres E, Guillon L, Semporé B, Sauvain M, Koubi H, Spielvogel H. Coca chewing for exercise: hormonal and metabolic responses of non-habitual chewers. *J Appl Physiol* 1996; 81 (5):1901-1907.
4. Spielvogel H, Rodriguez A, Semporé B, Caceres E, Cottet-Emard JM, Guillon L, Favier R. Body fluid homeostasis and cardiovascular adjustments during submaximal exercise: influence of chewing coca leaves. *Eur J Appl Physiol* 1997; 75: 400-406.
5. Favier R, Caceres E, Semporé B, Cottet-Emard JM, Gauquelin G, Gharib C, Spielvogel H. Fluid regulatory hormone response to exercise after coca-induced body fluid shifts. *J Appl Physiol* 1997; 83:376-382.
6. Galarza Guzmán M, Peñaloza Imaña R, Echalar Afcha L, Aguilar Valerio M, Spielvogel H, Sauvain M. Efectos del acullico de coca en la prueba de tolerancia a la glucosa. *MEDICINA (Buenos Aires)*1997; 57:261-264 y *BIOFARBO (Órgano Oficial del Colegio de Bioquímica y Farmacia de Bolivia)* – Bodas de Plata 1972-1997, pp. 61-65, La Paz, enero de 1997.
7. Usos de la hoja de coca y salud pública. Eds. M. Villena C y M Sauvain, 96 p. Impresiones Weinberg, La Paz, marzo de 1997.

**ARTÍCULOS ORIGINALES**

# Autoevaluación en prácticas clínicas de alumnos del departamento de medicina Carrera de Medicina - UMSA Gestión 2005-2007

\*Dra. María del Pilar Navia B., \*Dra. Jacqueline Cortez G., \*Dra. Moira Ibarguen B., \*Dr. Segundino Palacios,  
\*Dr. Carlos Ibáñez G., \*Dr. Nelson Ramirez R., \*Dr. Fernando Romero A., \*Dr. Jorge Zelada V., \*Dr. Freddy Castillo P.,  
\* Dr. Victor Hugo Suazo. Colaboradoras: \*\*Btc. Nina Yaksic, \*\*Lic. Jacqueline Farah

## RESUMEN

### PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuales serán los resultados obtenidos a través de la implementación de un método de *auto evaluación* en la educación de pregrado en el proceso de prácticas que se realiza en las cátedras de Medicina I, II y III en sus distintos capítulos, durante la gestión 2005 -2006 en la Facultad de Medicina de la UMSA?

### OBJETIVO

Desarrollar un proceso de autoevaluación en la educación de pregrado durante el periodo de prácticas que realizan los alumnos en los distintos servicios hospitalarios y/o ambientes facultativos.

### DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Diseño de Corte Transversal.

### LUGAR

Se realiza en los distintos servicios hospitalarios y facultativos de acuerdo al trabajo práctico que realiza el docente de la Carrera de Medicina en los distintos niveles de tercer, cuarto y quinto año.

### POBLACIÓN

La población de estudio son alumnos de la Carrera de Medicina que realizan prácticas clínicas de 3ro, 4to y 5to de las Cátedras de Medicina I, II y III y por cálculo de tamaño de muestra para diseños descriptivos en Epi Info, resultó 180 estudiantes universitarios, pero por la factibilidad de realizar el estudio y aumentar el poder, se tiene una muestra total de 407 alumnos.

### MÉTODOS

Se aplicó el instrumento de autoevaluación a los alumnos universitarios previa consulta y confirmación de aceptación en participar del estudio. Se explicó la forma de llenar el instrumento y finalmente se obtuvo la nota de calificación que ellos mismos se pusieron.

### RESULTADOS

Los resultados reportados se muestran a través de las respuestas obtenidas por la escala cualitativa para cada una de las preguntas del instrumento aplicado, las cuales pueden ser vistas según el orden de las preguntas y su escala en porcentajes, como se observa en las figuras del texto. En el ítem de priorización de temas claves, como también en integrar conocimientos al actual rote, igual que preparar con responsabilidad las actividades del actual rote, uso de recursos adecuados, demostrar habilidades de autoaprendizaje como participación activa en prácticas y reconocer la forma de superar las debilidades, mostraron una frecuencia alta en la escala de "frecuente y ocasional", sin embargo en el Rendimiento General de Autoevaluación la mayor frecuencia respondió "bueno"

### CONCLUSIONES

Los resultados demuestran que los alumnos tienen un criterio de autocrítica y autoevaluación que puede ser comparado con la evaluación cuantitativa.

## ABSTRACT

### RESEARCH QUESTION

What will be the results obtained by means of the implementation of a method of *self-evaluation* in the pre-graduate education in the process of practical work carried out in the schools of Medicine I, II, and III in their different chapters in the years 2005 – 2006 in the Medical School of UMSA?

\* PROFESORES y miembros de la Comisión de Investigación del Departamento de Medicina y Salud Mental Facultad de Medicina asistentes de Investigación - Unidad de Epidemiología Clínica - IINSAD.

**OBJECTIVE**

To develop a process of self – evaluation in the pre-graduate education during the period of practical work that the students carry out in the different hospital sections and/or in the faculty environment.

**RESEARCH DESIGN**

Cross sectional design

**LOCATION**

The study was carried out in the different hospital and faculty sections according to the practical work that the teacher of the Medical School does at the various levels of the third, fourth and fifth year.

**STUDY POPULATION**

The population of this study were students of the Medical School who did practical work in the 3<sup>rd</sup>, 4<sup>th</sup> and 5<sup>th</sup> years of the Medical Schools I, II, and III, and by calculation of the sample size for descriptive designs in Epi Info, the result was 180 university students. Due to the feasibility, however, for carrying out this study and in order to increase the power, a total sample of 407 students was used.

**METHODS**

The instrument of self – evaluation was applied in the university students after having consulted previously and obtained the acceptance to participate in the study. The method of filling out the instrument was explained and finally the points of grading were obtained that each student had given himself.

**RESULTS**

The reported results are shown by the answers that were obtained on the qualitative scale for each one of the questions of the applied instrument, and that can be seen according to the order of the questions and their scale in percentages as can be observed in the figures in the text. In the item of preference of key themes as well as in the integration of knowledge in the present specialty, and in the responsible preparation of the activities in the present specialty, the use of adequate resources, demonstration of self- learning abilities like active participation in the practical work and recognition of ways to overcome the weaknesses, they showed a high frequency on the scale of "frequent and occasional", however, in the General Capacity of Self – Evaluation, The highest frequency answered "good".

**CONCLUSIONS**

The results demonstrate that the students have criteria of self – critique and self – evaluation that can be compared with the quantitative evaluation.

---

**INTRODUCCIÓN**

Los procesos institucionales que brindan un servicio educativo de calidad permiten desarrollar modelos de evaluación que permiten conocer el grado de satisfacción y conocimientos adquiridos en el proceso de enseñanza-aprendizaje.<sup>1</sup>

El objetivo principal de la Autoevaluación educativa es la mejora continua y el aseguramiento de la calidad educativa centrada principalmente en el alumno.

La autoevaluación es considerada participativa que debe implicar a toda la comunidad estudiantil, involucrando las condiciones institucionales y sus relaciones con la sociedad y con su medio, y así situarse en la misión de los nuevos paradigmas vigentes en la educación superior.<sup>2,3</sup>

La Autoevaluación en esencia toma en consideración los siguientes aspectos: cognoscitivo, de actitud y de procedimiento.

La evaluación constituye uno de los aspectos más difíciles para llevar adelante en la actividad del ser humano.<sup>1</sup>

La definición de evaluar es el proceso y resultado de apreciar un objeto o fenómeno de la realidad en sus características esenciales, sus manifestaciones particulares, en su devenir y estado de desarrollo

actual y previsible, de acuerdo con juicios o patrones definidos e indicadores establecidos a tal fin.<sup>2,4,5</sup>

**MATERIAL Y MÉTODOS**

El objetivo general de la investigación fue conocer los resultados de la aplicación de un instrumento de autoevaluación en los alumnos de pregrado de la cátedra de Medicina I, II y III de la Facultad de Medicina en sus distintos capítulos durante la gestión 2005-2006.

Para responder con la pregunta y cumplir los objetivos, se diseñó un estudio descriptivo, de Corte Transversal por las características metodológicas en relación a las mediciones hechas en un momento dado en el tiempo.

La población seleccionada fueron los estudiantes matriculados en la carrera de Medicina en los niveles de tercero, cuarto y quinto año, los cuales se encuentran cursando las prácticas clínicas en los diferentes centros hospitalarios con profesores universitarios de las cátedras de Medicina I, II y III.

El cálculo de tamaño de muestra fue realizado en el programa EPI-INFO versión 6 para diseños poblacionales con los siguientes datos:

- a) 600 alumnos del Dpto. de Medicina
- b) Diferencia estadística aceptable de 5%
- c) Nivel de confianza del 95%
- d) Poder de 80%

El tamaño de muestra calculada total fue de 180 estudiantes, por la factibilidad de realizar el estudio se recolecto 407 estudiantes que estuvieron distribuidos en las distintas cátedras, esta muestra permitió aumentar el nivel de confianza y el poder del estudio.

El instrumento de Autoevaluación se aplicó al finalizar el periodo de prácticas, previa instrucción en relación a los datos de dicho instrumentos, para luego identificar la calificación obtenida por ellos mismos y relacionar a la del docente tutor.

**RESULTADOS**

Después de aplicar el instrumento de autoevaluación a 407 estudiantes que son alumnos regulares del Departamento de Medicina en sus diferentes niveles, se realiza el análisis de los datos probando su validez en el paquete estadístico STATA versión 9, y se procede a su interpretación y descripción a través de las pruebas estadísticas específicas para medir la escala establecida, determinando el grado de aprendizaje porque una de las funciones pedagógicas de la autoevaluación corresponde al papel de estimular y orientar para la adquisición de conocimientos, habilidades y hábitos, así como en la formación de las cualidades de la personalidad del estudiante.

Los resultados reportados se muestran a través de las respuestas obtenidas por la escala cualitativa para cada una de las preguntas del instrumento aplicado, las cuales pueden ser vistas según el orden de las preguntas y su escala en porcentajes, como se observa en las figuras siguientes.

FIG. 1



FIG. 2

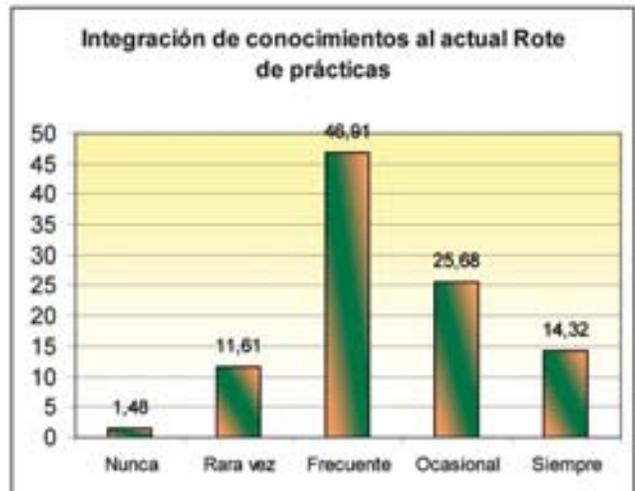


FIG. 3

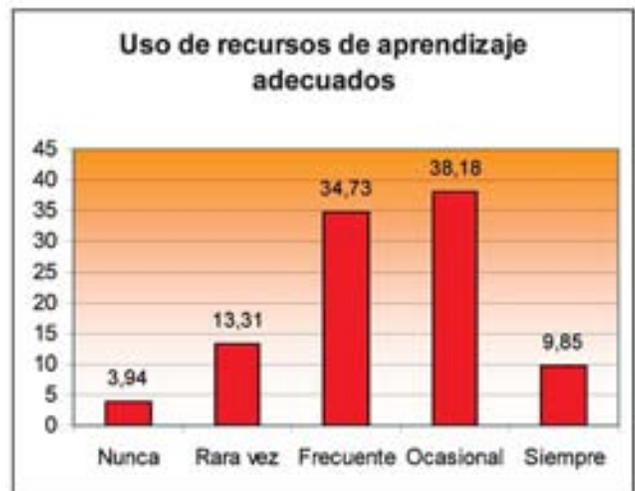


FIG. 4

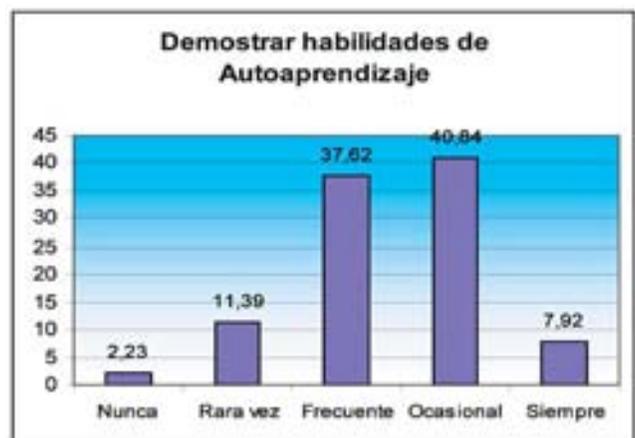


FIG. 5



FIG. 6



FIG. 7

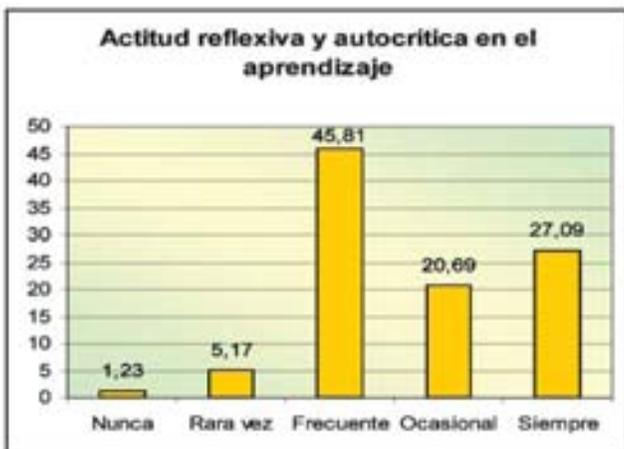
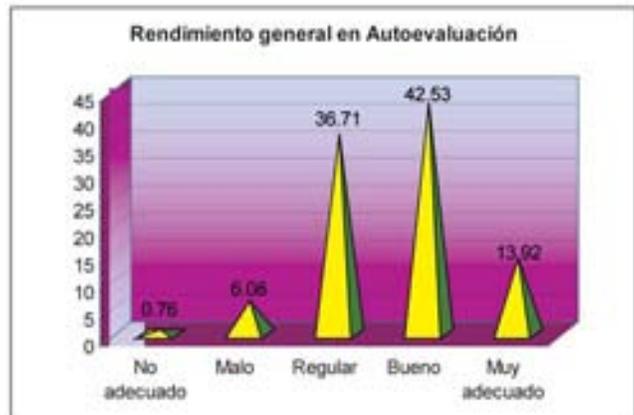


FIG. 8



FIG. 9



En la siguiente figura se muestran los resultados obtenidos del rendimiento general de acuerdo a la escala muy adecuado<sup>5</sup> hasta no adecuado<sup>1</sup>, demostrando que el grupo estudiado califico con mayor porcentaje con el valor <sup>4</sup> (adecuado) y <sup>3</sup> (regular).

### Discusión y Conclusiones

En la primera etapa de este proyecto y con un tamaño de muestra de 407 estudiantes, podemos observar que existen resultados objetivos basados en una escala cuali-cuantitativa que mostró la evaluación en distintas áreas del aprendizaje y sobre todo en la habilidad del proceso enfocado a la práctica clínica, que demuestra ser un parámetro subjetivo de evaluación.

En la mayoría de las instituciones de enseñanza superior la evaluación es una realidad inevitable, acompañada con frecuencia de una importante carga de trabajo, el proceso puede reducirse a veces por ingeniar la



## ARTÍCULOS ORIGINALES

# Efectos adversos mediatos postoperatorios asociados a funduplicatura laparoscópica tipo Nissen Rossetti

Drs. Nataniel Claros\*, Ramiro Ponce\*\*, Roger Laguna\*, Moira Zegarra\*.

### RESUMEN

#### Objetivo:

Establecer la prevalencia y determinar cuales han sido las complicaciones postoperatorias mediatas en un grupo de pacientes sometidos a funduplicatura laparoscópica tipo Nissen Rossetti y su análisis.

#### Material y método:

Estudio de corte transversal de pacientes mayores de 18, con diagnóstico de Enfermedad de Reflujo Gastro Esofágico (ERGE) diagnosticados por manifestaciones clínicas, endoscopia digestiva alta, serie esófago gastroduodenal, manometría y Phmetría esofágicos, internados en el Hospital Obrero N° 1 de la Caja Nacional de Salud La Paz – Bolivia en el período comprendido entre el Octubre de 1998 a diciembre de 2007. Fueron incluidos todos los pacientes sometidos a funduplicatura laparoscópica tipo Nissen Rossetti. No se consignan criterios de exclusión.

#### Resultados:

De un total de 56 pacientes potencialmente sometidos a cirugía laparoscópica en 2 casos fue necesaria la conversión a cirugía abierta (prevalencia de conversión del 3,57%), por lo que el análisis se realizó solo sobre 54 pacientes.

El promedio de edad del grupo fue de 37,77  $\pm$ 14,5 años (18 a 78 años), de los cuales 34 (62,96%) eran de género masculino. El 100% presentaban pirosis y regurgitación al menos una vez por semana, 2 pacientes (3,7%) presentaban disfagia leve y 4 pacientes (7,40%) dolor torácico, 1 paciente (1,85%) presentaba asma y otro paciente presentaba atopia cutánea (1,85%). El índice de DeMeester fue de 67,7  $\pm$ 25,3 puntos (rango de 35 a 167 puntos). La prevalencia de complicaciones mediatas fue de 5,55% (3 pacientes), paresia gástrica severa, Síndrome de Mallory Weiss y una úlcera gástrica fúndica.

No se consigna reoperaciones ni mortalidad en la serie.

Conclusión: Si bien las complicaciones mediatas postoperatorias son menos frecuentes que las tardías, cuando se presentan tienen gran implicancia y no solo deben tenerse en cuenta sino debe conocerse.

#### Palabras Clave:

Rev. Cuadernos 2008, Vol. 53 No.1(Pags.20 - 24) Reflujo gastroesofágico, Laparoscopia, prevalencia, tratamiento, Funduplicatura.

### ABSTRACT

#### Aim

To establish the prevalence and the causes of the postoperative mediate complications in a group of patients operated with a Nissen Rossetti laparoscopic funduplicature and to present an analysis on the subject.

#### Material and Methods

We present a cross sectional study of patients over 18 years of age who were diagnosed with gastroesophageal reflux disease based on clinical symptoms, endoscopic, manometric and pHmetric exams, and who were admitted to the Hospital Obrero N° 1 of the Caja Nacional de Salud in La Paz, Bolivia, during the period from October 1998 to December 2007: All patients underwent surgery with a Nissen Rossetti laparoscopic fundiduplicature.

No exclusion criteria were applied.

#### Results

Of the 56 potential patients for laparoscopic surgery, it was necessary to change to the open procedure in 2 cases (conversion prevalence of 3.57%), for this reason 54 patients are analysed.

The average age was 37.77  $\pm$  14.5 years(range 18 – 78), 34 (62.96%) of whom were males. The total of the patients had heartburn and regurgitation at least once a week, 2 patients (3.7%) had dysphagia, and 4 (7.40%) had chest pain; one patient (1.85%) had asthma and

\* Servicio de Cirugía, Hospital Obrero N° 1 de La Paz, Bolivia. correo electrónico: nclaros@ufro.cl

\*\* Unidad de Endoscopia, Hospital Obrero N° 1 de La Paz, Bolivia.

another a skin allergy (1.85%). The DeMeester score was  $67.7 \pm 25.3$  (range 35 to 167). The prevalence of mediate complications was 5.55% (3 patients), one had severe gastric paresia, another Mallory Weiss syndrome and the third had fundical gastric ulcer. Mortality was 0.

### Conclusion

The mediate postoperative complications are less frequent than the later ones, but when these appear they have greater implications and must be recognized and known.

### Key Words:

Rev. Cuadernos 2008, Vol. 53 No.1(Pags.20 - 24) "Gastroesophageal reflux"[MeSH], "Laparoscopy"[MeSH], "Fundoplication"[MeSH]

## INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Reflujo Gastroesofágica (ERGE) cuyos síntomas aparecen cuando el líquido refluido vence los diferentes mecanismos de defensa esofágicos, puede ser definida como una condición que se desarrolla cuando el contenido gastroduodenal (ácido clorhídrico, ácidos biliares y tripsina) refluido del estómago al esófago causa síntomas molestos y/o complicaciones<sup>1</sup>.

La ERGE es un padecimiento cuyo diagnóstico se encuentra en incremento, con rasgos regionales, raciales y genéricos poco claros. Es una afección crónica, de carácter recurrente que está fuertemente influenciada por algunos factores como alimentos, alcohol, tabaco, obesidad, estrés y coexistencia de hernia hiatal<sup>2-3</sup>.

La prevalencia de la enfermedad es alta, estimándose que hasta un 10 – 30% de la población occidental sufre de la enfermedad<sup>25</sup> (prevalencia estimada 360/1000 Htes.)<sup>4</sup>; y sintomáticamente se ha establecido que al menos 40% de la población americana sufre acidez mensualmente, 18% semanalmente y 6% diariamente<sup>6</sup>. Tanto el síntoma principal cuanto las complicaciones como erosiones, ulceraciones, esófago de Barrett, metaplasia, pese a ser controlables por tratamiento médico, en muchos casos, a causa de su persistencia y disminución en la calidad de vida requerirán conducta quirúrgica destinada a corregir las anomalías fisiopatológicas causantes del reflujo<sup>5</sup>.

Los factores causales de la fisiopatología de la ERGE pueden ser divididos en aquellos que inducen una mayor exposición de la mucosa esofágica al contenido gástrico y aquellos que proporcionan un incremento de la percepción o incremento del daño mucoso<sup>7</sup> y que ocurren cuando la barrera normal gastroesofágica antireflujo está comprometida ya sea transitoria o permanentemente.

El propósito de la terapia en la ERGE es aliviar los síntomas, curar una eventual esofagitis, prevenir recurrencia sintomática y evitar complicaciones. Si bien las varias modalidades de tratamiento pueden controlar en diferente grado la clínica, es la cirugía

antireflujo el único tratamiento efectivo de largo plazo y duradero para la ERGE, ya que evita el reflujo del contenido, tanto ácido como alcalino del estómago al esófago; a diferencia del tratamiento medicamentoso (Inhibidores de la bomba de protones o bloqueantes H<sub>2</sub>) que resultan antisecretorios ácidos<sup>2</sup> o endoscópicos (radiofrecuencia, inyección de agentes o suturas) que hasta ahora han reportado resultados modestos y sin influencia sobre el control de la presión del EEI.

Si bien la técnica de la funduplicatura fué originalmente descrita hace muchos años por Nissen (1956) no es sino a partir de 1991<sup>8-9</sup> que se implementa y generaliza por abordaje laparoscópico.

Debido a que la ERGE es un disturbio asociado a una alteración funcional del Esfínter Esofágico Inferior (EEI) y del tercio distal del esófago con hernia hiatal o sin ella, y que el ácido en el esófago puede ocasionar alteraciones esofágicas que van desde una esofagitis simple, esófago de Barrett hasta cáncer y manifestaciones extraesofágicas como asma, aspiración pulmonar, laringitis, sinusitis, otitis, estenosis subglóticas y cáncer de la laringe, es que es necesario crear una barrera mecánica efectiva contra el reflujo<sup>10-11</sup>, objetivo que se consigue con el tratamiento quirúrgico.

La cirugía Laparoscópica ofrece ventajas cosméticas, menor dolor postoperatorio y rápido reinicio de actividades, pero al igual que la cirugía abierta, no está exenta de complicaciones.

El objetivo de este trabajo es establecer la prevalencia y determinar cuales han sido las complicaciones postoperatorias mediatas en un grupo de pacientes sometidos a funduplicatura laparoscópica tipo Nissen Rossetti y su análisis.

## MATERIAL Y MÉTODO

**Diseño:** Estudio de corte transversal.

**Población:** Pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de Enfermedad de Reflujo Gastro Esofágico (ERGE) diagnosticados por manifestaciones clínicas, endoscopia digestiva alta, serie esófago

gastroduodenal, manometría y Phmetría esofágicos, internados en el Hospital Obrero N° 1 de la Caja Nacional de Salud La Paz – Bolivia en el período comprendido entre el Octubre de 1998 a diciembre de 2007. Todos los pacientes fueron operados por el mismo cirujano (NCB). Fueron incluidos todos los pacientes sometidos a funduplicatura laparoscópica tipo Nissen Rossetti. No se consignan criterios de exclusión.

**Estimación del tamaño de la muestra:** Asumiendo un nivel de confianza de 95%, un poder de 80% y una diferencia de proporciones entre la hipótesis nula y alterna de 20%, se estimó una muestra de 56 pacientes.

**Criterio de diagnóstico de ERGE:** Pacientes con manifestaciones crónicas típicas y atípicas de ERGE con endoscopia digestiva alta, serie esófagogastroduodenal, manometría y pHmetría alterada.

**Recolección de datos:** Todos los pacientes considerados en el periodo de estudio remitidos para cirugía fueron reclutados y sus datos incluidos en una base de datos creada para el efecto en SPSS 11,5, registrándose las variables biodemográficas, clínicas, de laboratorio, endoscópicas, manométricas, pHmétricas y datos intra y postoperatorios.

**Plan de análisis:** Se realizó un análisis exploratorio de los datos; se aplicó estadística descriptiva, con cálculo de medidas de tendencia central y de dispersión (promedios y desviación estándar (DE), y valores extremos). Se calculó prevalencia de complicaciones.

## RESULTADOS

De un total de 56 pacientes potencialmente sometidos a cirugía laparoscópica en 2 casos fue necesaria la conversión a cirugía abierta (prevalencia de conversión del 3,57%), por lo que el análisis se realizó solo sobre 54 pacientes.

El promedio de edad del grupo fue de  $37,77 \pm 14,5$  años (18 a 78 años), de los cuales 34 (62,96%) eran de género masculino. Cuadro 1

CUADRO 1.  
CARACTERISTICAS BIOLÓGICAS

Variable	Promedio $\pm$ DE	Mínima	Máxima
Edad	$37,77 \pm 14,5$	18	78
Indice de DeMeester	$67,7 \pm 25,3$	35	167

El 100% de los pacientes presentaban pirosis y regurgitación al menos una vez por semana, 2 pacientes (3,7%) presentaban disfagia leve y 4 pacientes (7,40%) dolor torácico, 1 paciente (1,85%) presentaba asma y otro paciente presentaba atopía cutánea (1,85%).

En relación a las patologías asociadas, 9 pacientes (16,66%) las presentaban, 3 pacientes (5,55%) hipertensión arterial, 4 pacientes (7,40%) diabetes mellitus, una paciente con antecedente de cáncer de colon operado (1,85%) y otro paciente probable cardiopatía chagásica (1,85%).

De acuerdo a la endoscopia 20 pacientes fueron catalogados solo como incompetencia cardial (37,03%), 27 pacientes como incompetencia cardial con hernia hiatal (50%), 4 pacientes con esofagitis de grado III (7,40%) y 3 pacientes con esófago de Barrett con biopsia endoscópica (5,55%). Cuadro 2

CUADRO 2.  
diagnostico ENDOSCOPICO PREOPERATORIO

Diagnóstico Endoscópico	N° de casos	Frecuencia (%)
Incompetencia cardial (IC)	20	37,03
IC con hernia Hiatal	27	50
Esofagitis Grado III	4	7,41
Esófago de Barrett	3	5,56
Total	54	100,0

Los primeros 44 pacientes operados tenían una peristalsis esofágica superior al 80%, pero entre los últimos 10 pacientes, 7 tuvieron alteración severa de la motricidad (12,96%).

En relación a la pHmetría esofágica, el promedio del índice de DeMeester fue de  $67,7 \pm 25,3$  puntos (rango de 35 a 167 puntos).

Considerando las complicaciones postoperatorias mediatas, estas se presentaron en 3 pacientes (prevalencia de 5,55%), descritas como paresia gástrica severa en un paciente (1,85%) que persistió por 5 días en ayuno y con sonda nasogástrica y líquidos parenterales; al cabo de dicho episodio evolucionó de manera adecuada. Un paciente (1,85%) al mes de la cirugía presenta un Síndrome de Mallory Weiss reinternado por hemorragia digestiva alta (HDA) con descompensación hemodinámica, relacionado con ingesta copiosa de alimentos y vómito, recibió tratamiento con hemoderivados, líquidos parenterales e inhibidores de la bomba de protones evolucionando

de manera satisfactoria. El tercer paciente, presentó una úlcera gástrica fúndica (1,85%) diagnosticada a las 3 semanas de la cirugía. Este último fue reinternado y tratado con inhibidores de la bomba de protones parenterales con remisión inmediata de la clínica. Cuadro 3

**CUADRO 3.**  
**PREVALENCIA DE Complicaciones**

Evolución	Nº de casos	Frecuencia (%)
Sin complicación	51	94,44
Paresia Gástrica	1	1,85
Mallory Weiss	1	1,85
Úlcera Gástrica	1	1,85

No se consigna reoperaciones ni mortalidad en la serie.

## DISCUSIÓN

El periodo postoperatorio se divide en inmediato, que involucra las primeras 24 horas, mediato hasta el día 30 y postoperatorio tardío hasta el año de la cirugía.

Entre las complicaciones intraoperatorias se debe referir el sangrado<sup>12</sup>, cuando este es constatado en el transoperatorio durante la funduplicatura laparoscópica puede ser fácilmente controlable, aunque bajo determinadas circunstancias puede ser motivo de conversión como ha sucedido en un paciente de esta serie. Esta complicación es frecuente cuando se realiza la liberación de los vasos cortos o cuando se produce una lesión del hilio esplénico indicando siempre un mal plano de disección. Nuestro equipo quirúrgico nunca ha realizado la disección de los vasos cortos, apoyados en series que no muestran beneficio alguno<sup>24</sup>. Se describen también perforaciones de algún segmento de tubo digestivo pudiendo tratarse de perforaciones esofágicas y/o gástricas durante la disección esofágica posterior o de perforaciones entéricas durante la instalación de los trócares de trabajo. Se describe también el pneumotorax por disección hacia el mediastino. Todas estas complicaciones referidas son transoperatorias y cuyo diagnóstico es en este periodo o a más tardar en el postoperatorio inmediato.

Como complicaciones mediatas se pueden producir disfagia, síndrome de atrapamiento aéreo (gas bloat syndrome), y paresia gástrica<sup>12</sup>. Las dos primeras asociadas fundamentalmente a la no disección de los vasos cortos que permitiría según algunos

autores construir una envoltura mas holgada, aspecto desmentido por otros luego de un trabajo de seguimiento a 10 años recientemente publicada<sup>24</sup>.

Después de la cirugía siempre queda algún grado de disfagia transitorio que es secundario al edema y a la envoltura y que puede persistir por algunas semanas, requiriendo en algunos casos persistentes dilatación esofágica como terapia. El síndrome de atrapamiento aéreo tiene una alta prevalencia cercana al 73%<sup>13-14</sup>, los pacientes sufren de distensión abdominal, saciamiento rápido e incapacidad para eructar. Al igual que con la disfagia, estos síntomas son temporales y también secundarios al edema y a la envoltura. En relación a la paresia gástrica, los pacientes que sufren de algún padecimiento previo que la origina tienen mayor susceptibilidad a presentar esta complicación como por ejemplo los diabéticos. Una de las causas que también coadyuvan a esta complicación es la salivación excesiva a la que estaban acostumbrados los pacientes con ERGE por el contenido neutralizante de bicarbonato de la saliva (como respuesta) y que puede persistir como hábito y también en los habladores compulsivos que al deglutir saliva también ingieren aire. El uso de simeticona y procinéticos ayudan al tratamiento de este síndrome sin ser efectivo en todos los casos. Esta complicación se asocia directamente al daño vagal durante la cirugía, por lo que el deterioro depende del grado de compromiso de estos nervios y puede ser difícil de predecir en determinado paciente. La úlcera gástrica como complicación asociada a funduplicatura abierta fue descrita por primera vez en 1976<sup>15</sup>. Condición muy rara con una frecuencia de presentación de 0,8 al 2,6%<sup>16-19</sup> en los sometidos a funduplicatura no necesariamente laparoscópica, comparable con nuestra serie que es de 1,85%. Son escasas las publicaciones sobre este tópico, uno de ellas<sup>20</sup> sobre 180 funduplicaturas laparoscópicas reporta 4 casos de dicha lesión correspondiente a una prevalencia de 2,2% haciendo notar que la localización es diferente a la habitual y además que siempre están en la porción superior de la curvatura menor. Dentro la fisiopatología para explicar dicha lesión se han postulado el aumento de secreción de gastrina<sup>21</sup> y la lesión del vago con la consiguiente demora en el vaciamiento gástrico<sup>22</sup>. En definitiva parece ser multifactorial, por el hecho de la localización atípica, y parecen ser dos elementos los implicados, por un lado el trauma o lesión vagal y por otro la isquemia local y el trauma mecánico<sup>23</sup> asociado al procedimiento mismo. En la presente serie el paciente con el síndrome de Mallory Weiss y el de la úlcera gástrica son hermanos y provienen de una familia con el antecedente de padre fallecido por adenocarcinoma esofágico evolucionado

de un esófago de Barret secundario a una ERGE. Las complicaciones tardías descritas son el deslizamiento, la torsión y la estenosis de la envoltura, evitables las dos primeras realizando una adecuada liberación del esófago y con la maniobra de lustrar el zapato (shoeshine maneuver) y la estenosis con la

calibración cardial sobre bujía. Está referida también la migración de la funduplicatura hacia el tórax secundaria sea a una falta de cierre de los pilares de la crura diafragmática, sea a la falta de reconocimiento de un esófago corto<sup>12</sup>.

## REFERENCIAS

1. Vakil N, Van Zanten S, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Jones R and the global consensus group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-Based consensus. *Am J Gastroenterology* 2006;101:1900-1920.
2. Monnier P., Ollyo JB, Fontalliet C., Savary M. Epidemiología y evolución natural de la esofagitis por reflujo. En *Seminarios de cirugía Laparoscópica*. Ed. Med. Panamericana. 1995;2:2-9.
3. Burdiles PP. Bases Fisiopatológicas de la cirugía antireflujo en la era Laparoscópica. En *Cirugía Laparoscópica Avanzada*. Ed. Video Cirugía Ltda.. Editores Dr. Sepúlveda A., Lizana C. 1997
4. Ríos Castellanos E. Fernandez Hinojosa R. Valores predictivos de una escala basada en los síntomas y usada como test diagnóstico en la ERGE. *Cuadernos del Hospital de Clínicas* 1999;45:6-18
5. Pursnani K.G., Sataloff D.M., Zayas F., Castell D.O. Evaluation of the antireflux mechanism following laparoscopic funduplication. *Br. J. Surg.* 1997; 84:1157-1161
6. Szarka LA, Locke GR. Practical pointers for grappling with GERD. *Post Grad Med.* 1999;105:88-104.
7. Boeckxstaens GEE. Review Article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2007;26:149-160
8. Dallemagne B., Weerts JM, Jehaes C. Laparoscopic Nissen Funduplication: Preliminary report. *Surg Laparosc Endosc* 1991;1:138-143.
9. Geagea T. Laparoscopic Nissen's funduplication: preliminary report of ten cases. *Surg Endosc* 1991;5:170-173
10. Laws H.L., Clements R.H. Swillie C.M. A randomized, prospective comparison of the Nissen funduplication vs the Toupet funduplication for Gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg* 1997;225:647-654.
11. Patti M.G., Debas H.T, Pellegrini C.A. Clinical and functional characterization of High Gastroesophageal reflux. *Am J Surg* 1993;165:163-68
12. Bizekis C, Kent M, Luketich J. Complications alter surgery for gastroesophageal reflux disease. *Thoracic Surgery Clinics* 2006;16:99-108.
13. Anvari M, Allen C. Postprandial bloating after laparoscopic Nissen fundoplication. *Can J Surg* 2001;44:440-4
14. Papasavas PK, Keenan RJ, Yeane WW et al. Prediction of postoperative gas bloating alter laparoscopic antireflux procedures based on 24-h pH acid reflux pattern. *Surg Endosc* 2003;17:381-5
15. Sifers EC, Taylor TL, Rick GG et al. The role of gastrin in the treatment of sliding hiatal hernia with reflux using a referring method of fundolicalion. *Surg Gynecol Obstet.* 1976;143:376-80.
16. Cueto-García J, Rodríguez-Díaz M, Salas J, et al. Postoperative ulcer and hemorrhage. An uncommon complication of laparoscopic Nissen fundoplication. *Surg Laparosc Endosc.* 1998;8:219-222.
17. Coelho JCU, Wiederkehr JC, Campos ACL, et al. Conversions and complications of laparoscopic treatment of gastroesophageal reflux disease. *J Am Coll Surg.* 1999;189:356-361.
18. Hahnloser D, Schumacher M, Cavin R, et al. Risk factors for complications of laparoscopic Nissen fundoplication. *Surg Endosc.* 2002;16:43-47.
19. Coelho JCU, Campos ACL, Costa MAR, et al. Complications of laparoscopic fundoplication in the elderly. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2003;13:6-10.
20. Omura N, Kashiwagi H, Yano F, Tsuboi K, Ishibashi Y, Kawasaki N, et al. Gastric ulcer alter laparoscopica fundoplication for gastroesophageal reflux disease: Significance of the eradication of *Helicobacter pylori*. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2007;17:193-6.
21. Bushkin FL, Woodward ER, O'Leary JP. Occurrence of gastric ulcer after Nissen fundoplication. *Am Surgeon.* 1976;42:821-826.
22. Maher JW, Cerda JJ. The role of gastric stasis in the genesis of gastric ulceration following fundoplication. *World J Surg.* 1982;6:794-799.
23. Yuen ML, Somers S, McGrath FP. Gastric ulceration after fundoplication. *Can Assoc Radiol J.* 1992;43:40-44.
24. Yang H, Watson DI, Lally CJ, Devitt PG, Game PA, Jamieson GG. Randomized trial of division versus nondivision of the short gastric vessels during laparoscopic Nissen fundoplication. *Ann Surg* 2008;247:38-42
25. Cammarota G, Masala G, Cianci R, Palli D, Capaccio P, Schindler A. et al. Reflux Symptoms in professional opera choristers. *Gastroenterology* 2007;132:890-898.

**ARTÍCULOS ORIGINALES**

# ¿Es la esteatorrea un hallazgo frecuente en pacientes con celiaquía en un hospital de tercer nivel de la ciudad de La Paz?

\* Dr. Rafael Ortuño Escalante \*\* Lic. Ingue Cortez Albornoz

## RESUMEN

### PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

Cual será la frecuencia de esteatorrea asociada a celiaquía en pacientes que consultan por diarrea crónica en un Hospital de tercer nivel?

### OBJETIVO GENERAL:

Conocer los aspectos epidemiológicos y clínicos de los pacientes con celiaquía.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- 1.- Determinar la frecuencia de esteatorrea asociada a enfermedad celíaca.
- 2.- Conocer la correlación del resultado de biopsias del duodeno y las pruebas serológicas específicas de la enfermedad.
- 3.- Determinar la eficacia del tratamiento dietético en pacientes portadores de esta entidad.

### DISEÑO

Serie de casos.

### LUGAR

Instituto de Gastroenterología Boliviano –Japones de la ciudad de La Paz.

### PARTICIPANTES

Trece pacientes.

### MÉTODOS

Se estudiaron trece pacientes, ocho mujeres y cinco varones, con un rango de edad de 37 a 68 años. Todos portadores de diarrea crónica. Se les determinó marcadores serológicos específicos y se les realizó biopsias de duodeno distal. Todos fueron valorados con parámetros antropométricos al inicio del diagnóstico y seis meses después se correlacionó la respuesta a la dieta sin gluten.

### RESULTADOS

Los resultados mostraron que la esteatorrea no es el síntoma más común, los marcadores serológicos de mayor representatividad son los anticuerpos antiendomiso y antitransglutaminasa, no así los antigliadina y las biopsias de duodeno demostraron lesiones infiltrativas e hiperplásicas, no se evidenció ninguna lesión destructiva. La respuesta a la dieta sin gluten fue en todos los casos favorable y contundente.

**PALABRAS CLAVES:** Rev. Cuadernos 2008, Vol. 53 No.1(Pags.25 - 30) **ENFERMEDAD CELIACA. GLUTEN**

## ABSTRACT

### RESEARCH QUESTION

¿Is the steatorrea the most frequent sintom in patients with celiac disease at the third level hospital in La Paz city?

### GENERAL OBJETIVS

To identify the epidemiological and clinical characteristics in patients with celiac disease.

\* Gastroenterólogo Internista. Medico de Planta del Instituto de Gastroenterología Boliviano-Japonés de la ciudad de La Paz-Bolivia. Jefe del Laboratorio de Motilidad. Miembro de la Unidad de Intestino y Nutrición. Correp electrónico: roemed@hotmail.com

\*\* Licenciada en Nutrición y dietética. Jefe del Departamento de Nutrición del Instituto de Gastroenterología Boliviano-Japones de la ciudad de La Paz.

**ESPECIFIC AIMS**

- 1.- To identify the esteatorrea frequency in patients with celiac disease at Instituto de Gastroenterología Boliviano-Japones in La Paz city.
- 2.- To establish the correlation between the duodenal biopsy and serological test in this illness.
- 3.- To determine the effectiveness dietoterapic diet in this patients.

**DESIG**

Serial cases.

**PLACE**

Instituto de Gastroenterología Boliviano Japones at La Paz city.

**PARTICIPANTS**

Thirteen patients.

**METHODS**

We studied thirteen patients, eight female and five male, 37 to 68 age. All the patients present cronic diarrhea. In all we determinate serological marks and duodenal biopsys. We determined antropometric parameters and value the answer the diet without gluten.

**RESULTS AND DISCUSSION**

We found the esteatorrea isn't the most sign. The most specifical serologycal marks are antiendomisy and antitransglutamins antibodies. Respect to the duodenal biopsys show us infiltrative and hiperplasic lesions. The diet answer without gluten was in all cases the best answer.

**KEY WORDS:** Rev. Cuadernos 2008, Vol. 53 No.1(Pags.25 - 30) **CELIAC DISEASE. GLUTEN.**

## INTRODUCCIÓN

La primera referencia de la enfermedad se remonta al siglo II A.C. cuando un contemporáneo de Galeno la describió por primera vez. Posteriormente en 1888 un pediatra londinense de nombre Samuel Gee describe los síntomas clásicos e intuye la posible causa del problema. Las alteraciones histológicas de la enfermedad fueron descritas por primera vez por J.W. Pauley en 1954. Posteriormente en 1957 Shiner y col. comprobaron que la arquitectura de las vellosidades se normalizaban cuando se suprimía el gluten y las lesiones se volvían a reproducir cuando se reintroducía.<sup>1</sup>

Actualmente la enfermedad celiaca es considerada una enteropatía autoinmune, inducida por la ingestión del gluten que se produce en individuos genéticamente predispuestos, compromete tanto a niños como a personas adultas con un amplio espectro de manifestaciones clínicas<sup>2</sup>. Hoy en día se conoce que las manifestaciones clínicas están directamente relacionadas con la severidad del compromiso histológico, particularmente limitado al intestino proximal. La enfermedad puede evolucionar de las siguientes formas: a) forma sintomática o clínicamente activa b) forma asintomática o subclínica c) forma latente. *La forma sintomática o clínicamente activa*, cursa con un amplio espectro de síntomas, que van desde signos mínimos a síntomas claros de mala absorción con manifestaciones claramente digestivas; se destacan la diarrea crónica, pérdida ponderal, síntomas generales, distensión abdominal y en algunos casos una desnutrición importante. Además existen

una serie de manifestaciones extraintestinales como alteraciones hematológicas, óseas, ginecológicas, sexuales, neurológicas y alteraciones cutáneas. *La forma asintomática o subclínica* incluye a aquellos pacientes que están prácticamente asintomáticos a pesar de consumir una dieta con gluten. Esta forma de evolución hace que estos pacientes sean diagnosticados tardíamente, en éste grupo debe investigarse a los familiares de primer grado de pacientes celiacos en los que es importante descartar la enfermedad lo antes posible ya que constituyen el grupo principal de riesgo, así como a pacientes portadores del Síndrome de Down, diabéticos tipo I y pacientes anémicos sin causa aparente. *La forma latente* de la enfermedad es definida por la presencia de una enteropatía sensible al gluten en ausencia de síntomas; en fases muy iniciales se pueden encontrar personas asintomáticas con marcadores serológicos positivos y vellosidades conservadas. Sin embargo, el estudio detallado de la biopsia puede demostrar alteraciones histológicas mínimas como un aumento en el número de linfocitos intraepiteliales. Esta situación se describe como enfermedad celiaca latente, ya que frente a factores desencadenantes todavía no bien conocidos estos pacientes pueden desarrollar en cualquier momento una enfermedad clínicamente activa<sup>1</sup>. En la actualidad, el diagnóstico de la enfermedad celiaca se basa fundamentalmente en dos métodos complementarios: los anticuerpos séricos y la biopsia intestinal. En el Cuadro 1 se muestra la sensibilidad y especificidad de las pruebas serológicas.

Cadro 1. Sensibilidad y especificidad de las pruebas serologicas en enfermedad Celiaca<sup>3-4</sup>

PRUEBA SEROLOGICA	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
Anticuerpos IgA antiendomiso	85 – 98 %	97 – 100 %
Anticuerpos IgA contra la transglutaminasa tisular	90 – 98 %	94 – 97 %
Anticuerpos IgA antigliadina	75 – 90 %	82 – 95 %
Anticuerpos IgG antigliadina	69 - 85 %	73 – 90 %

**Fuente:** Farrel L. Kelly C. Celiac sprue. The New England Journal of Medicine 2002; 346:180-188  
Farrel R. Kelly C. Esrue celiaca y Esprue refractaria. En: Sleisenger & F, eds. Enfermedades Gastrointestinales y hepáticas. Fisiología, diagnostica y tratamiento. 7ª Edición. Tomo 2. Edición Médica Panamericana, 2004:1935-1962

La biopsia intestinal actualmente realizada mediante estudio panendoscópico sigue constituyendo el pilar diagnóstico fundamental por tanto no debe ser obviada o sustituida.

Desde el punto de vista histopatológico, se han descrito tres tipos de lesiones intestinales en relación a la enfermedad celiaca: a) *lesión infiltrativa* consiste en un marcado infiltrado inflamatorio del epitelio intestinal (de predominio vellositario), con una arquitectura mucosa conservada (relación vellosidad/cripta normal). b) *lesión hiperplásica*, es un estadio histológico más avanzado y se caracteriza por un acortamiento vellositario, alargamiento de las criptas y una infiltración linfocitaria muy importante de la lámina propia que se extiende hasta el epitelio de las criptas y c) *lesión destructiva* constituye el grado más avanzado de lesión y se caracteriza por una mucosa "plana", consecuencia de la desaparición total de las vellosidades; el epitelio de superficie pierde la característica disposición de células epiteliales altas con núcleos basales y las criptas se encuentran alargadas, además, la lámina

propia presenta un incremento de la población celular a expensas de plasmocitos y linfocitos<sup>1</sup>.

No existen reportes publicados de la enfermedad en adultos en nuestro medio; considerando que la dieta en Bolivia es básicamente pan, harinas, féculas, avena y derivados de estos, por lo que el presente estudio muestra el comportamiento clínico y laboratorial de esta patología en un Hospital de Tercer Nivel de la ciudad de La Paz – Bolivia.

## MÉTODOS

Se estudiaron 13 pacientes, 8 mujeres y 5 varones, con edades que van de 37 a 68 años. Los 13 pacientes incluidos en el presente estudio acudieron por diarrea crónica (más de tres semanas de evolución), más de tres deposiciones al día y/o deposiciones esteatorreicas. En todos los casos se determinó serológicamente anticuerpos antigliadina, antiendomiso y antitransglutaminasa; en el Cuadro 2. se detalla el método de análisis y los valores de

Cuadro 2. Valores de referencia y método en la determinación de marcadores Serologicos<sup>5-6-7</sup>

ANTICUERPOS	MÉTODO	VALOR DE REFERENCIA
Anticuerpos antigliadina IgG	Inmunocromatografía	niños hasta 3 años: Positivo > 30.0
		mas de 3 años : Positivo > 18.0
Anticuerpos antigliadina IgA	Inmunocromatografía	Todas las edades Positivo > 3.0
Anticuerpos antiendomiso IgG	Inmunoradiométrico	Todas las edades Positivo titulos > 1:10
Anticuerpos antiendomiso IgA	Inmunoradiométrico	Todas la edades Positivo titulos > 1:5
Anticuerpos antitransglutaminasa	Inmunoradiométrico	Todas las edades Positivo > 1.0

**Fuente:** Catassi C. Gliadin antibodies. En: Peter JB y Shoenfeld Y, editores, Autoantobodies, Elsevier Science, 1996.  
Chorzelski TP, Beutner Eh, Kumar V and Zalewski TK (Eds). Serologic Diagnosis of Celiac Disease. CRC Press Boca Raton; 1990.  
Calabuig M, Torregosa R, Polo P, Tuset L. et al. Serological markers and celiac disease: a new Diagnostic approach. J Paediatric Gastroenterol Nutr; 1990,10:435-442.

referencia. A los 13 pacientes se les realizó un estudio panendoscópico con biopsias distales de duodeno. Se tomaron parámetros antropométricos según edad, peso, talla y se valoró la respuesta a la dieta sin gluten.

### RESULTADOS

De los trece pacientes tres presentaban franca esteatorrea clínica y los otros diez deposiciones incrementadas en frecuencia y volumen. Con un tiempo de evolución de 3 meses a 7 años. Pérdida ponderal en nueve pacientes (más de 3 kilos en un mes). Doce con dolor abdominal cólico difuso recidivante, asociado a distensión abdominal. En tres presencia de lenteria. El laboratorio determinó: hemoglobina, proteinograma, tiempo de protrombina,

pruebas de función hepática, anticuerpos anti gliadina, antiendomiso y antitransglutaminasa. Se tomaron biopsia de regiones distales de duodeno en los trece pacientes. Se estableció el grado de anemia leve, moderada o severa en base a la determinación de Hb: anemia leve Hb 12 – 14 g %, anemia moderada Hb 9 – 11 g %, anemia severa: Hb < 9 g%. Siete portadores de anemia leve, tres con anemia moderada y tres con anemia severa. Diez con anemia microcítica e hipocrómica y tres con macrocítica. Doce enfermos con niveles de albumina sérica < a 3.5 g%. Cuatro con transaminasas ligeramente elevadas (hasta 3 veces en relación a parámetros normales), nueve pacientes con pruebas hepáticas normales. Tiempo de protrombina normal en todos los casos. En los trece enfermos se determino anticuerpos anti gliadina, antiendomiso

Cuadro 3. Parámetros laboratoriales mas sobresalientes en enfermos con Celiaquia, hallazgos del IGBJ-LP.

VARIABLE	X	SD	IC <sub>95%</sub>	MÍNIMO	MÁXIMO
Hb	11.21	2.18	9.9 – 12.5	8	13.8
A	3.2	0.2	3.0 – 3.3	2.8	3.7
TGO	18	9.7	12.9 - 23.9	10	45
TGP	22.34	12.3	14.9 – 29.7	11	56
TP	75.4	6.9	71.2 – 79.6	68	92

X : Promedio

SD: Desviación Standard

IC: Índice de confianza al 95%

Hb: Hemoglobina

A: Albumina

TGO: Transaminasa glutamica oxal acetica

TGP: Transaminasa glutamica oxal piruvica

TP: Tiempo de protrombina

Cuadro 4. Hallazgos clínicos y anatomopatológicos en pacientes con celiacia. IGBJ-LP.

VARIABLE	FRECUENCIA		PORCENTAJE %
Sexo	M	5	38.5
	F	8	61.5
Esteatorrea	Si	3	23.0
	No	10	77.0
Dolor abdominal	Si	12	92.0
	No	1	8.0
Lienteria	Si	3	23.0
	No	10	77.0
Lesión	Infiltrativa	11	85.0
	Hiperplásica	2	15.0

M: Masculino

F: Femenino

y antitransglutaminasa. Cinco con anticuerpos anti gliadina positivos. Nueve con anticuerpos anti endomisio positivos y en doce anticuerpos antitransglutaminasa positivos. La biopsia de duodeno mostró en once pacientes lesión infiltrativa y en dos lesión hiperplásica, en ningún caso se documentó lesión destructiva. Cuadros 3 y 4. Figura 1.

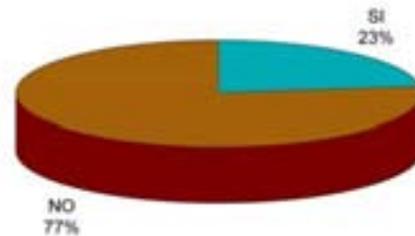
Todos los pacientes recibieron asesoramiento nutricional, a los cuales se les instauró un régimen dietético exento de gluten; el cumplimiento de la dieta fue relativo por el extendido uso de estos productos en el mercado y ausencia de productos libres de gluten comercialmente dispuestos. A todos se les realizó valoración nutricional tomando en cuenta el Índice de Masa Corporal (IMC), parámetro antropométrico según edad, peso y talla. De los 13 pacientes, 7 presentaban estado nutricional normal (3 mujeres/4 hombres) con buena tolerancia a la nueva dieta instaurada en el 70%, 2 pacientes con desnutrición leve (1 mujer /1 varón), la tolerancia a la nueva dieta fue del 50%. 1 paciente con desnutrición moderada cuya tolerancia a la dieta fue óptima, 3 pacientes mujeres con sobrepeso grado I con 70 % de tolerancia a la nueva dieta. De los 13 pacientes, en 62 % el IMC se mantuvo al inicio y seis meses después del control nutricional, 38 % de los enfermos presentaron mejoría respecto al IMC.

**DISCUSIÓN**

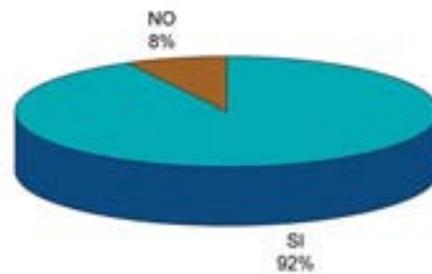
La enfermedad Celíaca es un trastorno inmunológico que se produce en individuos genéticamente susceptibles y donde un fenómeno de intolerancia digestiva al gluten de algunos cereales (trigo, cebada y centeno) genera una lesión de la mucosa del intestino delgado, produciendo una enteropatía. Los estudios epidemiológicos han permitido reconocer la alta prevalencia de la entidad en países europeos; en Latinoamérica, Argentina tiene una incidencia elevada, similar a los países de alta prevalencia, así se observó que en la ciudad de La Plata se detectó un paciente celíaco por cada 140 o 150 individuos adultos de la población general<sup>9</sup>. En Bolivia no existen reportes de la incidencia de la enfermedad, considerando que parte de la dieta básica es la ingesta de pan elaborado en base a trigo y muchas sopas de la culinaria boliviana son en base a distintos cereales que llevan gluten; nosotros hemos documentado 13 casos entre febrero de 2003 y febrero de 2007, 8 pacientes mujeres y 5 varones con un promedio de edad de 55 años. La esteatorrea no es el síntoma clínico predominante 23%, pero si la diarrea crónica 77 %, deposiciones incrementadas en volumen y en frecuencia. El dolor abdominal tipo cólico y difuso asociado a distensión

de abdomen es uno de los síntomas más frecuentes 92 %. La anemia constituye un hallazgo laboratorial importante, entre anemia leve a moderada constituyen el 90% de los casos, en solo 10% se detecta anemia severa. La hipoalbuminemia se encuentra presente en mas del 90 % de los pacientes. La detección de anticuerpos anti endomisio y antitransglutaminasa

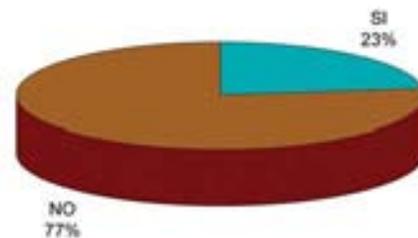
**Esteatorrea**



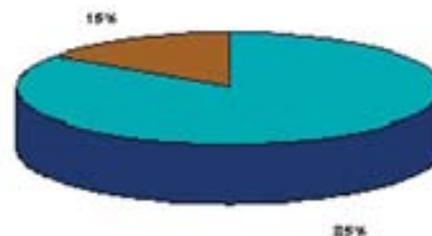
**Dolor**



**Lienteria**



**Lesión infiltrativa 85%  
Lesión hiperplásica 15%**



tiene una alta relevancia, 95 y 93 % respectivamente vs 65 % de los anticuerpos antigliadina y las biopsias de duodeno mostraron lesiones infiltrativas y lesiones hiperplásicas; en ningún caso documentamos lesión destructiva.

A todos los pacientes se les instauró un régimen dietético sin gluten; el cumplimiento estricto de esta dieta se dificultó dado el extendido uso de estos productos en la dieta boliviana y a la ausencia de productos libres de gluten comercialmente disponibles, la tolerancia a la dieta fue buena en cerca del 70% de los casos, sin embargo, un 30 % de los enfermos no toleran la dieta sin gluten; según el IMC 62 % de los pacientes

mantuvieron dicho parámetro antropométrico al inicio y seis meses después de instaurada la dieta; en 38% de la muestra estudiada el IMC demostró mejoría a parámetros normales. Los parámetros clínicos de diarrea crónica, esteatorrea, lenteria, distensión abdominal y dolor abdominal remitieron en el 100 % de los casos en los pacientes que toleraron la dieta, por lo que ésta constituye un factor importante en el curso evolutivo de la celiaquía.

**Agradecimiento:** A la Dra. María del Pilar Navia Bueno, Epidemióloga Clínica quien colaboró en el análisis técnico estadístico del presente trabajo.

## REFERENCIAS

1. Humbert Yague P, Yuste Yuste R. Nuevos conceptos sobre la enfermedad celíaca. *Gastroenterol Hepatol* 2000;23:290-299
2. Bai JC, Vasquez H, Nivelonis S, Pedreira S, Smecul E, Moreno ML, Mazure R, Nachman F, Mauriño E. Aspectos clínicos de la enfermedad celíaca. En: *Avances en la gastroenterología en las Américas*, eds. Asociación Interamericana de Gastroenterología: 66-75
3. Farrel L, Kelly C, Celiac Sprue. *The N Engl. J. Med.* 2002;346:180-188
4. Farrel RJ, Kelly CP. Esprue celíaca y Esprue refractaria. En: *Sleisenger & Fordtran, eds. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. Fisiología, diagnóstica y tratamiento. 7ª Edición. Tomo 2. Editorial Médica Panamericana, 2004:1935-1962*
5. Catassi C. Gliadin antibodies. En: *Peter JB y Shoenfeld Y, editores, Autoantibodies, Elsevier Science, 1996.*
6. Chorzeliski TP, Beutner Eh, Kumar V and Zalewski TK (Eds). *Serologic Diagnosis of Celiac Disease. CRC Press Boca Raton; 1990.*
7. Calabuig M, Torregosa R, Polo P, Tuset L. Et al. Serological markers and celiac disease: a new Diagnostic approach. *J Paediatric Gastroenterol Nutr;* 1990,10:435-442.
8. Bai JC. Nuevas fronteras en el conocimiento de la enfermedad celíaca. *Revista de gastroenterología de México* 2005;70:35-36

**ARTÍCULOS ORIGINALES**

# Asociación de los genes implicados en la codificación de proteína de unión a la penicilina 2a (pbp2a) con la expresión fenotípica de resistencia a la meticilina en cepas De staphylococcus spp.

Msc. Aneth Vasquez Michel \* Msc. Giovanni García Radai \*\* Dr. Milton Lobo Ozuna\*\*\*

**RESUMEN****OBJETIVO**

Determinar si existe asociación entre genes implicados en la codificación de PBP2a con la expresión fenotípica de resistencia a meticilina en cepas de Staphylococcus spp.

**DISEÑO**

Descriptivo Transversal

**METODOLOGIA**

Se determinó la resistencia y sensibilidad de 67 aislamientos, mediante pruebas fenotípicas (difusión en disco, concentración inhibitoria mínima CIM, producción de PBP2a y pruebas genotípicas para detectar los genes mecA y sus reguladores mecR1 y mecl por Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR).

**RESULTADOS**

De 9 cepas de S. aureus resistentes por difusión en disco solo 1 fue sensible por CIM. De 7 cepas resistentes por CIM, fueron sensibles por difusión en disco. Por el contrario las 7 cepas de Staphylococcus coagulasa negativo sensibles por difusión en disco fueron resistentes por CIM.

En cuanto a la prueba de producción de PBP2a, los resultados fueron discordantes con la prueba de difusión en disco en 20 % y con CIM en 34% .

El genotipo, reveló: 60 cepas de S. aureus 10(17%), y 7 cepas de Staphylococcus coagulasa negativo, 4 (57%) son portadoras del gen mecA. De las 10 cepas de S. aureus mecA positivo, 5 portan el gen mecR1 y 7 portan el gen mecl. De las 4 cepas de Staphylococcus coagulasa negativo mecA positivo 2 portan el gen mecR1 y 2 portan el gen mecl.

**CONCLUSION**

No existe asociación entre fenotipo y genotipo en cepas de Staphylococcus spp. resistentes a meticilina. ya que la resistencia obedece a múltiples factores que las pruebas fenotípicas clásicas no engloban.

**PALABRAS CLAVE:**

Rev. Cuadernos 2008, Vol. 53 No.1(Pags.31 - 37) Staphylococcus meticilina resistentes (MRS), Staphylococcus aureus, Staphylococcus coagulasa negativo, Proteínas de unión a la Penicilina 2a (PBP2a), genotipo, fenotipo, meticilina.

**ABSTRACT****OBJECTIVE**

Determining the association between genes involved in the codification of Penicillin Binding Proteins 2A (PBP2A) with the phenotypic expression of methicillin resistance in Staphylococcus spp. strains

**DESIGN**

Descriptive cross sectional

\* Instituto Nacional de Laboratorios de Salud (I.N.L.A.S.A), Laboratorio Nacional de Referencia en Bacteriología Clínica, Unidad de Genética Bacteriana Instituto de Genética Fac. De Medicina. Correo Electrónico: anethvasquez@gmail.com

\*\* Instituto Nacional de Laboratorios de Salud

\*\*\* Hospital Arco Iris

## METHODOLOGY

The sensitivity of 67 isolates was determined by means of a phenotypic test (disk diffusion, minimum inhibitory concentration CIM, production of PBP2a) and genotype tests to detect the *mecA* gene and its regulatory *mecR1* and *mecl* by Polymerase Chain Reaction (PCR).

## RESULTS

From 9 *S. aureus* resistant strains by disk diffusion 1 was sensitive by CIM, 7 CIM resistant strains were sensitive by disk diffusion. The 7 coagulase negative (CNS) sensitive strains by disk diffusion were resistant by CIM. By production of PBP2a, the results were discordant with the disk diffusion test in 20% and 34% with CIM.

The genotype, reveals that, from 60 *S. aureus* strains 10 (17%), and 7 *S. coagulase negative* strains 4 (57%) carry the *mecA* gene. From 10 *S. aureus mecA* positive strains, 5 carry the *mecR1* gene and 7 carry the *mecl* gene. Of the 4 strains of *S. coagulase negative mecA* positive 2 carry the *mecR1* and 2 carry the *mecl* gene.

## CONCLUSION

There is no association between genotype and phenotype in *Staphylococcus* spp. methicillin resistant strains, since, the resistance is due to many factors that the classical phenotypic test does not include.

## KEYWORDS

Rev. Cuadernos 2008, Vol. 53 No.1(Pags.31 - 37) *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci, methicillin resistant *Staphylococcus* (MRS), Penicillin binding Protein 2a (PBP2a), genotype, phenotype, methicillin.

## INTRODUCCIÓN

Las cepas de *Staphylococcus* meticilina - resistentes (MRSA) fueron identificadas en 1961<sup>1</sup> cuando se introdujeron las primeras Isoxazolilpenicilinas (meticilinas) en la práctica clínica. Esta resistencia fue denominada "intrínseca" ya que no se debía a la destrucción del antibiótico por la  $\beta$ -lactamasa.

Datos epidemiológicos muestran que MRSA es una de las principales causas de infecciones nosocomiales mundial y ocurre en más del 40 % de todas las infecciones por *Staphylococcus* <sup>2,3</sup>

En Bolivia, los registros epidemiológicos del programa de Vigilancia Epidemiológica de Resistencia a los Antimicrobianos (VERA) revelan que el año 1999 MRSA intrahospitalario tuvo una frecuencia del 3%. El año 2004 la frecuencia reportada fue del 38% <sup>(3)</sup>. Este incremento podría obedecer a fallas de diagnóstico en MRSA en años previos, que fue mejorando con el tiempo; otra probable razón puede ser la diseminación de estas cepas.

Las formas prevalentes de resistencia a meticilina están caracterizadas por una proteína de unión a la penicilina (PBP) ligeramente diferente, denominada PBP2a (o PBP2') que es inducible y está codificada por el gen *mecA*, que es parte de un cassette cromosómico: *mec* (SCC*mec*) del cual existen 4 tipos estructuralmente diferentes encontrados en cepas resistentes pero no en cepas sensibles<sup>1,2,4</sup>. Sin embargo la sola presencia del gen *mecA* no es suficiente para la expresión óptima de resistencia a meticilina, siendo crucial la presencia de los genes *mecR1* y *mecl*, que codifican proteínas reguladoras tanto de expresión como de supresión de este gen.

Por otro lado existen cepas que expresan fenotípicamente distintos tipos de resistencia a meticilina, entre las que podemos citar, cepas con resistencia homogénea,

heterogénea, pre-meticilina resistencia, resistencia tipo eagle, resistencia borderline (BORSA)<sup>1</sup>

Como es posible evidenciar, los datos referentes a MRSA en Bolivia, llaman la atención en gran manera, mostrando un aparente incremento del 3% al 38% en pocos años. Si esto es real, *Staphylococcus* spp. merece suma atención, primero, para verificar este incremento, y segundo, para establecer su comportamiento epidemiológico.

Es así, que este trabajo pretende analizar si existe asociación entre genes implicados en la codificación de PBP2a con la expresión fenotípica de resistencia a meticilina en cepas de *Staphylococcus* spp. circulantes en nuestro medio, y así poder establecer la relación entre los diferentes métodos utilizados actualmente y su confiabilidad al momento de reportar los resultados.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Muestras

Las muestras para este estudio fueron enviadas a partir del segundo semestre del año 2004, desde los Hospitales Obrero, Hospital de Clínicas, Hospital Copacabana y Hospital Arco Iris, de la ciudad de La Paz, así como del Hospital Holandés de la ciudad de El Alto. El procesamiento de las muestras se llevó a cabo en las unidades de Antimicrobianos y Genética Bacteriana del Laboratorio Nacional de Referencia en Bacteriología Clínica, del Instituto Nacional de Laboratorios en Salud (INLASA), en la ciudad de La Paz.

### Cepas bacterianas

Se recibieron 70 aislamientos, de los cuales tres fueron descartados debido a contaminación, por tanto, ingresaron al estudio 67 aislamientos, de los cuales, de acuerdo a criterios estándares de laboratorio, 60 corresponden a *S. aureus* y 7 a *S. coagulase* negativo.

Todas las pruebas fueron realizadas el mismo día, en paralelo, a partir de cultivos puros. Como controles se utilizaron, 3 cepas de referencia: *S. aureus* ATCC 43300, *S. aureus* ATCC N315 (pre-meticilina resistente) y *S. aureus* ATCC h4 (eagle type), todas *mecA* positivas, una cepa *S. aureus* sensible a meticilina (MSSA) *mecA* negativa ATCC 29213 y una cepa de *S. coagulans* negativo ATCC 12228, las mismas que fueron utilizadas para estandarizar las condiciones tanto de PCR como de las otras pruebas.

**Procesamiento de las muestras**

Pruebas de identificación de especie. Se utilizaron los métodos de catalasa y coagulasa libre en tubo.

Pruebas fenotípicas de determinación de resistencia.

\* Prueba de difusión en disco en agar (Bauer-Kirby).- Se utilizaron discos de 1 µg de meticilina (Difco Laboratories, Detroit, MT, USA) colocados en agar Muller Hinton (bioBRAS), con adición de 2% de NaCl.

\* Prueba de confirmación o test de screening.-Las cepas resistentes (y si hubieran dudosas), fueron inoculadas en placas de agar Muller Hinton, suplementadas con 4% de NaCl y 6µgde meticilina por ml.

\* Prueba de aglutinación de PBP2a (Slidex MRSA Kit).- Esta prueba (bioMerieux Vitek, Hazelwood, Mo) es de aglutinación combinada, basada en componentes de látex y hemaglutinación, que detectan coagulasa unida, proteína A y antígenos específicos de pared celular de *Staphylococcus*.

\* Concentración inhibitoria mínima (CIM).- La CIM de la meticilina (Sigma, St Louis, MO, USA) fue determinada por el método de microdilución en caldo, con 2 % de NaCl, luego de 24 horas de incubación a 35 °C, usando 105 UFC/ml.

Todos los procedimientos de determinación de sensibilidad y resistencia, así como valores de referencia se basaron en parámetros establecidos por el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)<sup>5,6</sup>.

**Preparación del ADN cromosómico**

**Se utilizaron dos métodos: extracción por ebullición y extracción con cloroformo**

**Condiciones de PCR**

El ADN extraído fue utilizado para la amplificación de los segmentos de interés, por PCR, en un volumen final de 20 µl, consistente en buffer de PCR 1X (1,5mM de MgCl<sub>2</sub>); 0,25mM de cada desoxinucleotido trifosfato, 0,8 µM de cada oligonucleotido (tabla 1, Figura 1), 1 UI de Taq DNA polimerasa (Promega corporation, Madison, WI, USA).

La amplificación fue realizada en un termociclador (Px2

Thermo electrocorporation), utilizando el siguiente programa: desnaturalización inicial a 94°C 4 minutos, 30 ciclos de: desnaturalización a 95°C por 1 minuto, hibridación a 58°C para *mecA*, y 55°C para los genes reguladores por 1 minuto, extensión a 72 °C por 2 minutos y una extensión final a 72 °C por 4 minutos. Una muestra de 20 µl de cada reacción fue analizada por electroforesis en gel de agarosa (SIGMA EC No. 232-731-8) al 1,5 % con bromuro de etidio, como marcador de peso molecular fue utilizado DNA Ladder 100pb (invitrogen) .

Oligonucleótido	Secuencia	Posición del nucleótido	Tamaño del Amplicon (bp)
<i>mecA</i>			
p1	5'-GGTCCCATTAACTCTGGAAG-3'	911 - 929	535
p2	5'-GCCAACCTTTACCACGAT-3'	1427 - 1445	
p3	5'-AGTTCGTCAGTACCGGATG-3'	1956 - 1935	
<i>mecI</i>			
SA9	5'-AATGGCGAAAAGCACAACA-3'	1923 - 1942	481
SA10	5'-GACTTGATGTTTCCCTCGTT-3'	2403-2383	
<i>mecR1</i>			
SA14	5'-GTGTTTCATTAGATATGACC-3'	666 - 646	310 (MS)
SA13	5'-GTCTCCACGTTAATTCATT-3'	357 - 376	1598 (PB)
SA17	5'-CCCTCAGAAAATTTGTTGTC-3'	1954-1935	

tabla 1.Oligonucleótidos para PCR utilizados para detectar los genes *mecA*, *mecI* y *mecR1*. PB: dominio de unión a la penicilina; MS: región transmembrana de *mecR1*

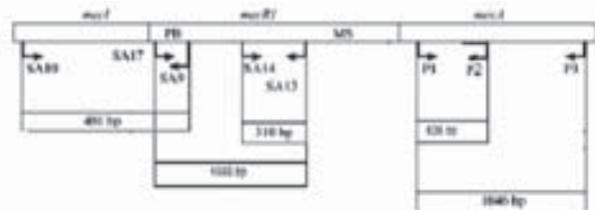


Figura 1. Representación esquemática de la organización genómica de la región *mec*. Las flechas indican la dirección de los oligonucleótidos usados. Los tamaños de los productos de PCR están incluidos. PB: dominio de unión a la penicilina; MS: región transmembrana de *mecR1*

**RESULTADOS**

Las cepas recibidas por el INLASA, procedentes de los cinco centros de salud con el reporte diagnóstico de *S. aureus* y *S. coagulans* negativos, fueron confirmadas utilizando los procedimientos estándares de detección de *Staphylococcus*. De 67 cepas estudiadas, 60 efectivamente, corresponden a *S. Aureus* y 7 corresponden a *S. coagulans* negativos, resultando la concordancia del 90%.

**Fenotipos de resistencia a meticilina**

Aplicando el método de difusión en disco, en un total

de 60 *S.aureus* se obtuvieron 9 cepas resistentes y las 7 cepas coagulasa negativas, fueron sensibles.

Del total de cepas, por CIM, se encontraron 7 cepas *S.aureus* resistentes y las 7 *S. coagulasa* negativo fueron sensibles.

En la figura 2, es posible apreciar los resultados tanto por difusión en disco confrontados con los de concentración inhibitoria mínima. De las 9 cepas *S. aureus* resistentes por difusión en disco detalladas anteriormente, 1 tiene un resultado discordante por CIM, es decir, fue sensible. Por otro lado las 7 cepas *S. coagulasa* negativo que fueron sensibles por difusión en disco dieron valores de resistencia por CIM.

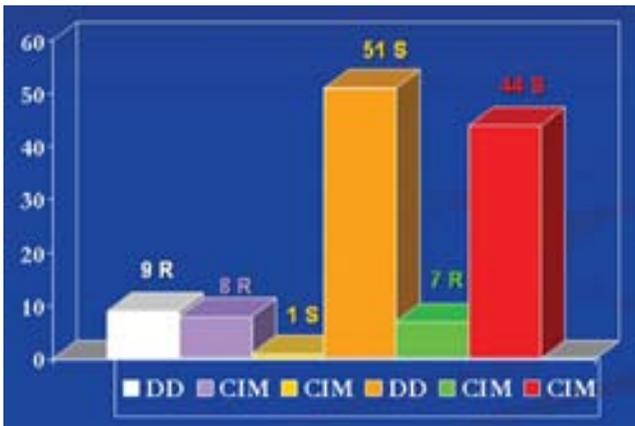


Figura 2. Comparación de resultados entre los métodos de difusión en disco y concentración inhibitoria mínima en el total de las cepas

Comparando un tercer método de determinación de sensibilidad y resistencia: el kit Slidex MRSA, basado en la detección de la proteína PBP2a por aglutinación. En el total de las cepas, observamos resultados discordantes con la prueba de difusión en disco en un 20% (14/67) y con la prueba CIM en un 34% (23/67) (figura 3).



Figura 3. Comparación de los resultados de Sensibilidad y Resistencia de cepas de *Staphylococcus* entre tres métodos: Difusión en Disco, kit Slidex MRSA y Concentración Inhibitoria Mínima (CIM)

Determinación de los genes relacionados con resistencia a la meticilina

De las 60 cepas de *S. aureus*, 10 (17%) fueron portadoras del gen *mecA*, detectados con al menos un par de oligonucleótidos, de los dos utilizados. De las 10 cepas *mecA* positivas, 3 (30%) no tuvieron alteraciones en su secuencia, puesto que la combinación p1-p2i dio un producto amplificado de 535 pares de bases (Figura 4), y con la combinación p1-p3 dio el producto de 1046pb (Figura 5).

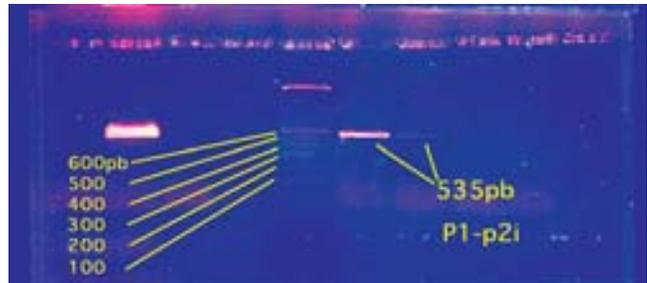


Figura 4. Amplificación de un segmento de *mecA* mediante el uso de par p1-p2i. Un marcador de Número de bases (Ladder 100bp) fue utilizado. Fuente: INLASA-LNRBC

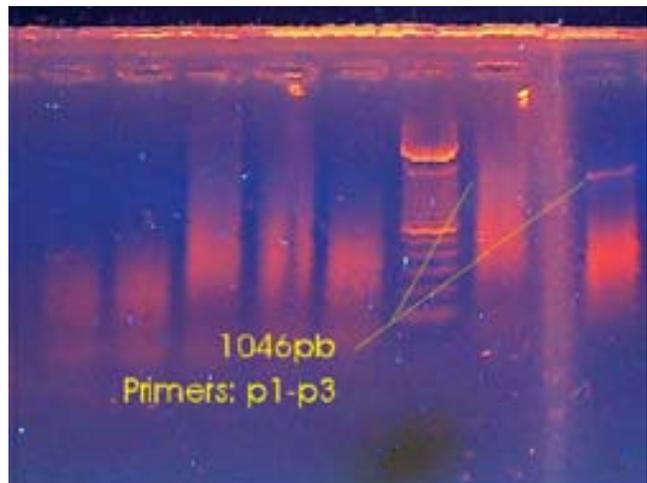


Figura 5. Amplificación de un segmento de *mecA*, mediante el uso del par de oligonucleótidos p1-p3. También fue incluido un marcador de Número de pares de bases. Fuente: INLASA - LNRBC.

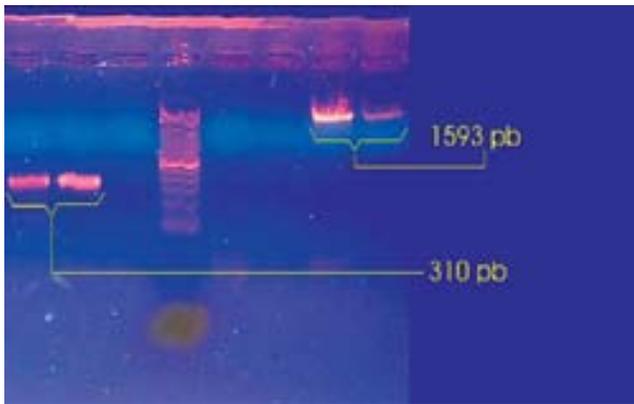
De las 10 cepas *mecA* positivas, 5 (50%) presentaron alteraciones en su secuencia al dar producto con los pares p1-p2i, pero no con el par p1-p3. Dos cepas (20%) presentaron alteración en su secuencia por ocurrir lo inverso (p1-p3 negativo). Así, en total, 7 cepas (70%) son portadoras del gen *mecA* alterado en su secuencia.

De 7 cepas de *Staphylococcus* coagulasa negativos, 4 (57%) tenían en su cromosoma el gen *mecA*. De estas,

sólo una (14%) portaba el gen intacto, mientras que tres (43%) presentaron alteraciones en su secuencia, en este caso no dieron producto de amplificación con el par p1-p3.

Para la detección de los genes reguladores *mecI* y *mecR1*, fueron usados cinco oligonucleótidos, combinados en tres pares (Figura 1).

La fracción que codifica la región Transmembrana (MS) de *mecR1* fue detectada por el par SA14-SA13. La fracción de Unión a la Penicilina (PB), fue detectada por el par SA17-SA13 (Figura 6).



**Figura 6. Productos de la amplificación de las dos regiones del gen *mecR1*: 310 pb para la región MS y 1593 pb para la región PB.**

De las 10 cepas *mecA* positivas de *S. aureus*, 5 son portadoras del gen *mecR1*, de estas, 3 poseen el gen intacto y 2 tienen el gen alterado, ya que no dieron producto de amplificación sobre la región de unión a penicilina, pero sí sobre la región transmembrana.

Realizando un análisis de concordancia entre los genes identificados, con cada uno de los métodos fenotípicos en ambas especies, obtuvimos los siguientes porcentajes: de 14 cepas *mecA* positivo, es decir que, serían resistentes basándonos en el genotipo, solo el 36 % fueron resistentes por difusión en disco y 64% fueron sensibles, 50% resistentes por CIM y 50% sensibles; finalmente un resultado similar al primero, encontramos por el kit slidex MRSA 36% fueron resistentes y 64% sensibles.

Por otro lado existe un porcentaje de cepas 43%, que siendo *mecA* positivo, fueron sensibles por los tres métodos fenotípicos.

## DISCUSIONES

El principio de un buen resultado es una buena práctica. Así, no sólo es importante determinar la resistencia o sensibilidad de una cepa, en este caso, *Staphylococcus*, sino, previamente, haberla

identificado correctamente. De ahí la necesidad de realizar la confirmación de los resultados obtenidos por los centros de salud participantes. Estas apreciaciones toman cuerpo, al observar los resultados en los cuales podemos verificar una concordancia sólo del 90 %, ya que de las 63 cepas reportadas como *S. aureus*, 5 corresponden a *S.coagulasa* negativo, y de las 4 reportadas como *S.coagulasa* positivo, en realidad sólo 2 lo son. Tomando en cuenta sólo los *S.coagulasa* positivo la discordancia es del 50%.

Este tipo de errores afectaría dramáticamente en el reporte de sensibilidad y resistencia, ya que los puntos de corte, son diferentes para ambos grupos. Esto repercutiría epidemiológicamente, dando lugar a información errada. El efecto de este error sobre el paciente, también es relevante, porque el médico tomará una decisión acertada, por su criterio profesional, pero errada, por causa del reporte laboratorial.

Fenotipos de resistencia a meticilina

Aunque el método de difusión en disco es ampliamente utilizado en los laboratorios, para el género *Staphylococcus*, es el menos confiable para la determinación de resistencia a la meticilina<sup>1,7,8</sup>, ya que tiene baja capacidad de detección de cepas resistentes comparado con otros métodos, esto debido a las diferentes formas de expresión de resistencia de este género<sup>1</sup>.

Los esfuerzos para incrementar la sensibilidad de esta prueba con adición de NaCl al agar, o la incubación por 48 horas reduce la especificidad, particularmente para *S. Aureus*, de todos modos, incubaciones más largas pueden mejorar la sensibilidad para la detección de cepas heterogéneas de *S. coagulasa* negativos, sin afectar apreciablemente la especificidad.<sup>1</sup>

Entonces, de acuerdo a las normas de la NCCLS<sup>5,6</sup>, la lectura debe realizarse a las 48 horas, y esta podría ser la explicación del hallazgo de una cepa de *S. aureus* sensible por CIM entre las 9 resistentes por difusión en disco debido a la disminución de la sensibilidad.

Pero algo más significativo todavía, es la detección de 7 cepas de *S. coagulasa* negativos resistentes por CIM, que fueron sensibles por difusión en disco, debido a la baja especificidad de esta última. Este hallazgo coincide con los resultados de otros estudios, en los cuales afirman que los métodos convencionales a menudo tienen dificultades para detectar cepas resistentes a meticilina<sup>1,7</sup>

El método del kit Slidex MRSA, aplicado para la detección de la proteína PBP2a no está validado por la NCCLS<sup>5,6</sup>. Sin embargo, existen reportes del uso del mismo, que muestran resultados óptimos<sup>8,9</sup>. No obstante en nuestra práctica, los resultados de este, fueron los más discordantes entre los tres métodos.

El problema en este método radica en la característica de *Staphylococcus* de presentar cepas heterogéneas respecto a la resistencia a la meticilina<sup>1</sup>.

Algunas cepas meticilina resistentes, no expresarán la proteína PBP2a sin previa estimulación (cepas eagle type)<sup>10,11</sup>, y serán reportados como falsos negativos. Otras, que presentan resistencia a la meticilina por hiperproducción de  $\beta$ -lactamasas, no relacionadas con la producción de PBP2a, serán reportadas también como falsos negativos.<sup>1,2</sup>

La existencia de nueve casos resistentes por este kit, pero sensibles por difusión en disco y CIM, indicarían la presencia de la proteína PBP2a que no logra alcanzar una concentración suficiente para que pueda ser detectada por los otros dos métodos (reconocidos por la NCCLS). Esta apreciación está respaldada por investigaciones realizadas al respecto (1,2). Además, planteamos como hipótesis, la presencia de aglutinación por reacción cruzada con proteínas similares a PBP2a por lo menos a nivel de epitopes. Si esta hipótesis es válida, demostraría que el método Slidex MRSA no es confiable.

Genes de resistencia a la meticilina

De acuerdo a normas internacionales,<sup>5,6</sup> la detección del gen *mecA*, al margen de cualquier resultado fenotípico con antimicrobianos, debe ser reportado como "meticilina resistente". Entonces la expresión fenotípica, no es tan determinante como la genotípica, incluso, la detección de *mecA*, es considerada como la prueba "Gold Standard" para la resistencia a meticilina.

Comparando con otros estudios<sup>7,12,13</sup>, la frecuencia de cepas portadoras del gen *mecA*, es baja (21%). Sin embargo algo que llama por demás la atención son los porcentajes tanto de concordancia como de discordancia que se expresan en los resultados, un buen porcentaje de cepas *mecA* positivo fueron negativas por difusión en disco, por CIM y por el kit slidex MRSA tanto en forma aislada como tomando en cuenta a los tres métodos; hecho que clínicamente se traduciría en una futura falla en el tratamiento.

Estos resultados tampoco son reconfortantes, desde el punto de vista epidemiológico, puesto que los reportes sobre vigilancia epidemiológica en Bolivia<sup>3</sup> por métodos fenotípicos, determinan un incremento de la resistencia entre los años 1999 y 2004 (de 3% a 38%). Con los hallazgos genéticos de este estudio, y puntualizando que la presencia del gen *mecA* está en directa relación con la resistencia a meticilina, podríamos inferir que estos porcentajes quizás son aún mayores, lo cual es bastante preocupante para los sistemas de salud de nuestra población

Estudios realizados en otros países<sup>4</sup>, encuentran

la secuencia del gen *mecA* altamente conservada, alcanzando valores de hasta 89% en *S. aureus* y 94.7% en *S. coagulasa* negativos. Sin embargo, este estudio, realizado sobre cepas bolivianas, halla una tasa baja de conservación de la secuencia del gen *mecA* 30% en *S. aureus* y 25% en *S. coagulasa* negativos. Esto probablemente se debe al tamaño de muestra insuficiente para determinar la confiabilidad del resultado. De todas maneras, el hallazgo de 14 cepas portadoras de *mecA*, de las cuales sólo 3 tienen el gen intacto es llamativo y sería un buen argumento para nuevos estudios.

Si este resultado fuera significativo, indicaría que la secuencia no está lo suficientemente protegida de los diversos factores que llevan a la alteración de la secuencia. Además, la presencia de alteraciones no está dirigida a un solo punto, sino a dos (podría ser a mas lugares de la secuencia); ¿Qué tan beneficioso es para la clínica este hallazgo?.

Respecto a la presencia del gen regulador positivo *mecR1*, y del gen regulador negativo *mecI*, en las cepas de *S. aureus* y *S. coagulasa* negativo *mecA* positivas, su importancia está enfocada a la asociación con el tipo de cassette cromosómico que podrían poseer, y por otra parte, a la asociación con el fenotipo de resistencia.

Asociación del genotipo con el fenotipo de resistencia a meticilina

Lo importante de realizar una asociación entre hallazgos genotípicos y fenotípicos radica en la conclusión que podemos establecer en cuanto a qué tan confiables, sensibles y específicos son estos métodos, ya que como pudimos ver en los resultados, los métodos fenotípicos expresan variación aún entre ellos.

Por otro lado el establecer la relación de ambos es bastante útil, ya que nos permitió, reconocer y detectar cepas que expresaron distintos tipos de resistencia, lo cual es prácticamente imposible de probar utilizando solo el fenotipo o el genotipo y cuya importancia radica en el efecto que estas causan en el tratamiento, así pudimos observar en *S. aureus* 5 pre-meticilinoresistentes, es decir, cepas fenotípicamente sensibles pero portadoras del gen *mecA*, su comportamiento se debe a una fuerte represión de la transcripción del gen *mecA*, ejercida por el gen *mecI*, que codifica la proteína represora *MecI*<sup>4,13</sup>.

También se hallaron 4 cepas tipo eagle,<sup>10</sup> es decir, presentan resistencia a altas concentraciones de meticilina 64-512  $\mu\text{g/ml}$ , pero, sensibilidad a bajas concentraciones de meticilina 2-16  $\mu\text{g/ml}$ . Son cepas heterogéneas, pero con tendencia a convertirse a cepas homoresistentes.

Se obtuvo además 1 cepa tipo borderline (1) que es

otro tipo de resistencia a la meticilina, exhibido por cepas resistentes que se caracterizan por presentar concentraciones inhibitorias mínimas a la meticilina, justo por encima del punto de susceptibilidad (4 a 8 µg/ml). Las cepas borderline que contienen *mecA* son cepas resistentes a la meticilina, extremadamente heterogéneas, que producen PBP2a<sup>1,14</sup>. Estas tienen una subpoblación de células resistentes, aunque muy pequeña que puede crecer a altas concentraciones de droga.

Finalmente, luego del análisis de los resultados obtenidos, podemos concluir que no existe una asociación estrecha entre el fenotipo en cuanto a sensibilidad y resistencia, y la presencia de los genes implicados en la codificación de PBP2a. Sin embargo, como se pudo evidenciar, la resistencia a la meticilina obedece a múltiples factores que los métodos fenotípicos clásicos no pueden englobar.

La exploración genética de los *Staphylococcus* de mayor número de cepas, permitiría encontrar mayor diversidad a nivel de *SCCmec*, que aclararía, cómo, las distintas especies de *Staphylococcus* intercambian la información genética, relacionada con la multiresistencia a antibióticos, así como la presión

selectiva del ambiente y su influencia fenotípica y genotípica.

### AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Rafael Sagárnaga Castaños, por su valioso aporte a este trabajo

Al Dr. Giovanni García, por el gran aporte de conocimientos y sobre todo por su inigualable calidad humana y espiritual.

Al Dr. Milton Lobo por su aporte y colaboración incondicional

A los Drs. Keichi Hiramatsu y Teruyo Ito del departamento de Bacteriología de la universidad de Juntendo, Tokio-Japón, por su aporte con las cepas control y el apoyo logístico brindado incondicionalmente.

A los responsables de los laboratorios de Bacteriología de los Hospitales: Arco Iris (Dr. Milton Lobo), Obrero (Dr. Juan Callisaya), Hospital de Clínicas, Holandés (Dra. Claudia Portugal), Copacabana (Noemí Monzón), Luis Uría de la Oliva (Bladimir Feraudi); así como a los laboratorios MIC, La Paz y Bacter.

Al personal del Laboratorio de Referencia Nacional en Bacteriología Clínica del I.N.L.A.S.A

### REFERENCIAS

1. Chambers H.F. Methicillin resistance in Staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. Clin Microb Rev. 2001; 10: 781-91
2. Tomasz, A., Druegeon, H., de Lancastre, D. New mechanism for methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*: clinical isolates that lack the PBP2a gene and contain normal penicillin binding capacity. Antimicrob Agent Chemother. 1989; 33:1869-74.
3. Ministerio de Salud y Previsión Social, Instituto de Laboratorios en Salud. Laboratorio Nacional de Referencia Bacteriología Clínica. 2001. Vigilancia Epidemiológica de Resistencia a los Antimicrobianos (VERA) ,1999-2000. Boletín Informativo
4. Kuroda, M., Tohta, I., Uchiyama, T. Whole genome sequencing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet. 2001; 357:1225-40.
5. NCCLS. 2003. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically Approved Standard M7-A4. National Committee for Laboratory Standards
6. NCCLS. 2003. Performance standards for disc antimicrobial susceptibility tests Approved Standard M2-A6. National Committee for Laboratory Standards.
7. Mehndiratta, P.L., S. Vidhani, and M.D. Mathur. A study on *Staphylococcus aureus* strains submitted to a reference laboratory. Indian J med. 2001; 114:90-4.
8. Smole Sandra. Sensitivity and Specificity of an Improved Rapid Latex Agglutination Test for Identification of Methicillin – Sensitive and Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates. J. Clin. Microbiol. 1998; 38:1109-1112.
9. Louie. L. Evaluation of Three Rapid Methods for Detection of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. J. Clin. Microbiol 2000; 38:2170-2173.
10. Kondo, N., K. Kuwahara-Arai, H. Kuroda-Murakami, E. Tateda-Suzuki y K. Hiramatsu. Eagle-type methicillin resistance: new phenotype of high methicillin resistance under *mec* regulator gene control. Antimicrob. Agent Chemother 2001; 45:815-24.
11. Ito T., Katayama Y., Hiramatsu K. Cloning and nucleotide sequence determination of the entire *mec* DNA of pre-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* N315. Antimicrob agent Chemother. 1999; 43(6): 1449-1458.
12. Katayama, Y., Ito, T., and Hiramatsu, K. Genetic Organization of Chromosome Region Surrounding *mecA* in Clinical Staphylococcal Strains: Role of IS431 – Mediated *mecl* Deletion in Expression of Resistance in *mecA* – Carrying Low-level Methicillin – Resistant *Staphylococcus haemolyticus*. Antimicrob. agents Chemother. 2001 Vol 45.7; 1955-1963.
13. Franklin D. Lowy. *Staphylococcus aureus* infectious. New England Journal of medicine 2000; 339:520-32.
14. Berger-Bachi, B. Genetic basis of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. Cell Mol. Life Sci 1999; 56:764-70.

## ARTÍCULOS ORIGINALES

# UMSAgen, método para la extracción simultánea de RNA y DNA para diagnóstico molecular

Ricardo Amaru\*, Rosario Peñaloza\*, Hortencia Miguez\*, Gina Torres\*, Heriberto Cuevas\*.

### RESUMEN

#### INTRODUCCIÓN

El RNA y el DNA son materiales genéticos de la célula cuya extracción es útil para la medicina moderna. Actualmente existen varios métodos de extracción de RNA y DNA por separado y a costos altos. En este trabajo se describe el método UMSAgen como alternativa para la extracción simultánea de RNA total y DNA genómico para diagnósticos moleculares.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Se obtuvieron veinte muestras de médula ósea de pacientes con leucemia mieloide crónica. Los leucocitos fueron separados de los glóbulos rojos con tampón de lisis. Aproximadamente  $3 \times 10^6$  de células fueron lisadas en guanidinio y conservadas a  $-20^\circ\text{C}$  hasta el momento de la extracción del RNA y DNA. Se realizaron extracciones con 3 diferentes métodos: a) El método comercial Quiagen para el RNA total, b) el método clásico fenol-cloroformo para el DNA genómico y c) el método UMSAgen para extracción simultánea de RNA y DNA.

#### RESULTADOS

La pureza del RNA total y DNA genómico extraídos por el método UMSAgen es similar a la extraída con el Kit Quiagen para el RNA y la técnica clásica para el DNA. La evaluación realizada por electroforesis en agarosa y la amplificación del diana molecular BCR-ABL y JAK-2 V617F, por RT-PCR y PCR respectivamente, fue exitosa.

#### CONCLUSIÓN

El método UMSAgen es una alternativa fácil y económica para la extracción de RNA total y DNA genómico en diagnóstico e investigación molecular.

**PALABRAS CLAVES:** Rev. Cuadernos 2008, Vol. 53 No.1(Pags. 38 - 43). RNA, DNA, extracción, PCR, RT-PCR y electroforesis en agarosa.

### ABSTRACT

#### INTRODUCTION

The RNA and the DNA are genetic materials of the cell. The RNA/DNA extraction is necessary in modern medicine. Several RNA/DNA isolation methods exist but they are very expensive and therefore not applicable in our country. In this work, we describe the UMSAgen method as an alternative for simultaneous total RNA and genomic DNA extraction for molecular diagnosis.

#### MATERIAL AND METHODS

Twenty bone marrow samples of chronic myeloid leukemia patients were obtained. The leukocytes were separated from the erythrocytes with lyses solution;  $3 \times 10^6$  cells were lysed in guanidinio solution and conserved at  $-20^\circ\text{C}$  until the extraction procedure. The extraction of nucleotide acids was realized by 3 different methods: a) commercial method Quiagen<sup>TM</sup> for RNA extraction, b) classic method (phenol/chloroform) for DNA extraction and c) UMSAgen method for simultaneous RNA/DNA extraction. The two first methods were used as a control test for UMSAgen.

#### RESULTS

The quality and quantity of total RNA and genomic DNA obtained by the UMSAgen method were similar to that of the Quiagen<sup>TM</sup> Kit and the classic method, respectively. The ABL-BCR and JAK-2V617F amplification by RT-PCR and PCR were successful.

#### CONCLUSIONS

The UMSAgen is an easy and inexpensive alternative method for total RNA and genomic DNA extraction in diagnostic and biomolecular research.

#### KEY WORDS :

Rev. Cuadernos 2008, Vol. 53 No.1(Pags. 38 - 43). RNA, DNA, extraction, PCR, RT-PCR and electrophoresis.

\* Unidad de Biología Celular, Departamento de Ciencias Funcionales, Facultad de Medicina, UMSA, La Paz, Bolivia

Referencias: Ricardo Amaru: ricardo\_amaru@yahoo.com

## INTRODUCCIÓN

La extracción y manipulación del material genético de las células eucarióticas representado por el RNA y el DNA es rutina de la medicina moderna.

El RNA es producto de la transcripción de genes<sup>1</sup>, descubierto por Alexander Rich y David Davies en 1953<sup>2</sup>, su rol en la síntesis de proteínas fue descrito en 1939<sup>3</sup> y posteriormente el mecanismo de su síntesis fue descrito por Severo Ochoa<sup>4</sup>. El RNA total está constituido por el 80% de RNA ribosómico (28S, 18S, 5 S y 5.8S), 5% de RNAmensajero y 15% de RNA de transferencia<sup>5,6</sup>. El RNA es muy lábil, se degrada fácilmente por las RNAsas presentes en la piel y por temperaturas superiores a 4°C, lo que constituye el problema principal de la extracción del RNA, por ello se utiliza inhibidores de la RNasa, guantes para su manipulación y temperaturas inferiores a 4°C<sup>1,5</sup>. La extracción del RNA total o RNA mensajero de células y tejidos es fundamental en la síntesis de cDNA para la amplificación de RNA anormales, como en la leucemia mieloide crónica (LMC), cuyo diagnóstico requiere la demostración de la traslocación 9;22 (BCR-ABL) por el método RT-PCR<sup>7,8,9</sup>. El RNA total puede ser extraído por electroforesis en gel, ultracentrifugación por gradiente de densidad o cromatografía de intercambio iónico. Para la extracción del RNA las células se lisan en triton X-100 con el inhibidor complejo vanadil ribonucleósido, que deja intacto el núcleo y permite la extracción del RNA citoplasmático, o en guanidinio isotiocianato que además tiene actividad inhibidora de RNAsa<sup>1,5</sup>.

La doble hélice de DNA fue descrito por primera vez por Watson JD y Crick FHC<sup>10</sup>, posteriormente se describieron otros tipos de DNA<sup>11,12</sup>. El DNA para su extracción requiere ser separado de los componentes de membrana, proteínas residuales y polisacáridos. Para evitar la degradación del DNA es necesario utilizar material libre de DNAsas y manipulación cuidadosa<sup>1,5</sup>. El método clásico para la proteólisis utiliza proteinasa K y el fenol cloroformo para separación del DNA de las proteínas, lípidos e hidratos de carbono<sup>5</sup>. Las enfermedades con daños moleculares requieren DNA de buena calidad para la amplificación del DNA por PCR, como la trombocitosis esencial que presenta la mutación de JAK-2 V617F<sup>13,14</sup>.

Los métodos clásicos y los kits comerciales para la extracción del RNA y DNA son costosos y requieren de equipos sofisticados. Por ello, en el presente trabajo presentamos un método estandarizado en nuestro laboratorio, que se caracteriza por ser fácil y económico, que permite obtener simultáneamente RNA y DNA de buena calidad, útil para el diagnóstico molecular. Este método ha sido denominado UMSAgen.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Muestras

Se obtuvieron veinte muestras de médula ósea de pacientes con leucemia mieloide crónica en tubos Venoject con EDTA y procesadas inmediatamente para la separación de leucocitos de los glóbulos rojos con tampón de lisis. Aproximadamente 3 millones de células fueron lisadas en 300 µl de guanidinio y conservadas a -20 °C hasta el momento de la extracción del RNA y DNA.

### EXTRACCIÓN DE RNA TOTAL Y DNA GENÓMICO POR EL MÉTODO UMSAGEN.

#### Fundamento

El método que proponemos se basa en la separación de proteínas, RNA y DNA aprovechando las diferentes características de solubilidad en fase orgánica y acuosa.

#### Reactivos

- **Agua DEPC 0.1%**

Dietil Pirocarbonato	1 ml
Agua c.s.p	1000 ml
- **Tiocianato de guanidina 4M**

Guanidina Tiocianato	23.64 g
N-Lauril Sarcosil	250 mg
Citrato de Sodio. 2 H <sub>2</sub> O	367 mg
Beta-Mercapto Etanol 14,3 M	350 µl
Agua DEPC c.s.p.	50 ml
- **Cloroformo- alcohol Isoamílico**

Cloroformo	49 ml
Alcohol Isoamílico	1 ml
- **Acetato de sodio 3M**

Acetato de sodio	13,608 g
Agua c.s.p.	50 ml
- **Solución de lisis para glóbulos rojos 10X**

Cloruro de amonio	
Bicarbonato de potasio	
Etilen diamino tetra acético sal disódica	
- Fenol ácido

#### Procedimiento

- Trabajar a 4°C.
- Descongelar la muestra y agitar en vortex y agregar:
 

30 µl Acetato de Sodio
330 µl Fenol Acido
100 µl Cloroformo alcohol Isoamílico 49:1
- Mezclar enérgicamente en vortex y dejar 10 min a -20°C.
- Centrifugar a 13000 rpm 15 min a 4°C.
- Recuperar cuidadosamente la fase acuosa (sobrenadante) en otro tubo eppendorf.
- Agregar 500 µl de Isopropanol y mezclar

suavemente por inversión.

- **Extracción de DNA**
- Sacar el DNA precipitado con la punta de una micropipeta en un tubo eppendorf que contenga 500 µl de etanol frío al 70%.
- Centrifugar a 13000 rpm 5 min, desechar el sobrenadante y secar el sedimento a temperatura ambiente.
- Agregar 200 µl de agua destilada estéril y dejar a temperatura ambiente hasta que se disuelva el DNA y conservar a 4°C.
- **Extracción de RNA**
- Dejar a -20 °C por 60 min el tubo que contienen RNA.
- Centrifugar a 13000 rpm 15 min a 4°C y decantar el sobrenadante.
- Agregar 500 µl de Etanol frío al 70 %, mezclando suavemente por inversión.
- Centrifugar a 13000 rpm 5 min a 4 °C y decantar totalmente el sobrenadante.
  - Resuspender el sedimento con
  - 50 µl de agua DEPC fría
  - 5 µl de Acetato de Sodio
  - 100 µl de Etanol absoluto frío

Mezclar bien por inversión y dejar a -20 °C por una noche.

- Centrifugar a 13000 rpm 15 min a 4 °C y decantar totalmente el sobrenadante.
- Secar el sedimento a temperatura ambiente hasta eliminación total del sobrenadante.
- Resuspender el sedimento con 30 µl de agua DEPC y conservar el RNA extraído a -20°C.

### EXTRACCIÓN DEL RNA TOTAL POR EL MÉTODO KIT QIAGEN.

#### Fundamento

El método QIAGEN representa una nueva tecnología para extraer RNA total, que combina las propiedades selectivas de unión de una membrana de Silicagel colocada en una columna, con la velocidad y la tecnología microspin.

#### Reactivos

- Tampón de lisis de eritrocitos (Tampón EI)
- Tampón de lisis (Tampón RLT)
- Tampón RPE
- Tampón de lavado (Tampón RW1)
- Agua libre de RNasa

#### Procedimiento

La extracción del RNA total se realizó de acuerdo a las instrucciones del fabricante.

### EXTRACCIÓN DEL DNA GENÓMICO CON EL MÉTODO CLÁSICO.

#### Fundamento

Se basa en la digestión de proteínas mediante la proteínasa K y la diferencia de polaridad de los ácidos nucleicos, proteínas, lipoproteínas y polisacáridos; además de la solubilidad de los ácidos nucleicos en solución acuosa.

#### Reactivos

- SDS 10%
- TNE 1X
- Proteínasa k
- Fenol – cloroformo/alcohol isoamílico (1:1)
- Cloroformo/alcohol isoamílico (24:1)
- Acetato de sodio 3M
- Etanol Absoluto.

#### Procedimiento

La extracción del DNA genómico se realizó de acuerdo al método descrito por Maniatis T (5).

#### Análisis cuantitativo.

La concentración de RNA y DNA se determinó por espectrofotometría (Biophotometer - Eppendorf, Hamburgo - Germany) realizando lecturas a 260 nm.

#### Análisis cualitativo.

La presencia del RNA ribosómico y DNA genómico se verificó mediante la separación electroforética a 100 V por 45 minutos en gel de agarosa al 1 % con bromuro de etidio y observados en el transiluminador con luz UV. La pureza del RNA y DNA se evaluó mediante el cociente entre absorbancia a 260 y 280 nm obtenidas por espectrofotometría (Biophotometer - Eppendorf, Hamburgo - Germany).

#### Amplificación de RNA (RT-PCR)

La amplificación del RNA mensajero se realizó mediante la técnica del RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa) utilizando primers oligonucleótidos para la síntesis de cDNA y primers específicos para daño molecular BCR-ABL p210 (6). Los productos amplificados fueron separados por electroforesis en gel de agarosa al 2% con bromuro de etidio y observados en el transiluminador con luz UV.

#### Amplificación de DNA (DNA-PCR)

La amplificación del DNA se realizó mediante la técnica del PCR utilizando primers para la detección del exon 12 del gen JAK-2 (30,31). Los productos amplificados

fueron separados por electroforesis en gel de agarosa al 2% con bromuro de etidio y observados en el transiluminador con luz UV.

**RESULTADOS**

Se analizaron 20 muestras de médula ósea de pacientes con leucemia mieloide crónica. A partir de cada muestra se realizaron tres extracciones: Primero con el método UMSAgen para extraer simultáneamente RNA total y DNA genómico, segundo con el método comercial Kit Quiagen para extraer RNA total y tercero con el método clásico para la extracción de DNA genómico. Los métodos de extracción de RNA total Quiagen y del DNA por el método clásico se consideraron como metodos "Gold Standard" para el presente estudio.

La concentración de RNA total encontrada por el método UMSAgen fue de 0.11 µg/µl +/- 0.14 y la pureza 1.8 +/- 0.23; mientras que, con el método Quiagen la concentración fue de 0.075 µg/µl +/- 0.013 y la pureza fue de 1.9 +/- 0.1 (Cuadro 1)

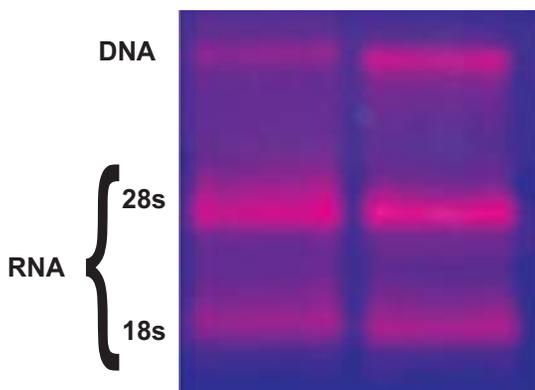
**Cuadro 1. Extracción de RNA total por el método UMSAgen y KIT QUIAGEN**

	UMSAgen	KIT QUIAGEN
No	20	20
µg/µl	0.11 ± 1.14	0.08 ± 0.01
260/280	1.8 ± 0.23	1.9 ± 0.16

La separación electroforética del RNA total se observa en la figura 1.

**Fig. 1**

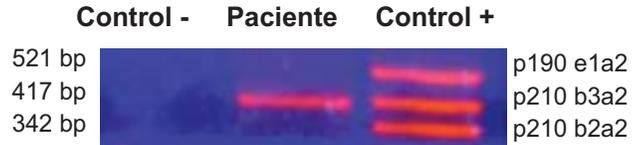
UMSAgen QUIAGEN



Fotografía de corrida electroforética de RNA total. Se observan 3 bandas de ácidos nucleicos, la primera corresponde al DNA remanente, la segunda al RNA ribosómico 28S y la tercera al RNA ribosómico 18S.

Se realizó la amplificación del gen quimérico BCR-ABL por RT-PCR, a partir de los RNA extraídos por el método UMSAgen, el daño molecular esta presente en todas las muestras analizadas. (Figura 2).

**Fig. 2**



Fotografía de corrida electroforética de la amplificación del BCR-ABL. La primera columna corresponde a control negativo; la segunda columna corresponde al paciente con Leucemia mieloide crónica BCR-ABL p210b3a2 positivo; la tercera columna es el control positivo representado por las diferentes combinaciones del gen quimérico BCR-ABL p210 realizado por un mix de RNA total de 3 pacientes. Los RNA fueron extraídos con el método UMSAgen

La concentración y la pureza de DNA genómico obtenida por el método UMSAgen y el método clásico se observan en el cuadro 2.

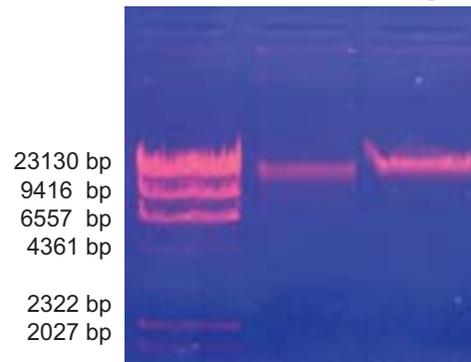
**Cuadro 2. Extracción de DNA genómico por el método UMSAgen y Clásico**

	UMSAgen	CLASICO
No	20	20
µg/µl	1.76 ± 1.7	0.29 ± 0.07
260/280	1.7 ± 0.2	1.8 ± 0.1

La separación electroforética del DNA genómico obtenido por dos métodos diferentes se observa en la figura 3.

**Fig. 3**

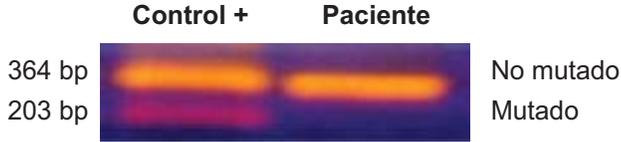
MII Clásico UMSAgen



Fotografía de corrida electroforética de DNA genómico. El DNA genómico extraído tanto con el método clásico y el método UMSAgen presentan peso molecular superior a 23.000bp.

Con los DNA extraídos por el método UMSAgen se realizó la amplificación del exón 12 del gen JAK-2 (Figura 4), gen presente en leucocitos.

Fig. 4



Fotografía de corrida electroforética para amplificación de la mutación JAK-2 V617F a partir de DNA. La primera columna corresponde a un paciente con trombocitosis esencial JAK-2 V617F positivo que presenta dos banda la superior es el alelo no mutado y el inferior el alelo mutado; la segunda columna corresponde a un paciente con Leucemia mieloide crónica BCR-ABL p210 b3a2 positivo, que presenta ambos alelos no mutado. Ambos DNA fueron extraídos por el método UMSAgen.

En el mercado internacional existen diferentes técnicas para la obtención del DNA y RNA a costos elevados. El kit UMSAgen se constituye en una técnica alternativa para la extracción del RNA y DNA simultáneamente, de manera simple, rápida y a bajo costo. Se ha realizado la comparación de precios con kits de diferentes industrias (cuadro 3)

Kit (50 test)	Aplicación	Precio Kit \$US	Precio kit Bs*
UMSAgen	Obtención DNA y RNA	141.5	1000
DNeasy mini kit®	Obtención DNA	316	5630
RNeasy mini kit®	Obtención RNA	477	
AquaPure Genomic DNA Isolation®	Obtención DNA	225	3266
AquaPure Genomic RNA Isolation®	Obtención RNA	235	

\* Precio aproximado, dependiente de cambio de moneda extranjera y costos de aduana y currier

## DISCUSIÓN

Los métodos de extracción de RNA total y del DNA genómico han sido constantemente modificados y se han diseñado diversos métodos. En los últimos años se hicieron populares los Kits patentados que simplifican la extracción de RNA y DNA con costos cada vez mayores.

Con el método de extracción UMSAgen se obtiene un RNA total de buena calidad (DO260/280 1.8 +/- 0.23) y concentración aceptable (0.11 +/- 0,14 µg/µl), estos resultados son similares con los obtenidos con el método Kit Qiagen, concentración de 0,08 +/- 0.01 µg/µl y pureza de 1.9 +/- 0.16. Además el método UMSAgen permite simultáneamente la extracción del DNA genómico de alta calidad (DO260/280 1.7 +/- 0.2) y concentración de 1.76 µg/µl, cuyos resultados son similares a los DNA extraído con el método clásico concentración 0.29 +/- 0,07 µg/µl y pureza de 1.8 +/- 0,1 µg/µl .

La electroforesis del RNA extraído con el método UMSAgen presenta poca cantidad de DNA con respecto al Kit Qiagen, debido a que con el UMSAgen se extrae simultáneamente el RNA y DNA. La intensidad de las bandas que corresponden a los RNA ribosómico 28S y 18S es similar con ambas técnicas. La electroforesis del DNA extraído con el método UMSAgen presenta banda de alto peso molecular (> 23.000 bp), similar al DNA extraído por el método clásico.

A partir del RNA extraído con el método UMSA gen, de los pacientes con leucemia mieloide crónica, se ha sintetizado cDNA seguido de amplificación del daño molecular BCR-ABL; todas muestras dieron positivo para este daño molecular. Por otra parte, a partir del DNA extraído con el método UMSAgen se ha amplificado para la mutación del gen JAK-2, como era de esperar, los resultados fueron negativos; porque la mutación JAK-2 esta presente solo en enfermedades mieloproliferativas.

En conclusión, el método de extracción simultánea de RNA total y DNA genómico por el método UMSAgen es útil para estudios moleculares, y su ventaja se encuentra en la facilidad de extracción y bajo costo.

## REFERENCIAS

1. Giorgio Corte, Paola Briata. *Biologia Molecolare. Tecniche di base*. 1994. Microart's S.p.A. Genova Italia.
2. TechTalk.2007, vol 51, número 14.
3. Caspersson T, Schultz J (1939). "Pentose nucleotides in the cytoplasm of growing tissues". *Nature* 143: 602-3
4. Ochoa S (1959). Enzymatic synthesis of ribonucleic acid. Nobel Lecture.
5. Maniatis T, Fritsch EF, Sambrook J. *Molecular cloning: A laboratory Manual*. Ed. 1982. Cold Spring Harbor. New York.
6. Szymanski M, Barciszewska M, Erdmann V, Barciszewski J. REVIEW, 5 S rRNA: structure and interactions. *Biochem. J.* (2003) 371, 641-65.
7. Van Dongen JJ, Macintyre EA, Gabert JA, Delabesse E, Rossi V, Saglio G, Gottardi E, Rambaldi A, AW, San Miguel JF, Bioni A. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease. Report of the BIOMED-1 Concerted Action. *Leukemia*. 1999; 13(12):1901-28.
8. Rambaldi, Attuati V. Amaru R, Bioni A, Barbui T. Molecular diagnosis and clinical relevance of t(9;22), t(4;11) and t(1 ;19) chromosome abnormalities in a consecutive group of 141 adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 1996 May;21(5-6):457-66.
9. Müller MC, Saglio G, Lin F, Pfeifer H, Press RD, Tubbs RR, Paschka P, Gottardi E, O'Brien SG, Ottmann OG, Stockinger H, Wiecek L, Merx K, König H, Schwindel U, Hehlmann R, Hochhaus A. An international study to standardize the detection and quantitation of BCR-ABL transcripts from stabilized peripheral blood preparations by quantitative RT-PCR. *Haematologica*. 2007 Jul;92(7):970-3.
10. Watson JD, Crick FHC. Molecular structure of nucleic acids: A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 1953;171:737.
11. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extraction DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acid Res.* 1988; 16:1215.
12. Amaru R, Miguez H, Penalzoza R, Torres G, Silvestre J, Cuevas H. DNA-UMSAgen, extracción de DNA genómico para diagnóstico molecular. Método rápido y económico. *Rev. Cuaderno* 2006, 51 (2): 11-14.
13. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, Vassiliou GS, Bench AJ, Boyd EM, Curtin N, Scott MA, Erber WN, Green AR. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*. 2005 Mar 19-25;365(9464):1054-61.
14. Mata R, Subirá D, García-Raso A, Llamas P. JAK2 as a molecular marker in myeloproliferative diseases. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2007 Jul;5(3):198-203.

## CASO CLÍNICO

# Lesiones cáusticas por ingesta de pilas alcalinas: reporte de dos casos

Dr. Luis Tamayo Meneases\* Dra. Rosa Tapia Lozano\*\* Dr. Ronald Yaniquez Zuñagua\*\*\*

### RESUMEN

Los niños pueden ingerir cualquier objeto, impulsados por su curiosidad y afán de reconocer objetos y de modo accidental en un 80% ocurren en la infancia. Por fortuna en la mayor parte de casos se expulsa sin problemas con la materia fecal, requiriendo extracción endoscópica solo en 10-20% de ellos y cirugía en < del 1%. En realidad es imposible mencionar todos los cuerpos extraños que pueden ingerir los niños. Se describe dos casos de ingesta de pilas de litio, en los que se realizó la extracción respectiva por vía endoscópica evidenciándose lesiones clínicas en hipofaringe y esófago. Realizamos una mención de la ingesta de cuerpos extraños ingeridos en general, con énfasis en una actualización sobre la ingesta de pilas alcalinas.

#### PALABRAS CLAVE

Rev. Cuadernos 2008, Vol. 53 No.1(Pags. 44 - 47). Cuerpo extraño, batería de litio, esofagitis y faringitis cáustica.  
Caustic lesions caused by ingestion of alkaline batteries: report of two cases

### ABSTRACT

Children can ingest anything driven by curiosity and eagerness to identify objects; eighty percent of accidents occur during infancy. Fortunately, in most cases, objects are eliminated without problems with faeces, requiring endoscopic extraction only in 10-20% of the cases, and surgery in less than 1%. It is virtually impossible to mention all the objects that children can eat. We describe two cases of ingestion of lithium batteries, where the respective extraction was performed by endoscopy and clinical lesions were found in the hypopharynx and oesophagus. We mention the ingestion of objects in general with emphasis on the actualization of ingestion of alkaline batteries.

#### Key Words

Rev. Cuadernos 2008, Vol. 53 No.1(Pags. 44 - 47). Objects, lithium battery, caustic oesophagitis, caustic pharyngitis.

### INTRODUCCIÓN

Los niños pueden ingerir cualquier objeto, impulsados por su curiosidad y afán de reconocer objetos y de modo accidental en un 80% ocurren en la infancia<sup>1</sup>. Por fortuna en la mayor parte de casos se expulsa sin problemas con la materia fecal, requiriendo extracción endoscópica solo en 10-20% de ellos y cirugía en < del 1%<sup>2</sup>. En realidad es imposible mencionar todos los cuerpos extraños que pueden ingerir los niños. Algunos se consideran "emergencia" por que impactan y obstruyen o pueden perforar algún segmento del aparato digestivo, como agujas, alfileres, horquillas, clips o fragmentos de vidrio u otros que son incapaces de dar vuelta por las acodaduras normales de las asas intestinales donde se pueden atorar, obstruir o perforar. Entre otros objetos que pueden ser ingeridos tenemos monedas, pilas de reloj (batería), partes de juguetes y canicas. Los síntomas abdominales que acompañan a la ingesta son dolor, sialorrea, disfagia,

náuseas, fiebre, vómitos o ausencia de evacuaciones; otros síntomas no digestivos son el estridor, tos<sup>3</sup>.

En un 20% se impactan en tercio superior del esófago, de éstas, las pilas de reloj tienen un interés especial debido a que contienen mercurio, cinc, óxido de plata, litio, hidróxido sódico o potásico, siendo ellas una urgencia per se, dado que la pila puede liberar material tóxico o muy corrosivo e incluso abrirse, ocasionando necrosis severa del aparato digestivo<sup>4</sup>.

### CASO 1

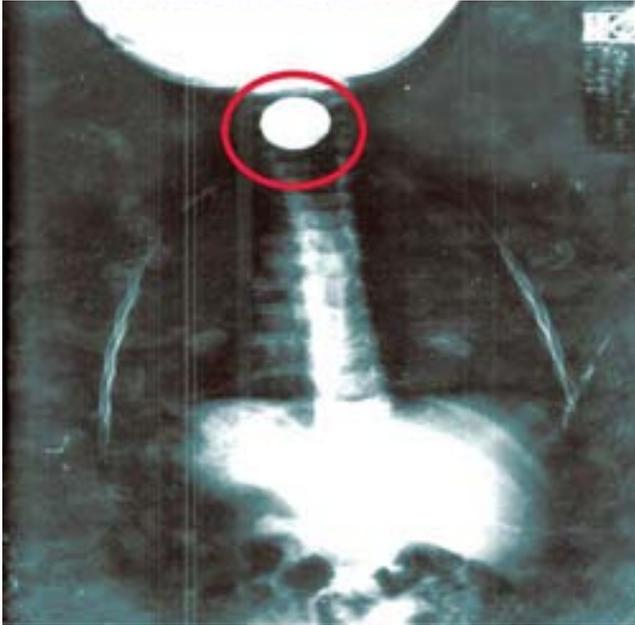
Niño de un año y dos meses de edad, residente de la ciudad de La Paz, con padres de profesión relojeros, que acude a consulta por ingesta de una pila de litio de manera accidental; ingresa en regulares condiciones generales y dolor en garganta. Se realiza una radiografía PA de tórax en la que se evidencia imagen radiodensa circular y simétrica, por encima del manubrio esternal (Ver fig. 1).

\* Jefe Cátedra de Pediatría Fac. Medicina UMSA - Pediatra Hospital del Niño La Paz Bolivia - Correo electrónico ltamayomen@yahoo.es

\*\* Dra. Rosa Tapia Lozano - Pediatra servicio de Emergencias Hospital del Niño La Paz Bolivia

\*\*\* Ronald Yaniquez Zuñagua: Médico General - Cursante Post Grado Fac. Medicina UMSA

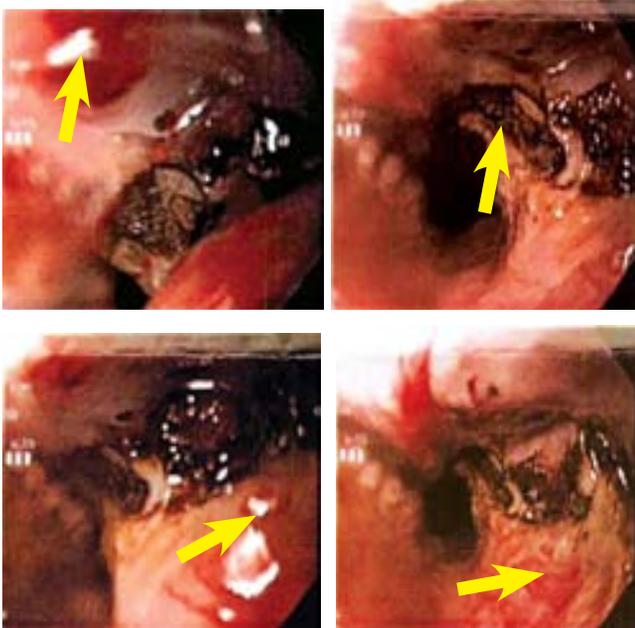
Fig. 1



Radiografía PA de tórax que muestra imagen radiodensa circular, simétrica por encima del ángulo costoesternal

Es ingresado al servicio de gastroenterología y luego en quirófano se realiza endoscopia digestiva alta bajo anestesia, que revela esofagitis cáustica con probable compromiso de esfínter esofágico superior (Ver fig. 2).

Fig. 2



Lesión cáustica de esófago que involucra esfínter esofágico superior

La extracción de la pila se realiza con pinza Maguill, evidenciándose un importante deterioro de una de uno de los lados de la pila; se retira gran cantidad de restos presentes en esófago (Ver fig. 3). Se instaura tratamiento parenteral de un esteroide y sucralfato V.O. c/6 horas, con buena respuesta; queda en ayunas para evitar mas lesión, reiniciándose dieta líquida para su salud a los dos días, con buena tolerancia, solicitando sus padres de modo intransigente alta del hospital .

Fig. 3



Pila de litio extraída, se observa el deterioro en una de sus caras

**CASO 2**

Niña de tres años que inicia su cuadro clínico dos años antes, con vómitos posteriores a la ingesta accidental de una piedra pequeña. Se solicita una Gastroduodenoscopia y se extrae el cuerpo extraño y se evidencia una úlcera y estenosis anular de esófago distal; posteriormente se realiza dilatación mecánica con el instrumento pertinente (Savary N° 8) (Ver figs 4 y 5).

Fig. 4



Fig. 4 Cuerpo extraño (piedra) retirado por endoscopia alta (dos años atrás)

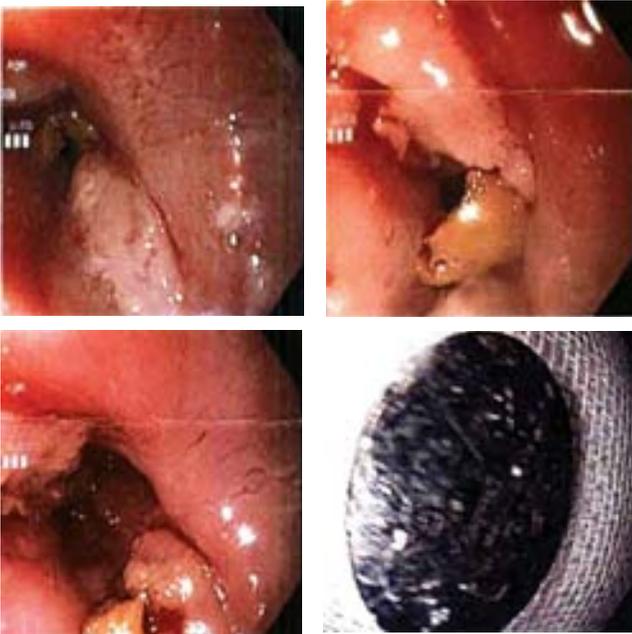
Fig. 5



Estenosis anular y ulcera de esófago distal

A los 2 meses del evento anterior, se realiza nueva endoscopia esofágica para evaluar lesión anterior y continuar dilataciones, hallándose sorpresivamente, a 20 cm del esófago una batería plana que también se extrae con canastilla de Dormia, comprobándose dos úlceras lineales anchas de aproximadamente 3 cm, por esofagitis cáustica. (Ver fig. 6) que requirió dilataciones posteriores. Presenta buena evolución y buena tolerancia oral todo tipo de alimentos.

Fig. 6



Retiro de cuerpo extraño por endoscopia alta

**DISCUSIÓN**

Cuando una pila libera su contenido puede causar intoxicación cáustica, que obliga a establecer cuanto daño se ha producido y sus complicaciones. La endoscopia es la mejor herramienta para observar la intensidad del daño, pudiendo tomarse en cuenta la siguiente clasificación del daño por cáusticos<sup>4</sup>. (Ver Tabla 1).

Cuadro 1  
Clasificación del daño por cáusticos

<b>GRADO 0</b>	Si no hay daño.
<b>GRADO I</b>	Edema o eritema
<b>GRADO IIA</b>	Erosiones superficiales no circunferenciales con exudado.
<b>GRADO IIB</b>	Ulceraciones profundas y circunferenciales con membranas.
<b>GRADO III</b>	Úlceras profundas, necróticas hasta perforación.

En el manejo se recomienda: no inducir vómitos, no pasar SNG a ciegas, ni intentar neutralizar el cáustico; dejar en ayunas con líquidos parenterales de mantenimiento<sup>5</sup>. Las baterías que ingieren los niños, son fáciles de remover, miden entre 6 hasta 23 mm de diámetro; las mayores a 15 mm, son las más complicadas; el Cuadro 2, muestra una clasificación según composición<sup>6</sup>.

Cuadro 2  
Clasificación de las baterías

- BATERIAS ALCALINAS
- BATERIAS ALCALINAS DE MANGANESO
- BATERIAS NIQUEL-METALHIDRURO
- BATERIAS NIQUEL-CADMIO
- BATERIAS LITIO-ION
- BATERIAS POLIMERO DE LITIO (LI-POLI)

FUENTE: LITOVITS T. INGESTION OF CYLINDRICAL AND BUTTON BATTERIES

Según la composición, las pilas tienen diferentes efectos clínicos:

Mercurio: Altas exposiciones, dañan el cerebro, los riñones y pueden provocar retraso mental (afectación en lenguaje y marcha), ceguera y convulsiones; posible efecto cancerígeno. Litio: Neurotóxico, nefrotóxico, depresión de miocardio, edema pulmonar, daño del Sistema Nervidos Central, pudiendo provocar coma e incluso muerte. Cadmio: Produce lesiones graves en pulmones y riñones; en dosis alta produce la muerte. Níquel; tiene efectos sobre piel. Por inhalación bronquitis crónica, lesión de senos nasales; efecto cancerígeno en pulmón.<sup>7,8</sup>

Los mecanismos de acción por el que causan daño tisular, están en estudio, pero se han propuesto tres teorías:

a) Las soluciones electrolíticas contenidas en las baterías son muy alcalinas; cuando son nuevas su pH es superior a 12 y las usadas tienen un pH de 8. Al ponerse en contacto con las mucosas pueden producirse fugas en el sitio de sellado y dar salida al hidróxido de sodio o de potasio causando quemaduras químicas, incluso necrosis, dependiendo de la concentración del álcali y del tiempo de contacto, pudiendo abarcar todas las capas del segmento anatómico y en casos extremos causar perforación<sup>9,10</sup>.

b) Por otro lado, las baterías de litio **no son alcalinas** y producen lesiones similares. Esto ha llevado a otra teoría: la de las *quemaduras electroquímicas*. Las baterías al ponerse en contacto con los fluidos del aparato digestivo, producen una corriente externa entre el cátodo y el ánodo, la que libera iones de hidrógeno y oxhidrilo. Este último se combina con el sodio disuelto para formar hidróxido de sodio (NaOH, soda cáustica) mismo que se acumula en el ánodo de la batería y a partir de ahí inicia la necrosis tisular por licuefacción y desnaturalización de las proteínas<sup>9,10</sup>.

c) El tercer mecanismo propuesto es el de la *necrosis por presión*, parecido al causado por otros cuerpos extraños como las monedas, que pueden actuar por decúbito. Esto experimentalmente no se ha podido probar<sup>9,10</sup>.

El manejo<sup>10</sup>, se presenta en el Cuadro 3. Al margen de ello, se deben considerar complicaciones inherentes a la perforación y daños de vecindad (lesión mediastínica, cardíaca y otras), lo que obliga a coberturas antibióticas y cirugías más complejas.

**Tabla 3**  
Manejo según grado de lesión

<b>GRADO 0</b>	- Régimen líquido - Alta si tolera bien la alimentación - Control en tres semanas.
<b>GRADO I</b>	- Observación 24-48 h, - Régimen líquido, omeprazol 20 mg por 6 a 8 semanas - Control radiológico en 3 a 6 semanas.

<b>GRADO II</b>	- Desde SNG a gastrostomía. - Uso de antibióticos (ampicilina o cefalosporina de 3ª generación por 14 días). - Omeprazol 6-8 semanas. - Corticoides según el caso. - Radiología en 3-6 semanas. - Endoscopia de control que podría ser dilatadora.
<b>GRADO III</b>	- Gastrostomía. - Exploración quirúrgica.

En los casos que publicamos, luego de su extracción, debió considerarse el posible deterioro de la cubierta con liberación del contenido, y la lesión por el mecanismo propuesto anteriormente similar a la ingesta de soda cáustica, considerando que fuera de la lesión local, son neurotóxicas, nefrotóxicas, causan estupor, coma, e incluso la muerte. En el caso 2, llama la atención la reiteración de la ingesta de cuerpos extraños, lo que amerita su evolución psicológica. Finalmente, existen algunas "recomendaciones" que los padres (o responsables) debieran conocer referidas a protección y educación, como ser: nunca dejar solo al niño, no confiar en que el niño es incapaz de, saber a ciencia cierta, que los niños entienden las cosas que se les explica. Ante el hecho consumado, hay controversia respecto al intento de retirar el cuerpo extraño introduciendo el dedo, pues a veces se logra extraerlo y otras producir obstrucción de la vía aérea o lesión de estructuras orofaríngeas; el mismo enfoque tiene el poner al niño cabeza abajo y sacudirlo. Lo más acertado es acudir a un centro médico<sup>3</sup>.

REFERENCIAS

- Barriga N, Sandoval O. Intoxicaciones en Pediatría. En: Mazzi E, Aranda E, Golsberger R, Tamayo L, eds. Normas de Diagnóstico y Tratamiento en Pediatría, 3ra ed. La Paz: Elite Impresiones. 2003.p.156-68.
- Pelaez D. Aproximación a las urgencias quirúrgicas en Pediatría de Atención Primaria en servicio de cirugía pediátrica. BOL PEDIATR. 2006; 46: 351-57.
- Espinosa L. Urgencias gastroenterológicas en pediatría, Gastr Latinoam 2004; 15: 142-44.
- Fiorentino J. Ingestión de cuerpos extraños. Zona pediátrica 2007.
- Sandoval O. Intoxicaciones en Pediatría. En: Aranda E, Diaz M, Tamayl L, Sandoval O, Mazzi E, Bartos A, Peñaranda R, Quiroga C, eds. Texto Cátedra de Pediatría, 3ra ed. Facultad de Medicina, Universidad mayor de San Andrés. La Paz: Elite Impresiones.p. 346-53.
- Ospino J. Cuerpos extraños en el tracto aerodigestivo infantil. 2006 33: 36-47.
- Garate N, Cendoya C, Zegers C. Exposiciones a sustancias tóxicas en el Servicio de Urgencia Infantil del Hospital Félix Bilnes, Ver Chil Pediatr 2002 73: 257-62.
- www.mporta@caminos.recol.es
- www.drscope.com/privados/pac/pediatria/pal3/ref.html
- http://es.wikipedia.org/w/index.php

## CASO CLÍNICO

## Páncreas anular: a propósito de un caso

Dr. Jorge Galindo Gómez\*, Dr. Luis Tamayo Meneses, \*\*, Dr. Omar Moreno Lagos\*\*\*

## RESUMEN

El Páncreas Anular es una de las malformaciones congénitas extrínsecas más frecuentes de durante el desarrollo del intestino cefálico, que causa una obstrucción parcial o completa en la segunda porción del duodeno. Presentamos el caso de una lactante de cuatro semanas de edad, transferida de la ciudad de Oruro al Hospital del Niño de la ciudad de La Paz, por emesis incoercible y bajo peso; estudios radiológicos sugieren cuadro duodenal obstructivo, evidenciándose el mismo en el acto quirúrgico, originado por páncreas anular.

## PALABRAS CLAVE

Rev. Cuadernos 2008, Vol. 53 No.1(Pags. 48- 51). Emésis incoercible, obstrucción duodenal, malformación congénita, páncreas Anular.

## ABSTRACT

The annular pancreas is one of the most frequent congenital malformations that occur during the development of the intestine causing a partial or complete obstruction of the second portion of the duodenum. We present the case of a four weeks old baby girl who was transferred from the city of Oruro to the Hospital del Niño (Children's Hospital) in La Paz due to uncontrollable vomiting and low weight. The abdominal x-ray suggested duodenal obstruction that was evident on surgery, caused by annular pancreas.

**Key Words** Rev. Cuadernos 2008, Vol. 53 No.1(Pags. 48- 51)..Incontrollable vomiting, duodenal obstruction, congenital malformation,

## INTRODUCCIÓN

El Páncreas Anular inicialmente descrito por Tiedmann en 1818 es una anomalía congénita rara<sup>1,2</sup>, con una incidencia de 1 por cada 12000 a 15000 recién nacidos vivos y uno de cada 70 niños con síndrome de Down.<sup>1,2,3,4</sup>

El páncreas anular se asocia a otras malformaciones congénitas del tubo digestivo en más de 70% de los casos, incluyendo atresia o estenosis duodenal, mal rotación intestinal, atresia esofágica y anomalías cardiovasculares. También se ha descrito asociado a alteraciones cromosómicas como el Síndrome de Jacobsen (delección terminal del 11q), pero más frecuentemente coligado al Síndrome de Down<sup>3,5,6</sup>.

Embriológicamente el páncreas se desarrolla durante la quinta semana de gestación de dos brotes embriológicos, uno ventral y otro dorsal que emergen como proliferaciones del epitelio endodérmico de la porción distal del intestino cefálico. El brote ventral pasará a formar la parte inferior de la cabeza del páncreas y el proceso unciforme cuando el duodeno gira en sentido horario sobre su eje longitudinal haciendo que el brote ventral se desplace hacia el dorso y se

fusiona con el brote dorsal del que se desarrollará el resto de la glándula<sup>7</sup>.

Desde la perspectiva **anatómica y embriológica**, el páncreas es un órgano retroperitoneal de color rosado claro en los niños, se origina como evaginaciones pares del Intestino primitivo anterior, donde las 2 yemas pancreáticas ventral y dorsal se fusionan para formar una glándula alrededor de la séptima semana de gestación, aunque algunos autores **sugieren que la fusión completa de los dos conductos**, para originar el conducto pancreático principal **se retrasa hasta el periodo perinatal**. Sus componentes endocrinos, (islotes de Langerhans) empiezan a diferenciarse antes que se formen las yemas pancreáticas en la pared del intestino primitivo anterior a partir de los cuales nace el páncreas. El páncreas anular es una malformación que se caracteriza porque la cabeza del páncreas forma un anillo completo o incompleto a nivel de la segunda porción del duodeno, causando la obstrucción del mismo; esta anomalía se **originaría** por dos mecanismos<sup>7</sup>: por una hipertrofia del brote ventral y dorsal que sobrepasaría los límites del duodeno por delante y por detrás, hipertrofia que

\*Cirujano Pediatra y Docente Asistencial - Hospital Del Niño La Paz Bolivia – Correo electrónico: jgalindog1@hotmail.com

\*\*Jefe Cátedra de Pediatría Facultad de Medicina Universidad Mayor de San Andrés (UMSA) - Pediatra Hospital del Niño La Paz Bolivia.

\*\*\*Médico Cirujano - Cursante Post Grado UMSA.

fusiona ambas partes y crea un anillo pancreático o bien por una fijación del brote pancreático ventral en el duodeno antes de su rotación, quedando fijado al borde lateral del duodeno, para luego crecer por delante y por detrás y fusionarse posteriormente con el brote pancreático dorsal.

**CASO CLINICO**

Niña de cuatro semanas de edad, procedente de la ciudad de Oruro con antecedentes de vómitos desde el nacimiento, inadecuada ganancia de peso y singulto; en su ciudad de origen fue tratada por sepsis, y por empeoramiento de su cuadro, es transferida al Hospital del Niño de la Ciudad de La Paz., donde se constata su cuadro emético, mal estado general y desnutrición; presenta marcada distensión abdominal y timpanismo, llanto excesivo de aparente dolor, asas intestinales que se visualizan a través de la piel, con hiperperistalsis que sugiere clínicamente cuadro obstructivo. (Ver Figura 1 y 2).

Fig. 1



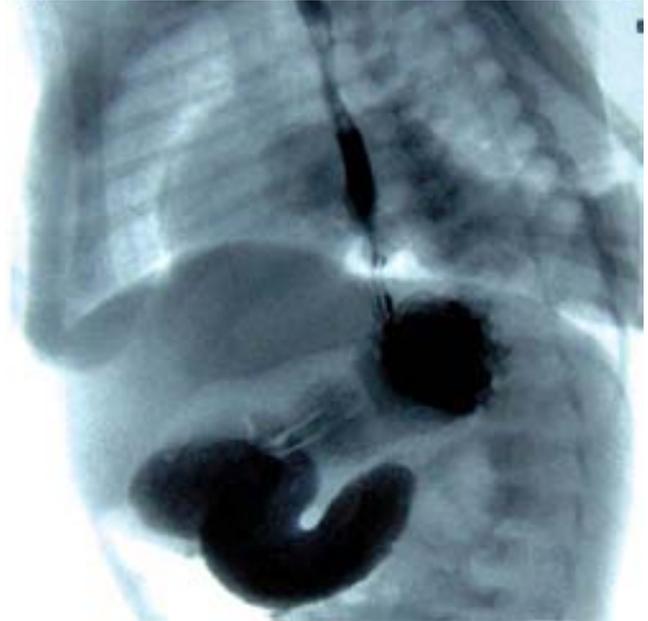
Fig. 2



Abdomen de la niña que muestra a través de la piel las asas intestinales en dos tiempos de motilidad. Fuente: caso clínico que se publica.

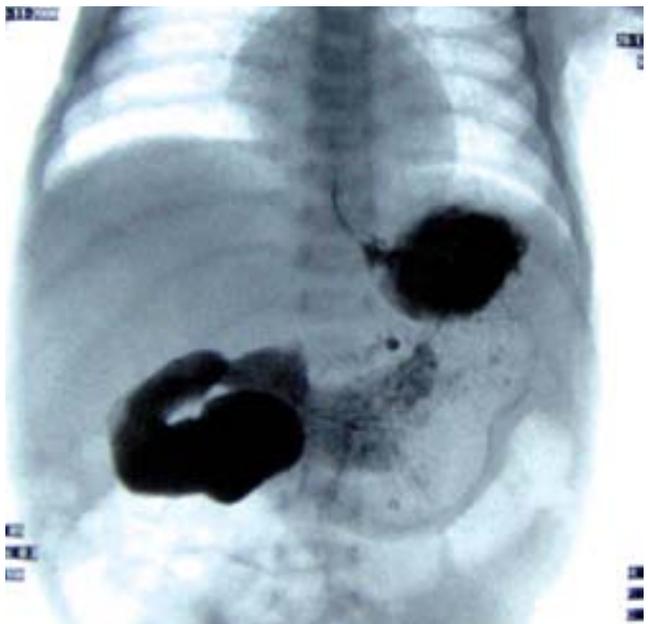
Asu ingreso se toman radiografías simples de abdomen, las que muestran una imagen de doble burbuja y una serie esófago gastroduodenal, que revela estenosis a nivel de la 3<sup>ra</sup> porción del duodeno. (Ver Figuras 3 y 4).

Fig. 3



Serie esófagogastroduodenal que muestra imagen de esófago, estómago duodeno con ausencia de paso de contraste a nivel duodenal.

Fig. 4



Serie esófagogastroduodenal en decúbito dorsal que ratifica la obstrucción duodenal.

Con los hallazgos anteriores se realiza una laparotomía exploratoria, hallándose una dilatación de la segunda y tercera porción del duodeno, con presencia de tejido pancreático que rodeaba parcialmente este segmento intestinal produciendo obstrucción, por lo que se realizó la liberación duodenal y una duodeno-duodenostomía en diamante en dos planos con el diagnóstico definitivo de páncreas anular incompleto. Se administró alimentación parenteral por unos días y luego VO, con buena tolerancia y ganancia de peso dentro de lo esperado, hasta su egreso del hospital en buenas condiciones clínicas.

### DISCUSIÓN

Pese a la disposición anómala que presenta el páncreas anular, esta glándula es histológica y funcionalmente normal, siendo trasplantada con éxito a seres humanos vivos proveniente de donantes fallecidos que sufrían esta anomalía<sup>8</sup>.

Según su evolución el páncreas anular se puede clasificar en tres grupos (clasificación de Shippen). Obstrucción duodenal completa con operación necesaria al nacimiento; obstrucción duodenal de aparición tardía y síntomas de progresión lenta y obstrucción duodenal mínima o inocurrente, asintomático (hallazgo necrópsico)<sup>9,10</sup>.

**El cuadro clínico** se hace más evidente en el periodo neonatal en un 80-100% de los casos, y la sintomatología clínica depende del grado de estenosis causada por el anillo pancreático en el duodeno. La principal forma de presentación clínica son los vómitos que pueden ser biliosos o no, dependiendo de la localización de la obstrucción duodenal. Siendo el nivel de obstrucción preampular el más frecuente en más del 90% de los casos, y por consiguiente, los vómitos no son biliosos. Dentro del cortejo sintomático que encierra el páncreas anular se describe también

**Cuadro 1**  
**Causas de vómitos en niños**

CAUSA	COMENTARIO
<b>Neonatos</b> Fístula traqueoesofágica Estenosis hipertrófica pilórica  Atresia duodenal Atresia de intestino delgado Íleo meconial Vólvulo con rotación de intestino medio Enterocolitis necrosante  Hemorragia intracraneala Enfermedad de Hirschsprung Misceláneas	Sialorrea o ahogamiento con las comidas Predomina en varones; se manifiesta entre la cuarta y la sexta semanas; nivel sérico de gastrina elevada. Niveles hidroaéreos (signo de "boble burbuja"). Vómitos biliares Buscar fibrosis quística Vómitos intermitentes, dolor abdominal (emergencia quirúrgica).  Más en prematuros; buscar neumatosis intestinal; deposiciones sanguinolentas. Más en prematuros y productos de partos distócico Retardo en eliminación de meconio; ausencia de aire en el recto. Trastornos de alimentación; sepsis (incluye meningitis, insuficiencia suprarrenal, drogas en la madre, trastornos hereditarios y metabólicos).
<b>Lactantes y niños mayores *</b> Apendicitis Reflujo gastroesofágico  Intususcepción Síndrome de Reye Intoxicaciones Pancreatitis Hematoma subdural Cuerpo extraño en esófago	Emergencia quirúrgica con sintomatología propia Eliminación de contenido gástrico sin náusea y arcada.- signo de Sandifer; síntomas respiratorios. Deposición en "jalea de grosella", masa abdominal, dolor severo Encefalopatía; búsqueda de asociación viral e ingesta de aspirina. Ipecacuana, teofilina, digoxina Dolor abdominal severo; Buscar trauma craneano Puede ser radiopaco
<b>Misceláneas</b>	Úlcera péptica, hepatitis, tumores intracraneanos, neumonía, fibrosis quística, causa psicógena, rumiación.

Fuente: Nuseas y vómitos. En: Feldman M, Friedman L, Eleisenger M., eds. *Enfermedades gastrointestinales y hepáticas 2002*. p.126-38. \*: Algunos casos se dan en neonatos<sup>13</sup>.

dolor abdominal de intensidad variable; curiosamente el paciente presenta deposiciones pero escasas, distensión abdominal que en la mayoría de los casos es muy marcada, ondas peristálticas evidentes, retardo en el crecimiento del niño, desnutrición y una deshidratación asociada al cuadro <sup>4,6,7,11</sup>.

**El diagnóstico** de páncreas anular es presuntivo en la mayoría de los casos y se confirma en la cirugía. La ultrasonografía prenatal es de mucha ayuda en caso de una obstrucción duodenal significativa, con polihidramnios e imagen en “doble burbuja”, imagen que se corrobora más claramente en la radiografía simple de abdomen en el post parto<sup>12</sup>.

En el tratamiento depende del grado de estenosis que pueda producirse por el páncreas anular, pero generalmente es quirúrgico en la mayoría de los casos y la cirugía de elección es la anastomosis duodeno-duodenal (técnica de Kimura). Se ha observado también que la descompresión gástrica postoperatoria habitualmente es necesaria y el paciente debe recibir un apoyo con nutrición parenteral durante el periodo que tarde su recuperación y pueda reiniciar su alimentación enteral<sup>12</sup>. En el Cuadro 1, se describen las principales causas de vómitos en niños.

## REFERENCIAS

1. Staauffer M. Duodenal atresia and stenosis – annular Pcreas. In: O'Neill J, Rowe M, Grosfeld J, Fonkalsrud E, Coran, eds. *Pediatric Surgery*, fifth ed. St Louis: Mosby 1998. p.1133-43.
2. Georgios I, Mark D, Ferga C, Michael J. EUS Features to anular pancreas. *Gastrointestinal Endoscopy* 2007; 65(2):340-4.
3. Lainakis N, Antypas S, Panagidis A. Annular páncreas in two consecutive siblings: An extremely rare condition. *Eur J Pediatr Surg* 2005; 15:364-8.
4. Torfs C, Christianson R. Anomalies in Down's Syndrome: individuals in a large population-based registry. *Am J Med Genet* 1998; 77:431-8.
5. Jimenez J, Emil S, Podnos Y Nguyen N, Annular pancreas in children: A recent decade's experience. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 1654-7.
6. Fernández N, Prieto S, Ibáñez A, Fernández B, Lopez J, Fernández J. Delección terminal del 11q (Síndrome de Jacobsen) asociada a atresia duodenal con páncreas anular. *Anales de Pediatría* 2002; 57(3): 249-52.
7. Dávalos F, Villena N. Desarrollo del Tubo digestivo y sus derivados En: Dávalos F, Villena N, eds. *Embriología y Genética*. 2da ed. La Paz: Ofavin impresiones; 2000. p. 273-306.
8. Barone G, Henry M, Elkhaminas E, Tesi R, Ferguson R. Whole organ transplant of an anular pancreas transplantation *J Pediatr Surg* 1992; 53: 492-3.
9. Manso V, Pou J, Iturralde A, Páncreas anular: presentación de un caso. *Rev. Cubana Cir* 1987; 26(1):85-8.
10. Skandalakis L, Rowe J, Gray S, Skandalakis J. Embriología y anatomía quirúrgica del páncreas. *Clin Quir Norteam* 1993; 73 (4):707-8.
11. Aravena C, Vulteín F, Parra R, Mellado C, et al. Caso clínico radiológico. *Rev chil pediatr* 2006; 77(5): 518-22.
12. Kimura K, Mukohara N, Nishijima E. Diamond – shaped anastomosis for duodenal atresia: en experience with 44 patients over 15 years. *J Pediatr Surg* 1990; 25:977-9.
13. Lee M. Nauseas y vómitos. En: Feldman M, Friedman L, Eleisenger M., eds. *Enfermedades gastrointestinales y hepáticas*, 7ma Ed. Bs. Aires: Editorial médica panamericana; 2002. p.126–38.

## CASO CLÍNICO

# Anemia severa causada por *Necator americanus*: Reporte de un caso

Dr. Luis Tamayo Meneases\* Dr. Ronald Yaniquez Zuñagua\*\* Dra. Lilia Padilla Sosa \*\*\*

## RESUMEN

En climas templados, yungas (zona intermedia entre valle y trópico) y trópico, prevalecen dos parásitos hematófagos: *Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale*, responsable de una anemia crónica, que lleva a los niños a tener niveles tan bajos de Hb, que a veces son considerados incompatibles con la vida; rara vez originan sangrado agudo severo.

Describimos el caso de un niño, de seis meses de edad, procedente de Coroico (Nor Yungas) con disentería inicial, misma que luego se complica con melenas y rectorragia de sangre rutilante que origina una hipovolemia severa, rayana en el choque. Sometido a exploración quirúrgica por persistencia del sangrado, previo gammagrafía para descartar un divertículo de Meckel, no se halla el sitio de sangrado por lo que se realiza laparotomía exploratoria y posteriormente una endoscopia, identificándose en duodeno foco de sangrado originado por parásitos, que por su morfología se asume que se trate de *Necator americanus*. Con este diagnóstico, recibe transfusiones para su estabilizar su hipovolemia y Mebendazol, con buena evolución, remisión del sangrado de tubo digestivo, y buena tolerancia a la alimentación. El "sangrado agudo" por uncinarias, es excepcional, hecho que justifica la presentación del caso y permite realizar un recordatorio breve de los mecanismos responsables de ello.

### Palabras Clave

Rev. Cuadernos 2008, Vol. 53 No.1(Pags. 52 - 55). Hipovolemia, anemia severa, melenas, rectorragia, *Necator americanus*.

## ABSTRACT

In temperate climate, yungas (intermediate zone between valley and tropical lowland), two blood sucking parasites are prevalent: *Necator americanus* and *Ancylostoma duodenale*, responsible for chronic anaemia in children that causes extremely low Hb levels sometimes considered as incompatible with life; only in rare cases acute bleeding occurs.

We describe the case of a six months old child stemming from Coroico (Nor Yungas) initially with dysentery that becomes complicated by melaena and rectal bleeding originating severe hypovolaemia bordering on shock. After gammagraphy in order to exclude Meckel's diverticle, the child was submitted to surgical exploration, where no source of bleeding could be found, therefore an explorative laparotomy was performed and later on an endoscopy, where the source of bleeding was identified in the duodenum as caused by the parasite *Necator Americanus*. With this diagnose, blood transfusions were administered to the child in order to stabilize the hypovolaemia and Mebendazol was given. The evolution was good, the bleeding stopped and feeding was well tolerated.

Acute bleeding caused by hook worms is exceptional; therefore we present this case as a short reminder of the responsible mechanisms.

### Key Words

Rev. Cuadernos 2008, Vol. 53 No.1(Pags. 52 - 55) Hypovolaemia, severe anaemia, melaena, rectal bleeding, *Necator americanus*

## INTRODUCCIÓN

*Necator americanus* es un nematodo, que vive de modo obligado en clima templado o tropical. Tiene dos pares de láminas cortantes, una cutícula aserrada y dos lancetas triangulares subventrales y otro par en el fondo de su cavidad bucal, lo que explica su facilidad de fijación y perforación de la mucosa digestiva; la pérdida sanguínea que origina es casi continua por

dos mecanismos: la succión ejercida por el esófago del parásito y las hemorragias resultantes de las lesiones ulceroerosivas producidas mecánicamente y/o por acción química de enzimas hidrolíticas y anticoagulantes como el factor inhibidor Xa y VIIa y e un factor antiplaquetario<sup>1-2-11</sup>.

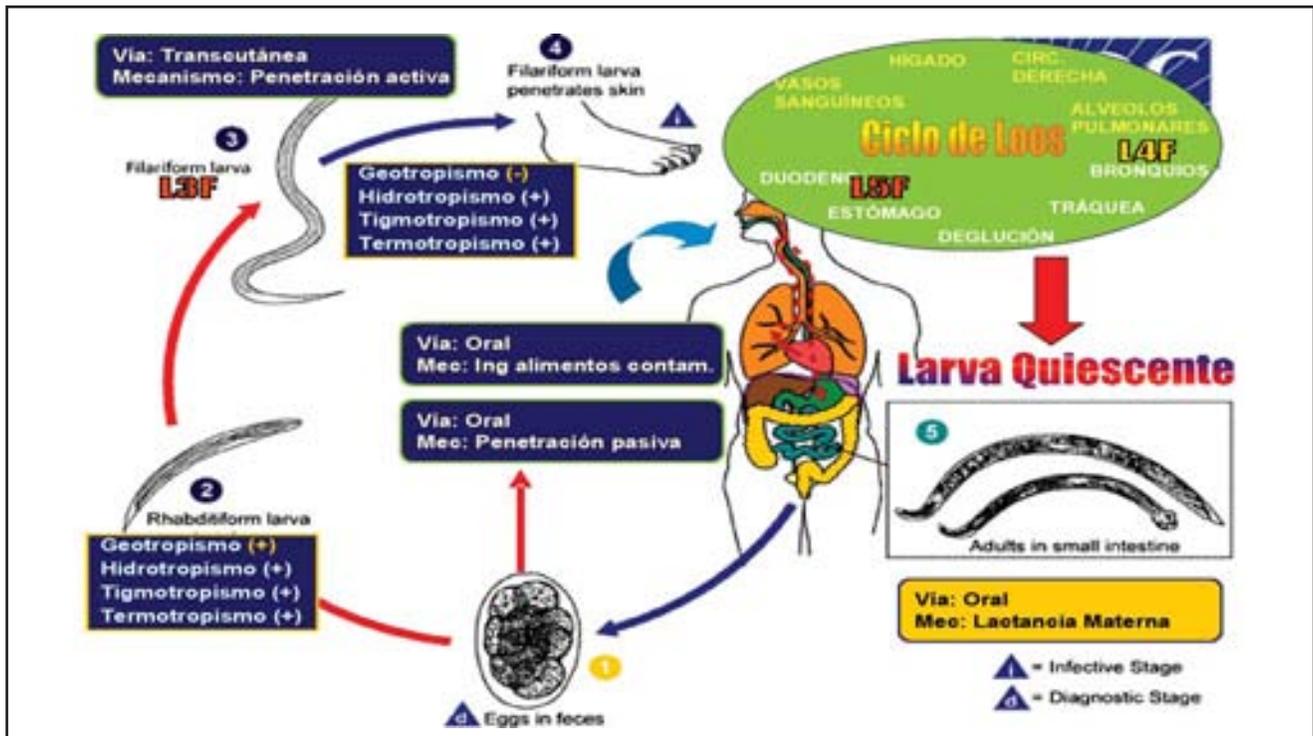
Las vías de infección del *Necator*, son la transcútanea, además puede invadir al huésped por vía oral en

\*: Jefe Cátedra de Pediatría Facultad de Medicina Universidad Mayor de San Andrés (UMSA). Pediatra Hospital del Niño La Paz Bolivia. Correo electrónico Itamayomen@yahoo.es

\*\* : Ronald Yaniquez Zuñagua: Médico General - Cursante Post Grado Fac. Medicina UMSA

\*\*\*: Pediatra Unidad de Emergencias Hospital del Niño La Paz - Bolivia

Figura 1  
Ciclo evolutivo del *Necator americanus*



cuyo caso no realizan ciclo pulmonar y se establecen directamente en el intestino; también presenta infección vertical ya que la larva filariforme (L3F) puede invadir las glándulas mamarias e infectar al bebé a través de la leche materna. Las hembras del *N. americanus* oviponen 8000 a 12000 huevos/día. Estos geohelminths, necesitan calor, humedad, sombra y desechos orgánicos para poder desarrollar las distintas fases evolutivas. Su hábitat es el duodeno-yeyuno, su ciclo monoxénico, su forma infectante es la larva 3 ó filariforme y su geotropismo es negativo.<sup>1,2,13</sup> La L3F atraviesa la piel por medio de enzimas y llega a la corriente sanguínea o linfática, luego a la circulación venosa, corazón derecho, capilares pulmonares y atraviesa la barrera alveolo-capilar; a esta fase se denomina ciclo de Loos. Luego asciende desde los alvéolos pulmonares, por bronquios, tráquea y laringe llegando al aparato digestivo por deglución. (Ver Figura 1).

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Niño de seis meses de edad residente en Coroico (Nor Yungas) de la ciudad de La Paz, que acude a consulta por presentar disentería de tres semanas de evolución;

posteriormente melenas y luego deposiciones con sangre fresca, rutilante., motivo por el cual consulta en el hospital de su localidad, de donde es remitido a otro hospital de la ciudad de La Paz, donde no solucionan su problema retornando a su localidad de origen. Ante empeoramiento del cuadro al que se añade un síndrome emético vuelven al hospital de su localidad, donde recibe rehidratación IV y luego es transferido al Hospital del Niño de la Ciudad de La Paz. Llega en malas condiciones generales, hipoactivo, con palidez extrema, tiraje intercostal, compromiso sensorial (obnubilación), hipotensión arterial, con distensión abdominal, peristaltismo disminuido por lo que se infiere una hipovolemia al borde del choque, por lo que es ingresado a la unidad de terapia intensiva (UTI) con los diagnósticos de choque hipovolémico por hemorragia digestiva.; se corrobora la anemia severa y el prechoque que requirió estabilización con paquetes globulares e hidratación para la estabilización cardiocirculatoria. Su hto es de 0.24 L/L; sus radiografías de abdomen muestran asas intestinales dilatadas con edema de pared (Ver fig. 2), por lo que se sospecha isquemia intestinal y se inicia tratamiento en base a cefotaxima, metronidazol, ranitidina, oxígeno y se continúa con el soporte hemodinámico del niño, hasta condiciones estables.

Figura 2

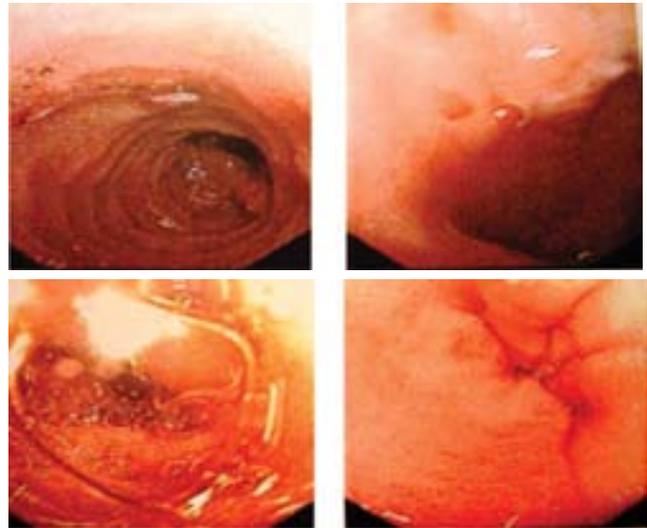


Fuente: Radiografía de abdomen del caso publicado que muestra signos iniciales de isquemia intestinal (ya descritos).

A lo anterior, se añade dificultad respiratoria y signología sugerente de neumonía, corroborada radiológicamente por lo que se asocia cloxacilina. Ante sospecha de divertículo de Meckel se realiza gammagrafía con resultados negativos; se realiza laparotomía exploratoria para identificar sitio de sangrado, encontrándose solo adenitis mesentérica. La evolución se mantiene estacionaria por lo que se realiza endoscopia digestiva alta en la que se encuentra gastritis aguda y duodenitis erosiva y presencia masiva de parásitos que por su morfología, sugieren se trate

de *Necator americanus*, sospecha confirmada por estudio parasitológico. (Ver fig. 3).

Figura 3



Endoscopia digestiva alta; muestra erosión duodenal y sangrado (fotos superiores y última derecha) y en la segunda porción de duodeno (señalizado con flechas) abundantes parásitos.

Con este diagnóstico (corroborado por parasitología) se realiza tratamiento con Mebendazol, con buena evolución, remisión del sangrado y buena tolerancia a la alimentación. Es transferido a la sala de gastroenterología donde completa tratamiento antibiótico y nutricional, siendo dado de alta en buenas condiciones generales.

### DISCUSIÓN

Los anquilostomas o uncinarias, viven en intestino delgado. Por la morfología antes descrita, se aferran con la boca a la pared del intestino, originando sangrado importante cada vez que realizan mordedura, llegando a originar en el huésped, una pérdida de hasta 0.05 mL

Cuadro 1 Correlación entre la intensidad de la uncinarias y datos clínicos

NÚMERO DE HUEVOS POR GRAMO FECAL	CÁLCULO DEL NÚMERO DE UNCINARIAS	INTENSIDAD DE LA INFECCIÓN	FORMAS CLÍNICAS
1600	50	Leve	Asintomática
3300	100	Moderada	Oligosintomática
16500	500	Intensa	Anemia leve
33000	1000	Muy intensa	Hipersintomática, anemia moderada
100000	3000	Extrema	Grave, mortal, anemia severa

de sangre/día. La presencia de unos pocos parásitos origina hemorragia leve, discreta anemia; sin embargo, la infestación masiva produce anemia severa e hipovolemia.<sup>12,14;</sup> aunque no tiene importancia clínica, el conteo de huevos, es predictivo de la severidad del cuadro clínico (Ver Tabla 1).

Además de lo anterior, las acciones patógenas que producen las uncinarias son las siguientes: por acción tóxico-química dermatitis (Ground itch); por acción tóxico-alérgica síndrome de Löeffler originado por migración de las larvas a través de la estructura alveolar ocasionando además edema alveolar, infiltrado parenquimatoso eosinofílico, alergia por IgE, fiebre, bronquitis, neumonía caracterizada por infiltrado alveolar que remedia una insuficiencia cardíaca o u edema de altura y tos productiva. En el esputo podemos hallar larvas del parásito; por trauma obstrucción respiratoria (Síndrome de Wakana); en infestación masiva obstrucción intestinal y anemia crónica microcítica hipocrómica o sangrado masivo, como en el caso que publicamos<sup>5,6,16,17.</sup>

Para el diagnóstico es indispensable la procedencia; la identificación se realiza por examen coproparasitológico simple. Se pueden realizar técnicas de sedimentación y centrifugación, o el método de Kato-Katz y Stoll para conteo de huevos. Otros métodos como el de Harada-Mori (coprocultivo) o los indirectos como HAI, FC, difusión en gel, ELISA y otros, no son muy utilizados<sup>13,15.</sup>

Para erradicar el parásito se usan los antihelmínticos para nematodos como el pamoato de pirantel, (con el que mejor resultado se obtiene); el albendazol y el mebendazol también son útiles. Fuera de lo anterior, e incluso con prioridad, debe manejarse la anemia y la repercusión cardio pulmonar que pueden ser graves. La prevención evitar caminar descalzo, no ingerir agua ni alimentos contaminados, la letrización, educación sanitaria, desparasitación masiva periódica y suplementos alimentarios de hierro y proteínas en zonas endémicas<sup>9,10,17.</sup>

## REFERENCIAS

1. Tamayo L. Entereoparasitosis. En: Aranda E, Diaz M, Tamayo L, Sandoval O, Mazzi E, Bartos A, Peñaranda R, Quiroga C, eds. Texto de la Cátedra de Pediatría – UMSA. Elte Impresiones: La Paz /Bolivia 2007.p. 224-32.
2. Hilburg C. Control de la Anquilostoniasis en Paraguay. Bol. Of. San. Pan., enero, 2005.
3. Croese J, Speare R. Intestinal allergy expels hookworms: seeing is believing. Trends in Parasitology 2006; 22(12):547-550.
4. Brooker S, Bethony J, Hotez PJ. Human Hookworm Infection in the 21st Century. Adv Parasitol. 2004; 58: 197-288.
5. Barón M, Solano L, Páez M, Pabón M. Estado nutricional de hierro y parasitosis intestinal en niños de Valencia, Estado Carabobo, Venezuela. An Venez Nutr 2007; 20 (1): 5-11.
6. Albonico M, Stoltzfus M, Savioli L, Tielsch J, Chwaya JM. Epidemiological evidence for a differential effect of hookworm species, *Ancylostoma duodenale* or *Necator americanus*, on iron status of children. International Journal of Epidemiology 1998;27:530-537
7. Hotez PJ, Brooker S, Phil D, Bethony JM, Bottazzi J, Loukas A, Xiao S. Hookworm Infection. N Engl J Med 2004; 351: 799-807.
8. Grijter J, van Lieshout L, Gasser R, Verweij Y, Brienen E. Polymerase chain reaction-based differential diagnosis of *Ancylostoma duodenale* and *Necator americanus* infections in humans in northern Ghana. Tropical Medicine and International Health 2005;10(6):574-80
9. Geiger S. et al. Stage-specific immune responses in human *Necator americanus* infection. Parasite Immunology 2007;29, 347-358
10. Carrada-Bravo T. Uncinariasis: ciclo vital, cuadros clínicos, patofisiología y modelos animales. Rev Mex Patol Clin 2007;54(4):187-199
11. American Academy of Pediatrics. *Necator americanus* infections. In: Peter G, ed. 2003 Red Book. Report of the Committee on Infectious Diseases 25a ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003.p.356-7.
12. American Academy of Pediatrics. *Ancylostoma duodenale* infections. In: Peter G, ed. 2003 Red Book. Report of the Committee on Infectious Diseases 25a ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003.p.356-7.
13. Botero D, Restrepo M. Estrongiloidosis. En: Botero D, Restrepo M, eds. Parasitosis Humanas 3a ed. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 1998.p.115-24.
14. Recalde N, De Barrio A, Gonzalez G, Alazard E. Albendazol versus mebendazol en parasitosis de la infancia. Arch Arg Pediatr 1993; 91:335-40.
15. Tamayo L. Uncinariasis. En: Mazzi E, Aranda E, Goldlberger R, Tamayo L, eds. Normas de diagnóstico y tratamiento en Pediatría. Hospital del Niño. La Paz:Elite Impresiones;2003.p.625-6
16. The Medical Letter- On Drugs and Therapeutics. Drugs for parasitic infections. NY: The Medical Letter Inc,edseds. August 2004.
17. World Health Organization. Treatment of helminthiasis. Technical updates of the guidelines on the Integrated Management of Childhood Illness (IMCI): evidence and recommendations for further adaptations. WHO, Geneva, 2005. ISBN 92 4 159348 2
18. Tamayo L. Carvallo F. Pozo E. Enclavamiento de *Ascaris lumbricoide* en vía biliar: Presentación de un caso. Cuadernos del Hospital de Clínicas 2007; 52: 78-81.

**CASO CLÍNICO****Incidentaloma suprarrenal. A propósito de un caso**

Dr. Oscar Vera Carrasco \* Dr. Ignacio Lopez B.\*\* Dr. Douglas Bravo\*\*\* Dr. Gerald Chuquimia Rodríguez \*\*\*\*  
Dra. Jimena Pantoja Rico \*\*\*\*\*

**RESUMEN**

El hallazgo de masas suprarrenales descubiertas de forma accidental ante la utilización de técnicas de imagen abdominales para el estudio de otras patologías es un problema cada vez más frecuente.

Se presenta el caso de una mujer de 44 años de edad a la que se descubrió una masa en la glándula suprarrenal derecha de forma accidental. Su aparición requiere un estudio de funcionalidad hormonal y estudios con técnicas de imagen para determinar su naturaleza, tamaño y tratamiento.

**ABSTRACT**

Abdominal masses discovered accidentally during abdominal imaging performed for other reasons, are a common problem. We report a case of a 44 years old woman with a right adrenal masse incidentally discovered, this study requires the exclusion of hypersecreting lesions and imaging studies to determine its nature, size and treatment.

**Key Words:** Rev. Cuadernos 2008, Vol. 53 No.1(Pags. 56 - 59) Incidentaloma. Adrenal mass. Pheochromocytoma.

**INTRODUCCIÓN**

En medicina un incidentaloma es un tumor (-oma) encontrado de forma casual (Incidental) en ausencia de sintomatología específica al realizar una exploración radiológica por otras patologías, generalmente una tomografía axial computarizada (TAC) que es una prueba de rutina desde la década de 1990<sup>1</sup>. La localización suprarrenal es la más frecuente; en los casos de tumores suprarrenales generalmente son no funcionantes y benignos.

En consecuencia, se considera incidentaloma suprarrenal a una masa adrenal no sospechada, clínicamente silente, generalmente de 1 cm o más de diámetro, descubierta casualmente por estudios de imagen abdominal realizados a priori por problemas no relacionados con las glándulas suprarrenales<sup>2</sup>. El aumento y mayor poder de resolución de las técnicas de imagen ha incrementado la frecuencia de las masas suprarrenales descubiertas casualmente<sup>3</sup>.

La prevalencia de los incidentalomas descubiertas por TAC en mayores de 40 años de edad oscila

entre el 1 y el 4%<sup>4</sup> mientras que los descubiertos en series de autopsias llega hasta el 9%<sup>5,6</sup>. La mayoría de las lesiones son adenomas corticosuprarrenales. Es fundamental realizar un estudio hormonal para descartar que se trate de tumores funcionantes que necesita un tratamiento específico<sup>2</sup>. También es muy importante intentar conocer si corresponde a una masa benigna o maligna<sup>5</sup>.

El objetivo del presente artículo es aportar un nuevo caso a la literatura, con especial interés en la forma de presentación clínica raramente observada, así como revisar y valorar las posibilidades diagnósticas y terapéuticas.

**PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO**

Mujer de 44 años de edad, con antecedentes de un cuadro clínico de 1 mes de evolución, caracterizado por dolor abdominal tipo cólico de moderada intensidad en epigastrio e hipocondrio derecho, con irradiación en cinturón a región dorsal, la misma que se exacerba la última semana, motivo por la que acude a un centro

\* Jefe del Departamento de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Tórax. Correo Electrónico: oscar4762@yahoo.es

\*\* Medico Endocrinólogo – Medicina Interna Hospital de Clínicas.

\*\*\* Medico Cirujano Emergencias del Hospital de Clínicas.

\*\*\*\* Medico Residente de Nivel III de Medicina Crítica y Terapia Intensiva del I.N.T.

\*\*\*\*\* Medico Residente de Nivel III de Medicina Interna del Seguro Social Universitario.

de salud, donde estuvo internada por unas horas; posterior a la realización de estudios complementarios, se decide intervenir quirúrgicamente por la presencia de colecistitis litiasica aguda, coledocolitiasis, y probable pancreatitis, la que es rechazada por la paciente, solicitando su alta. Doce horas después, ante la exacerbación del dolor, la presencia de vómitos y posteriormente pérdida de la conciencia, acude al servicio de emergencias del Hospital de Clínicas, de donde es transferida a la Unidad de Terapia Intensiva.

A su ingreso a la UTI, en la exploración física se evidencia lo siguiente: estado de coma con Glasgow 4/15, hemodinámicamente con presión arterial de 60/40 mmHg y signos de sepsis y shock séptico, con foco a nivel abdominal:

#### Exámenes complementarios:

- Hemograma y coagulograma: leucocitosis con desvío a la izquierda, actividad de protrombina de 45%.
- Química sanguínea: Glucemia 33 mg/dL; AST 230 UI, ALT 145 UI, FA: 202 UI, bilirrubina total 8 mg mg/dl, bilirrubina directa 5.4 mg/dL; creatinemia 3 mg/dl, ácido vanilmandélico elevado (13.9 mg/24 hrs); cortisol plasmático normal, ACTH normal.
- Examen de orina: cortisol urinario normal.
- Gasometría arterial: compatible con acidosis metabólica descompensada.
- Ionograma: Na 135 mmol/l. K 3,1 mmol/l, Cl 108 mmol/l
- Rx. PA de tórax: con signos de broncoaspiración.
- TAC abdomen: tumoración de aproximadamente 10 cm de diámetro en polo superior de riñón derecho; hígado graso, coledocolitiasis a DC, colecistitis litiasica, páncreas normal.

Con los hallazgos antes descritos, una vez estabilizado el estado hemodinámico y corregidas las alteraciones metabólicas, se decide intervenir quirúrgicamente, realizándose laparotomía, en la que se evidencia lo siguiente: plastrón vesicular de aproximadamente 5x2 cm de paredes engrosadas y escleróticas, con contenido purulento y múltiples cálculos; colédoco dilatado de 30 mm de diámetro, fasciola hepática en el interior de colédoco; masa tumoral suprarrenal de 5 cm de diámetro de coloración vinosa, con superficie irregular, con áreas de infarto y necrosis (Fig. 1).

El estudio histopatológico concluye en feocromocitoma.

Fig. 1



Fig. 2



#### DISCUSIÓN

En las últimas décadas, el aumento de exploraciones radiológicas realizados por diversos motivos y el mayor poder de resolución de la ecografía, la TAC y la resonancia magnética (RM) han incrementado la frecuencia del descubrimiento casual de las masas suprarrenales, y por ende, de patologías como el feocromocitoma, el síndrome de Cushing, el carcinoma suprarrenal, los quistes, pseudoquistes, mielolipomas, angioliipomas y metástasis<sup>8</sup>.

Los incidentalomas suprarrenales son más frecuentes en mujeres y se incrementan con la edad, con un pico entre la quinta y la séptima décadas.

El feocromocitoma es un tumor neuroendocrino que produce catecolaminas, se deriva de células cromafines de la cresta neural que se asientan en la médula de la glándula suprarrenal, también pueden ser extrasuprarrenales o paragangliomas<sup>4</sup>. Los tumores extrasuprarrenales

renales derivados de tejido cromafín son denominados feocromocitomas extraadrenales o paragangliomas. El término paraganglioma es usado también para tumores derivados de tejido parasimpático en cabeza y cuello, la mayoría de éstos no producen catecolaminas. Cerca del 80-85% de los feocromocitomas se originan en la médula suprarrenal, y aproximadamente el 15- 20% provienen del tejido cromafín extraadrenal. Los tumores extraadrenales que producen catecolaminas generalmente se localizan en abdomen<sup>9</sup>.

En pacientes ambulatorios, la prevalencia de un feocromocitoma en pacientes hipertensos es 0.1 – 0.6%. A pesar de que se los busque intencionadamente, el 0.5% sólo se detecta en autopsias, lo que puede estar relacionado con tumores subdiagnosticados.

El 5% de los incidentalomas son feocromocitomas y el 25% de los feocromocitomas son hallazgos de algún estudio; la hipotensión es frecuente en pacientes con paragangliomas productores de dopamina, los mismos que se diagnostican por complicaciones secundarias al espacio que ocupan estos tumores, y debido a su desarrollo subclínico, en el momento del diagnóstico ya existen metástasis<sup>5</sup>.

La proporción de feocromocitomas en los incidentalomas adrenales esta entre 0 a 11 %<sup>12,13</sup>. Muchos de los pacientes diagnosticados no tienen las características clínicas como ser hipertensión o taquicardia; es preciso realizar una evaluación bioquímica cuidadosa. El diagnóstico debe ser confirmado o excluido en todos los incidentalomas adrenales detectados, mediante la determinación de 24 horas de catecolaminas urinarias

o metanefrinas, las cuales tienen una sensibilidad alta 96 %<sup>1</sup>. La determinación de metanefrina plasmática libre parece ser mucho mejor pero no esta disponible en los laboratorios<sup>12</sup>. En pacientes con niveles elevados de catecolaminas se utiliza I-metaiodobenzylguanidina (I-MIBG) para detección de posibles metástasis<sup>14</sup>. También se deben realizar determinación de calcio y ecografía de tiroides para descartar neoplasias endocrinas múltiples tipo II (MEN II)

Algunos pacientes se presentan con hipotensión ortostática inexplicable o incluso choque, que en retrospectiva cursaban con hipertensión previa subdiagnosticada en especial en los tumores productores de epinefrina, lo que obliga a descartar un feocromocitoma en estos pacientes. Los factores fisiopatológicos que condicionan la hipotensión y choque incluyen la depleción de volumen intravascular, que es debido al cese súbito de la producción de epinefrina por necrosis tumoral, desensibilización de los receptores adrenérgicos o hipocalcemia<sup>8</sup>. Por otro lado, la necrosis hemorrágica del tumor y eventualmente su colonización bacteriana, son mecanismos patogénicos posibles del cuadro febril, en particular en nuestra paciente, dado el súbito inicio de su sintomatología y la inequívoca mejoría que siguió a la evacuación del material necrótico-purulento, sumado a la terapia antimicrobiana, que permitió posponer la cirugía definitiva, dando tiempo a la recuperación nutricional suficiente para enfrentar una intervención quirúrgica compleja en condiciones de razonable seguridad.

## REFERENCIAS

1. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest* 2006;29:298-302.
2. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev* 2004; 25:309-40.
3. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med* 2003;138:424-9.
4. Brunaud L, Kebebew E, Sebag F, Zarnegar R, Clark OH, Duh QY. Observation or laparoscopic adrenalectomy for adrenal incidentaloma? A surgical decision analysis. *Med Sci Monit* 2006;12:CR355-CR362.
5. Kudva YC, Sawka AM, Young WF Jr. The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 4533-9.
6. N'Diaye N, Hamet P, Tremblay J, Boutin J, Gaboury L, Lacroix A. Asynchronous development of bilateral nodular adrenal hiperplasia in gastric inhibitory polypeptidedependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2616-22.
7. Lacroix A, Tremblay J, Rousseau G, Bouvier M, Hamet P. Propranolol therapy for ectopic B-adrenergic receptors in adrenal Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1997; 337:1429-34.
8. Thompson GB, Young WF. Adrenal incidentaloma. *Curr Opin Oncol.* 2003;15:84-90.
2. Arnaldi G, Masini AM, Giachetti G, Taccaliti A, Faloia E, Mantero F. Adrenal incidentaloma. *Braz J Med Biol Res.* 2000;33:1177-89.
9. Bertherat J, Mosnier-Pudar H, Bertagna X. Adrenal incidentalomas. *Curr Opin Oncol.* 2002;14:58-63. 4. Brunt LM, Jeffrey F, Moley F. Adrenal incidentaloma. *World J Surg.* 2001;25:905-13. 5. Murai M, Baba S, Nakashima J, Tachibana M. Management of incidentally discovered adrenal masses. *World J Urol.* 1999;17:9-14.
10. Al-Hawary MM, Francis IR, Korobkin M. Non-invasive evaluation of the incidentally detected indeterminate adrenal mass. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19:277-92. 7. Evaluating and managing adrenal incidentalomas. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 73(6):561-568. Jun 2006. 8. Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, Sheedy PF, Ilstrup DM. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. *Surgery* 1991; 110: 1014-21.
11. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocrine Rev* 2004; 25: 309-40. 10. Reinig JW, Doppman JL, Dwyer AJ, Frank J. MRI of indeterminate adrenal masses. *AJR Amer J Roentgenol* 1986; 147: 493-6.
12. Gross MD, Falke THM, Shapiro B, Sandler MP. Adrenal gland. In: Sandler MP, Patton JA, Gross MD, Shapiro B, Falke THM (eds). *Endocrine Imaging.* Norwalk, Connecticut/ San Mateo/California: Appleton & Lange, 1992, ch. 11, p 271-349.
13. Mantero, F., et al., A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000. 85(2): p. 637-44.
14. Bravo, E.L., Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma. *Endocr Rev*, 1994. 15(3): p. 356-68.

## ACTUALIZACIÓN

## Desnutrición mixta grave complicada: Actualización del tratamiento a propósito de un caso

Dr. Luis Tamayo Meneses \* Dr. Alfredo Rodríguez Vargas \*\* Dra. Marisol Quiroga Chui \*\*\*

## RESUMEN

La malnutrición afecta a más de 50 millones de niños de menos de 5 años en los países en desarrollo. Pese al tratamiento, la tasa de mortalidad llega al 50 % en algunos países. Hasta 1990, uno de cada cuatro niños con malnutrición grave **fallecía durante el tratamiento**. La tasa de letalidad no se modificó durante los cinco últimos decenios (estudio de más de 60 países). Actualmente hay principios de tratamiento con fundamentos científicos indiscutibles y la aplicación del protocolo recomendado por OMS - motivo de la presente actualización- reduce costos, letalidad hospitalaria, logra una rehabilitación integral y su aplicación ha originado una caída de la mortalidad a menos del 5% <sup>1</sup>.

Se destaca la **mortalidad asociada a desnutrición severa, aún pese al tratamiento** y realizamos una **actualización del tratamiento del desnutrido edematoso grave**, presentando el caso de un niño de 1 año de edad, ingresado a la Unidad de Gastroenterología del Hospital del Niño de la Ciudad de La Paz, cuyo cuadro clínico tiene tres semanas de evolución con una enfermedad diarreica aguda (EDA), que se asocia a marcado compromiso del estado general y edema generalizado. El examen físico de ingreso clasifica al niño como desnutrido edematoso grave complicado y por su estado clínico crítico e inestabilidad hemodinámica, es transferido a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI), donde pese al manejo especializado y oportuno, el niño fallece.

## PALABRAS CLAVE

Rev. Cuadernos 2008, Vol. 53 No.1(Pags. 60 - 67) Desnutridos edematoso, emaciado y mixto graves complicados; complicaciones del desnutrido grave, los diez pasos trascendentales en el tratamiento del desnutrido grave.

## ABSTRACT

Malnutrition affects more than 5 million children under 5 years of age in developing countries. In spite of treatment, the mortality rate reaches 50% in some countries. Until 1990, one out of each of four children with severe malnutrition **died during treatment**. The rate of lethality did not change during the last five decades (studies from over 60 countries). At the present, there exist principles of treatment with indisputable scientific bases, and the application of the protocol recommended by WHO - reason for the present actualization - reduces costs, lethality in the hospital, reaches a complete rehabilitation, and its application has originated a fall in mortality to less than 5%.

We present the case of a one year-old little boy, admitted to the Gastroenterology Unit of the Children's Hospital in La Paz whose condition had an evolution of three weeks with an acute diarrheic disease (EDA), associated to a very poor overall state and generalized oedema. The physical exam upon admission, classified the child as mixed undernourished, and due to his critical condition and hemodynamic instability he was transferred to the Intensive Care Unit (UTI), where in spite of the specialized and appropriate treatment, the child died. We publish this case in order to point out the **mortality associated with severe malnutrition in spite of the treatment** in the UTI, and we present an **actualization of the treatment**.

**Key Words:** Rev. Cuadernos 2008, Vol. 53 No.1(Pags. 60 - 67) Severe mixed malnutrition, the ten steps, significance of the treatment, severely emaciated.

## INTRODUCCIÓN

La desnutrición es el estado patológico originado por carencia de nutrientes o derivado de una subutilización de los mismos. Tiene varias vertientes etiológicas: por la causa, (primaria o secundaria), por tiempo de evolución (aguda que afecta el peso y no la talla y crónica que compromete también la talla); por su gravedad puede ser leve moderado y grave; la presente actualización se dedica a este último; en base al nutriente deficiente

el marasmo denominado emaciado en la actual nomenclatura y el término kwashiorkor se reemplazó por el de desnutrido edematoso<sup>2</sup>; el desnutrido grave, sobre todo el edematoso, tiene indiscutiblemente una alta tasa de mortalidad y requiere atención urgente, con fases secuenciales obligatorias <sup>1,2,3,4</sup>.

Publicamos el caso de un niño de 1 año de edad, procedente de área rural de La Paz, producto del segundo embarazo, sin datos del periodo perinatal;

\* Jefe Cátedra Pediatría Facultad Medicina UMSA – Pediatra Hospital del Niño La Paz Bolivia.  
Correo electrónico: ltamayomen@yahoo.es

\*\* Dr. Alfredo Rodríguez Vargas - Jefe Terapia Intensiva Hospital del Niño La Paz Bolivia.

\*\*\* Dra. Marisol Quiroga Chui - Médico General Cursante Post Grado Facultad Medicina UMSA

recibió leche materna exclusiva solo hasta los 6 meses. Su cuadro tiene tres semanas de evolución, con diarrea, vómitos y fiebre, rechazo alimentario, palidez y edema generalizado, por lo que es atendido en un centro de Salud y luego ser transferido al Hospital del Niño de la Ciudad de La Paz. A su ingreso se advierte: abdomen distendido, extremidades pélvicas y cara con edema y franca dermatosis sobre todo en región perianogenital; miembros escapulares emaciados en su inserción, con edema en parte distal. Ingresó con diagnóstico de desnutrido edematoso grave complicado ( ver Figs.1 a la 4).

Fig. 1



Fig. 2



**Fuente:** Imágenes del caso: Edema facial y de miembros pélvicos; dermatosis perigenital y marcada distensión abdominal.

Fig. 3



**Fuente:** paciente a su ingreso.- Clásico enflaquecimiento torácico y de segmento proximal de miembros escapulares, piel de anciano en hombros.

Fig. 4



**Edema facial, cabello escaso, ralo, bicolor, amarillento, severa anemia clínica.**

Se aplica protocolo correspondiente y por su pésima condición general, ante sospecha de sepsis grave recibe cobertura con cefotaxima y cloxacilina, se corrige el desequilibrio hidroelectrolítico/metabólico, se trata localmente la úlcera corneal; ante sospecha de isquemia intestinal se administran inotrópicos y metronidazol; por alteración de prueba de protrombina alterada, recibió plasma fresco congelado y vitamina

K. Ante empeoramiento del niño, es trasladado a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI), donde se corrige desequilibrio electrolítico, anemia, y se instaura esquema antimicrobiano para sepsis grave. Pese a lo anterior, llega al choque séptico refractario, con evolución desfavorable y sospecha de perforación intestinal, peritonitis y hemorragia digestiva pero por su condición clínica deteriorada no fue posible una exploración quirúrgica; el deterioro continúa, entra en encefalopatía hipóxica, síndrome de falla multiorgánica, hasta llegar al deceso.

## DISCUSIÓN

Dependiendo del tipo de desnutrición se ha visto que la emaciación se presenta con mayor frecuencia en niños menores de 18 meses, mientras que la desnutrición edematosa entre uno y cinco años de edad<sup>2</sup>. La alta frecuencia de desnutrición se explica por "factores de riesgo" que pueden ser<sup>(2-3-4)</sup>: sociales, económicos, culturales y ambientales como ser pobreza (el factor más importante), baja disponibilidad de alimentos, malas condiciones sanitarias, hacinamiento, cuidado inadecuado de los niños (abandono, abuso) falta de educación (tabúes y restricciones alimentarias imprevistas), condiciones climatológicas adversas, catástrofes naturales y migraciones desorganizadas. Influyen también factores biológicos como desnutrición materna, infecciones en el niño y malas prácticas alimentarias.

Aguilar y cols. en un estudio de desnutridos severos (2201 –2003) en redes municipales de servicio de las ciudades de La Paz y El Alto<sup>17</sup> hallaron que **los desnutridos severos no son muchos pero tienen una mortalidad ocho veces superior al resto de desnutridos**. Weistaub G en el Hospital Albina Patiño de Cochabamba halló el 2006 una mortalidad de 3.6% por desnutrición grave entre todos los pacientes internados<sup>19</sup>. En una revisión de "autopsias del expediente clínico de fallecidos por desnutrición severa en el Hospital del Niño de La Paz" (Tamayo L. enero a julio del 2007 - Congreso de Pediatría 2007) aplicando los diez pasos trascendentales, se obtuvieron los siguientes datos: ingresaron 19 casos, ninguno falleció en el hospital pero siete de ellos (30.5%), no completaron rehabilitación (alta solicitada seis, fuga uno) originando un gran sesgo en la tasa de letalidad, dado que con seguridad fallecieron en su domicilio. En el primer semestre 2008, se registraron cuatro decesos, uno de ellos es el que publicamos

**FISIOPATOLOGÍA DE LA DESNUTRICIÓN GRAVE**  
**En el emaciado hay fundamentalmente aporte inadecuado de calorías, también de proteínas**

**(déficit último que explica el compromiso de la talla) y otros nutrientes. Como la disminución del aporte energético (que es el más alto) no puede compensar el requerimiento calórico, se utiliza grasa corporal como sustrato de energía con disminución del tejido celular subcutáneo, originándose un fenómeno de adaptación que eleva el glucágon y cortisol, disminuye la insulina con los efectos orgánicos correspondientes; hay expoliación muscular para proporcionar aminoácidos esenciales para el mantenimiento de la síntesis proteica visceral y prevenir la infiltración grasa hepática. Existe también lesión de intestino delgado, déficit de tripsina, quimotripsina, amilasa y lipasa, originando una mala absorción<sup>2-3-16</sup>.**

El **desnutrido edematoso** cursa una patología aguda que generalmente no compromete la talla y está directamente relacionada con una desadaptación a un medio carencial; aludiendo al edema que presentan estos niños, éste no se debe al déficit de proteínas o de albúmina como tradicionalmente se creía. Actualmente se sabe que se debe al estrés oxidativo celular (por déficit más severo de antioxidantes en el desnutrido edematoso), planteándose además otras causas debida al aumento de formación de leucotrienos E<sub>4</sub> que aumentaría la permeabilidad capilar, hiperaldosteronismo secundario y niveles elevados de hierro plasmático libre, principal catalizador de las reacciones de radicales libres que estabilizan la membrana celular.

También hay en estos pacientes hipoclorhidria, aplanamiento de las vellosidades intestinales, disminución de la secreción basal de enzimas pancreáticas y disminución de lipasa, tripsina y quimotripsina, que explican pérdida de grasa y nitrógeno en las heces<sup>2-3-16</sup>.

Las infecciones severas son la principal causa de mortalidad en el desnutrido severo y se deben a una serie de alteraciones inmunológicas que involucran a los linfocitos T, al sistema del complemento, a una atrofia y disfunción del timo (relacionada con deficiencia de zinc y vitamina A) que origina disminución de los linfocitos; también se altera la quimiotaxis de los neutrófilos, hay caída de la Ig A, mala respuesta inflamatoria, disminución de la actividad de las células matadoras naturales, originando en conjunto el "Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida Nutricional (SIDAN)", que afortunadamente es reversible<sup>2-3-16</sup>. El cobre "libre y la ceruloplasmina, parecen también jugar un rol en el edema<sup>23</sup>.

## DIAGNÓSTICO Y MANEJO

En 1993 la OMS concluye que los patrones del Centro

Nacional de Estadísticas de Salud (NCHS) de uso internacional, no representaba el real crecimiento de niños pequeños y realiza un estudio transversal multicéntrico del 1997 al 2003 en Brasil, Ghana, Noruega India, Oman y EEUU, en niños desde el nacimiento hasta los 24 meses y de los 18 a los 71 meses. y el 2006, emite los nuevos patrones del nacimiento a los cinco años, con carácter prescriptivo y en condiciones ideales. (alimentados con lactancia materna y cumplimiento de recomendaciones sobre alimentación)<sup>18</sup>.

Los **índices antropométricos** miden dimensiones corporales como reflejo de salud y bienestar de la población, predice el estado de salud, grado de supervivencia y aun la situación económica y social. La "longitud" se aplica a menores de dos años y se toma en decúbito dorsal y la "talla" en > de dos años y se toma de pie. Los más usados son peso para la longitud/talla (identifica desnutrición aguda, evalúa efectos inmediatos de falta de disponibilidad de alimentos y permite aplicación oportuna de medidas de recuperación); peso para la edad (Refleja desnutrición pasada y presente - "global"- y no permite discernir entre ambas, por lo que va perdiendo vigencia); y longitud/talla para la edad, refleja problema crónico, y se la ha relacionado con problemas para el aprendizaje<sup>18</sup>.

La **puntuación "Z", (o Z score)** se define como la diferencia entre un valor individual (de un niño(a) determinado(a), y el valor medio de una población de referencia para la misma edad o talla, dividido entre la desviación estándar (DE) de la misma población de referencia. Identifica una cifra fija en diferentes edades y consolida estadísticas. El **punto de corte**, identifica niños en riesgo. El más usado es el de -2 de puntuación Z (baja talla, bajo peso o desnutrición aguda). En base a lo anterior la OMS clasifica la desnutrición: leve <-1 a -2 DE; Moderada <-2 a 3DE; grave <-3DE<sup>18</sup>.

La **clínica** de la desnutrición edematosa muestra<sup>19</sup>: **Aspecto general** refleja extrema miseria, con apatía, no sonríen y son indiferentes a estímulos externos. **Posición** estatuaria de postración, usualmente encogidos, se cubren completamente prefiriendo la oscuridad por fotofobia y permanecen en la posición que se los deje; tienen una exagerada "termolabiilidad", lo que prioriza el amnejo de la hipotermia; el **aspecto físico muestra marcado** enflaquecimiento del tórax y segmentos proximales de los miembros pélvicos, edema frío, no doloroso a la presión, blando y se localiza en un comienzo por orden de frecuencia en miembros inferiores, manos, cara y antebrazo, pudiendo llegar a la anasarca y edema escrotal; **la piel** es áspera, seca, sin brillo, mostrando descamación, melanos, aspecto pelagroso, con

áreas de despigmentación e hiperpigmentación, queratosis folicular, fisuras en flexuras, acrocianosis, escaras, infección asociada y lesiones petequiales (las últimas indicativas de lesión nutricional extrema, de muy mal pronóstico) y piodermítis asociada; **los cabellos** son delgados, secos, quebradizos, en casos extremos se puede advertir acromotricia y el signo de la bandera; usualmente presentan **glositis** retracción y lesión de encías, labios sangrantes y **lesiones comisurales**; en casos severos la **córnea** está manchada, presenta y la queratomalacia, xeroftalmia y úlceras son la regla, pudiendo llegar a la ceguera. Finalmente una **miscelánea** de expresiones clínicas como las siguientes: hipotensión, anemia, osteoporosis, alteración de la inmunidad celular, sistema de complementos, actividad fagocítica y respuesta de la IgA secretoria. retardo psicomotor, atrofia cortical y/o subcortical, y alteraciones bioquímicas, neurofisiológicas, metabólicas, bioeléctricas y funcionales que pueden ser reversibles si se realiza estimulación psicoafectiva temprana<sup>19</sup>.

Es imperativo reconocer los **"signos de desnutrición grave"** (que se mencionan sin describir dado que la presente actualización hace énfasis en el manejo): emaciación grave, edema, (+ = leve: ambos pies; ++ = moderado: ambos pies, piernas, manos o antebrazos; +++ = grave: edema generalizado incluyendo cara) y medro que hace referencia al enanismo nutricional.

Otro paso indispensable es "identificar al desnutrido grave" determinando su índice de desvío estándar (DE) basado en el peso para su longitud (en menores de dos años) o talla (en mayores) usando las tablas actualizadas por OMS/OPS, en las que la "mediana" es el peso promedio que le corresponde para la talla que tiene y su expresión porcentual aproximada, es como sigue: - 1 DE corresponden a 90% de la mediana del peso para la talla; - 2 DE al 80% y - 3 DE al 70%. El peso para la edad y aplicable al desmedro, que produce peso bajo para la edad, pero adecuado para su talla y permite identificar desnutrición crónica que puede ser compensada o descompensada. En relación al **tratamiento**, se debe considerar que existe una *Adaptación reductiva* que altera los sistemas del organismo, para poder sobrevivir con menos calorías, lo que justifica un "modelo" de atención y a alimentación gradual. Finalmente es útil conocer los **"criterios recomendados para internación son : peso para talla menor a - 3 DE, y/o edema, mínimo en ambos pies<sup>1,2,3,4</sup>**.

En el Hospital del Niño, pese al escaso personal se han cumplido casi todos los pasos implementando algunas medidas propias del Hospital del Niño como

TABLA N° 1  
Escala temporal de las fases de estabilización y rehabilitación

FASE			
ESTABILIZACIÓN	REHABILITACIÓN		
Pasos	Días 1-2	Días 3-7	Semanas 2-6
1. Hipoglucemia	→		
2. Hipotermia	→		
3. Deshidratación	→		
4. Electrolitos	→		
5. Infección	→		
6. Micronutrientes	Sin hierro	con hierro	
7. Alimentación prudente	→		
8. Recuperación del crecimiento			→
9. Estimulación sensorial	→		
10. Preparación para el seguimiento			→

Fuente: Ashworth A, Jackson A, Khanum S, Schofield C, Ten steps to recovery Child health dialogue N° 3 y 4; 199

el de madre acompañante para manejo de hipotermia; a su ingreso en dos casos se usaron cargas IV hiperosmolares sin existir choque, pero sin mayores consecuencias; Se administraron antibióticos desde el ingreso (ver manejo de infecciones) en todos los casos de desnutridos severos, aplicando esquemas ya establecido cambiándolos oportunamente, ante sospecha de complicaciones. Se analizaron causas de no incremento de peso hasta solucionar el problema (hallándose un caso de T3 baja, y un hipotiroidismo); se ha logrado en el resto recuperación de crecimiento en el tiempo esperado. El paso 9 (estimulación y apoyo sensorial) no se cumplió, a raíz de ello se estableció convenio con fisioterapia y rehabilitación para su implementación.

La malnutrición grave es una emergencia médica que requiere tratamiento urgente, “por **fases y el cumplimiento de diez pasos trascendentales**” que desarrollaremos a manera de actualización basados en el protocolo del Centro Internacional de Investigaciones sobre las EDA de BANGLADESH, con directrices de la OMS/OPS y consiguió reducir la tasa de letalidad de un 17 % a 3.9 % <sup>1,2,8,9</sup>

**PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO SISTEMÁTICO.**- Los “diez pasos ineludibles”, se llevan a cabo en dos fases: de estabilización y de rehabilitación, cuya escala temporal y parámetros clínicos se detallan en la **Tabla 1.** <sup>1</sup>.

**LOS DIEZ PASOS TRASCENDENTALES** <sup>1,2,9,10,11,12,21:</sup>

**1. Tratar/prevenir la hipoglucemia:** El tratamiento de la hipoglucemia es prioritario. Suele aparecer junto

a la hipotermia y son signos de infección (en caso de hipotermia buscar hipoglucemia y viceversa; dar alimentos frecuentemente para evitar ambos. En un niño consciente y Dextrostix con glucemia 3 mmol/l, administre bolo de 50 ml de glucosa VO al 10% ( si no se dispone, una cucharilla de azúcar en 3.5 cucharillas de agua ó sonda nasogástrica (SNG); luego régimen inicial de fórmula 75 (F-75) cada 30 minutos durante 2 horas (un cuarto de la ración para 2 horas de cada vez); alimento cada 2 horas, día y noche. Si el niño está inconsciente, aletargado o tiene convulsiones, administre: 5 ml/kg de glucosa al 10% IV, seguido de 50 ml de glucosa al 10% por SNG. Luego régimen inicial F-75 como en el punto anterior. Ante glucemia baja, repita Dextrostix 2 horas después en sangre hasta estabilización. Seguir pasos anteriores, aun cuando no se pueda determinar glucemia.

**2. Tratar/prevenir hipotermia:** Si la temperatura axilar <35.0°C, tomar temperatura rectal y si ésta es <35.5°C, empezar alimentación inmediata (o rehidratar si es necesario); calentar al niño, incluso usando una estufa o colocar al niño directamente sobre el pecho de la madre (piel contra piel) y abrigar a ambos. Control de Temperatura corporal cada 2 horas hasta que sea > 36.5°C; asegurar abrigo permanente, especialmente durante la noche.

**3. Tratar/prevenir deshidratación:** Puede haber hipovolemia y edema simultáneos. No usar vía IV, excepto en caso de choque, evitando sobrecargar volemia. La solución habitual de rehidratación oral contiene demasiado sodio y poco potasio para un

desnutrido grave. En su lugar, usar solución especial (ReSoMal, del inglés **Re**hydration **S**olution for **M**alnutrition); su composición se consigna en la Tabla N° 2.

Tabla N° 2  
Composición del ReSoMal (\*)

Ingredientes	Cantidad
Agua (hervir y dejar enfriar)	2 litros
SRO: (3.5 g de cloruro de sodio, 2.9 g de citrato trisódico dihidratado, 1.5 g de cloruro de potásico, 20 g de glucosa).	Lo descrito en cuadro de la izquierda, sirve de modo estándar para un litro; para ReSoMal, diluir en 2 litros.
Azúcar	50 g.
Solución de electrolitos/minerales – CMV	40 ml

(\*): Un litro de ReSoMal contiene aproximadamente 45 mmol de Na, 40 mmol de K y 3 mmol de Mg. CMV = Complejo de minerales y vitaminas.

El desnutrido grave edematoso debe ser rehidratado, si está deshidratado; el edema significa una distribución anormal de agua en el organismo y no exceso. Ante diarrea/vómitos administrar ReSoMal aun en presencia de edema y su cantidad se calcula A 5 ml/Kg, administrando cada 30 minutos las primeras dos horas; Luego entre 5 a 10 mL/Kg en las siguientes 10 horas. **(La cantidad ofrecida debe basarse en la aceptación del niño y en las pérdidas de agua en heces. Se administra F-75 en las horas alternas durante este periodo hasta que el niño esté rehidratado).**

Controlar: cada media hora durante 2 horas y luego cada hora durante las 6 – 12 siguientes horas: pulso, frecuencia respiratoria, micción, frecuencia de defecación/vómito, reaparición de lágrimas y humedad de boca, enoftalmos y mayor turgencia de piel.

La taquipnea y taquicardia, pueden ser signos de infección o de hidratación excesiva; ambos, más la agravación del edema (incluye el palpebral) son signos sobrehidratación. Si persiste la diarrea, continuar régimen F-75; administrar la cantidad de ReSoMal aproximadamente igual al volumen de las heces.

En caso de **choque**, identificado por letargia, hipotermia

extrema, lento llenado capilar (> 3 segundos), pulso débil y taquicardia, (manifestaciones que pueden estar presentes de modo permanente en el desnutrido complicado), se requiere administrar glucosa al 10% 5 mL/kg a chorro. Simultáneamente con la administración de oxígeno y calentamiento del niño. Proseguir con líquidos IV a solo 15 mL/kg en la hora siguiente, usando dextrosa al 5% y cualquiera de las siguientes soluciones: cloruro de sodio al ½ (0.45%), ringer lactato. Dependiendo de la respuesta, se puede repetir esta solución en la hora siguiente, para luego, si se considera choque revertido, se administra VO con ReSoMal de 5 a 10 mL/kg, para luego alternar con F75.

Se debe tener cuidado extremo con la sobrehidratación, ya que puede complicarse con insuficiencia cardíaca congestiva.

**4. Corregir desequilibrios electrolíticos:** Los malnutridos graves tienen exceso de sodio corporal, aunque el sodio plasmático puede ser bajo (por ello la administración de grandes cargas de sodio puede ser letal); también hay déficit de potasio y magnesio y el edema se debe en parte a estos desequilibrios. No trate el edema con diuréticos. Administre potasio 3-4 mmol/kg/día, magnesio, 0.4-0.6 mmol/kg/día; Inc. le F75 (que es rica en potasio y baja en sodio) y cuya composición puede verse en la tabla correspondiente. Ante clínica compatible con hipocalcemia (tetania, espasmo carpo pedal, etc.), administrar gluconato de calcio al 10%, 100mg iniciales, diluidos, lentamente y con monitoreo cardíaco, seguido de 200 mg en las siguientes 24 horas en cuatro dosis.

**5. Tratar/prevenir las infecciones:** Iniciar este paso al manejar hipoglucemia/hipotermia; considerar que en la malnutrición grave no hay signos habituales de infección como fiebre; en el momento del ingreso administre sistemáticamente antibióticos de amplio espectro. Se recomienda (no obligatorio), usar metronidazol (7.5 mg/kg peso cada 8 horas durante 7 días, la mitad de esta dosis si pesa < de 6 kg) de forma sistemática para acelerar la reparación de la mucosa intestinal y reducir riesgos de lesión oxidativa e infección sistémica asociados al sobrecrecimiento de bacterias anaeróbicas en el intestino delgado.

Si no presenta complicaciones aparentes, use cotrimoxazol 5 ml (5mL= 40mg trimetoprim/200mg sulfametozazol) de suspensión por VO dos veces al día durante 5 días (2.5 ml si el peso es <6 kg), considerando su altísima resistencia. Si hay agravamiento o complicaciones (hipoglucemia, hipotermia, infección respiratoria o urinaria), administrar: de 50 a 200 mg/kg de ampicilina IV en dosis de cada 6 horas durante 2 días, y después 15 mg/kg de amoxicilina cada 8 horas

TABLA 3  
Fórmulas estandarizadas (composición/calorías)

Composición	Cantidad por 100 ml	
	F-75	F-100
Energía	75 Kcal	100Kcal (420 kj)
Proteína	0,9 g	2,9 g
Lactosa	1,3 g	4,2 g
Potasio	3,6 mmol	5,9 mmol
Sodio	0,6 mmol	1,9 mmol
Magnesio	0,43 mmol	0,73 mmol
Zinc	2,0 mg	2,3 mg
Cobre	0,25 mg	0,25 mg
Porcentaje de energía de:		
Proteína	5 %	12 %
Grasa	32 %	53 %
Osmolaridad	333 mOsm/L	419 mOsm/L

Fuente: Manual del Manejo del Desnutrido Grave (UNAP, Min. Salud); a estas fórmulas se aumentan minerales y vitaminas.

durante 5 días VO; si no dispone de amoxicilina, siga administrando ampicilina, pero a dosis de 50 mg/kg cada 6 horas VO; asociar 7.5 mg/kg de gentamicina, por vía IM o IV, una vez al día durante 7 días.

Si no hay mejoría clínica a las 48 horas, usar la "segunda línea de tratamiento, asociando de 5<sup>a</sup> a 100 mg/kg de cloranfenicol, IV, en dosis de cada 6 horas y cloxacilina de 50 a 100 mg/kg en dosis de cada 6 horas, por un tiempo que se considere suficiente para controlar la infección. Ante infecciones específicas, usar antibióticos específicos, (10 días si persiste anorexia) detectando otros focos y/o resistencia a antimicrobianos<sup>21</sup>.

Es procedente el uso paquete globular en casos severos de anemia (Hb < a 5) y el uso de albúmina, aunque de modo controversial, no ha demostrado su utilidad<sup>22</sup>.

**6. Corregir carencias de micronutrientes:** Aunque muchos desnutridos padecen anemia, no administrar hierro desde el principio por que el hierro puede agravar las infecciones; esperar a que empiece a aumentar de peso (segunda semana). Administrar: Vitamina A por VO el primer día (200.000 UI a niños mayores de 12 meses; 100.000 UI a niños de 6-12 meses, y 50.000 UI a niños de 0-6 meses). Por dos semanas administre suplementos multivitamínicos: 1 mg/kg de ácido fólico (5 mg el primer día); 2 mg/kg/día de cinc; 0.3 mg/kg/día de cobre; 3 mg/kg/día de hierro, solo cuando empiece a aumentar de peso. El alimento terapéutico listo para su uso (ATLU) o el BP100, son presentaciones preparadas para su uso en consulta externa; equivalen a la fórmula 100 y contienen aportes energéticos,

vitamínicos y proteicos requeridos para el tratamiento. Llenan una necesidad sentida en niños que no pueden permanecer hospitalizados por tiempo prolongado.

**7. Empezar a alimentar prudente y adecuadamente:**

La primera fase es de "estabilización" y en ella es importante alimentar al niño ingresado tan pronto como sea posible, proporcionando calorías y proteínas necesarias para mantener los procesos fisiológicos básicos. Las características de la alimentación en la fase de estabilización son: tomas pequeñas, frecuentes de un alimento de baja osmolaridad y pobre en lactosa; alimentación por VO o SNG (no utilizar preparados parenterales) con 100 cal/kg/día, 1.5 g de proteína/kg/día, 130 ml/kg/día de líquido (100 ml/kg/día si el niño tiene edema grave). Continuar con seno materno a los niños amamantados. Usar regímenes con F75 y F100, cuya composición se consigna en la tabla N° 3.

Aumente gradualmente volumen de alimento y reduzca frecuencia. Si no consigue que ingiera 80 kcal/kg/día, (tomando en cuenta insistencia, persuasión, vómito, complete alimentación con SNG y no administre mas de 100 kcal/kg/día durante esta fase.

Controle y registre: Cantidades servidas, no ingeridas, vómito, frecuencia de heces acuosas, el peso corporal diario. Durante la fase de **estabilización**, la diarrea debe disminuir gradualmente y los niños con edema deben perder peso, si la diarrea persiste o se agrava considerablemente a pesar de una realimentación cautelosa, considerar uso de vía IV.

**8. Lograr la recuperación del crecimiento:** Respetar la fase de rehabilitación, hasta conseguir aumento de peso >10 g/kg/día. Se considera haber llegado a

esta fase cuando el niño ha recuperado el apetito (habitualmente una semana después del ingreso). Se debe cambiar el **régimen inicial** de F-75 a F100, en la misma cantidad del **régimen de recuperación** por 48 horas y después continuar con F-100, aumentando en cada una de las tomas siguientes 10 ml hasta que el niño deje algo de la comida, con un límite máximo de 220 mL/Kg.

Ante taquicardia y/o taquipnea reducir la cantidad de cada toma (16 mL/kg/toma de F-100 cada 4 horas durante 24 horas, 19 mL/kg/toma durante las 24 horas siguientes, 22 mL/kg/toma durante las 48 horas siguientes, y después aumente cada toma en 10 ml como se ha indicado). Después de la transición administrar, tomas frecuentes hasta llegar a 150-220 kcal/kg/día. Medir diariamente aumento de peso, con registro diario y semanal. Ver anexo 1 Protocolo de

Atención Crítica (PAC). Evaluar permanentemente aumento de peso.

**9. Proporcionar estimulación sensorial y apoyo emocional:** En el desnutrido grave existe retraso del desarrollo mental y conductual, por lo que requiere atención con calidad y calidez; implementar ludoterapia por ejemplo y rehabilitación integral.

**10. Asegurar seguimiento de la recuperación:** Se considera que un niño se ha recuperado si su peso es del 90% del que le correspondería según su talla (equivalente a -1 DE); no obstante, puede seguir teniendo bajo peso para su edad, debido al retraso del crecimiento. Lo anterior no es factible corregir y puede mantenerse en esta situación y para ello requiere asegurar controles, realizar orientación nutricional y continuar con orientación sensorial.

## REFERENCIAS

1. Ashworth A, Khanum S, Jackson A, Schofield C. Directrices para el tratamiento hospitalario de los niños con malnutrición grave. Organización Mundial de la Salud NLM:WS 115; 2004.
2. Tamayo L. Desnutrición. En: Aranda E, Díaz M, Tamayo L, Sandoval O, Mazzi E, Bartos A, Peñaranda R, Quiroga C, eds. Texto de la Cátedra de Pediatría – UMSA. Elte Impresiones: La Paz /Bolivia 2007.p.390-409.
3. Lucas B. Nutrición en la infancia. En: Kathleen L, Escott-Stump S, eds. Nutrición y Dietoterapia, 10ª ed. México:McGrawHill 2003.p.260-80.
4. Bueno M, Sarría A. Malnutrición. En: Bueno M, Sarría A, eds. Nutrición en Pediatría, 2da ed. Madrid:Ergon 2003.p.313-23.
5. OMS/OPS. Curso de capacitación sobre el tratamiento de la desnutrición grave. 2.- Principios de la atención 2002.
6. OMS/OPS. Curso de capacitación sobre el tratamiento de la desnutrición grave. 1. Introducción. WHO/NHD/2.4(p)2.2002.
7. OMS/OPS. Curso de capacitación sobre el tratamiento de la desnutrición grave. 1. Introducción. WHO/NHD/2.4(p)2. 2002.
8. OMS/OPS. Curso de capacitación sobre el tratamiento de la desnutrición grave. 2. Principios de atención. WHO/NHD/2.4(p)2.2002.
9. OMS/OPS. Curso de capacitación sobre el tratamiento de la desnutrición grave. 3. Tratamiento inicial. WHO/NHD/2.4(p)2.2002.
10. OMS/OPS. Curso de capacitación sobre el tratamiento de la desnutrición grave. 4. Alimentación. WHO/NHD/2.4(p)2.2002.
11. OMS/OPS. Curso de capacitación sobre el tratamiento de la desnutrición grave. 5. Atención diaria. WHO/NHD/2.4(p)2.2002.
12. OMS/OPS. Curso de capacitación sobre el tratamiento de la desnutrición grave. 6. Vigilancia y resolución de problemas. WHO/NHD/2.4(p)2.2002.
13. OMS/OPS. Curso de capacitación sobre el tratamiento de la desnutrición grave. 7. Participación materna en la atención. WHO/NHD/2.4(p)2.2002.
14. Ministerio de Salud y Deportes – Dirección de Salud. Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia en el marco de la meta “Desnutrición Cero” – AIEPI NUT – Cuadro de Procedimientos – Bolivia 2006.
15. Rodríguez s, Arancibia a, Llaguita b, Andrade S, Ramírez N. Manejo del desnutrido grave en el Hospital del Niño“ Dr. Ovidio Aliaga Uria <http://www.ops.org.bo/textocompleto/nnu28803.pdf>
16. Introducción Bhan M, Bhandari N, et al.. Tratamiento del Niño Desnutrido Grave: Perspectiva desde Los Países en Vías de Desarrollo. BMJ . 2003; 326:146-151
17. Aguilar A, Araya M, Weistab G, Peña y Lillo C, Bocangeld; Tapia R, Chavez R. Evaluación del desnutrido severo menor de cinco años en redes de salud. de La Paz y el Alto. Rev Soc Bol Ped 2005 44:4-10.
18. Cordero D, Mejía M. Centro Documentación e Información OMS/OPSD Bolivia. Los nuevos patrones de crecimiento de la OMS. Bolivia julio 2007.
19. Weistab G, Soria R, Araya M. Desnutrición grave en un hospital pediátrico. Rev Soc Bol Ped 2006 45:90-4.
20. Sferir R, Agauayo M. Desnutrición. Rev Inst Med Sucre 2000 116:43-53.
21. Ministerio de Salud y Deportes – Unidad de atención a las personas. Manejo del desnutrido grave complicado 2006.
22. Leon L, Latorre J, Rodriguez M. Uso de albúmina humana en desnutrición edematosa. Salud UIS 2007;39:98-104.
23. Agudelo G, Cardona O, Velasquez C, Parra B, Acosta M, Morales M, Bernal C, Burgos L. Concentración sérica de cobre “libre” en desnutridos graves. Rev Chil Nutr 2006;33:188-97.

**EDUCACIÓN MÉDICA CONTÍNUA****¿Cuál es su diagnóstico ?**

Dra. Ruth Fernández Hinojosa\*, Dra. Astrid Riveros Morón \*\*, Dr. Delfo Carballo Montesinos \*\*\*

**RESUMEN****PRESENTACION CLÍNICA**

Niño de 8 años de edad que consulta por presencia de nodulaciones en región cervical izquierda de 6 meses de evolución, que aumentaron de tamaño progresivamente y se hicieron bilaterales. Sin antecedentes familiares ni personales de importancia. La ecografía informa nodulaciones en la cadena cervical posterior izquierda.

Al internarse para la toma de biopsia, se describe un paciente en buen estado general, se palpan adenopatías que siguen el trayecto de ambas cadenas cervicales, de predominio en la región cervical posterior izquierda, no dolorosas y adheridas a planos profundos. Signos vitales dentro de parámetro normales, con 25 kilos de peso, menor en 1 Kg al peso ideal. El hemograma muestra hematocrito 0,38 L/L, leucocitos  $7.0 \times 10^9/L$  con predominio de linfocitos 50 % y la presencia de 2 a 4 células atípicas; la serie roja con hipocromía y anisocitosis y VES de 34 mm la primera hora. La radiografía de tórax muestra hilos cargados y leve ensanchamiento del mediastino superior. La TAC de abdomen descubre una imagen hipodensa y redondeada en hígado. Se realizó aspirado de médula ósea que resultó normal.

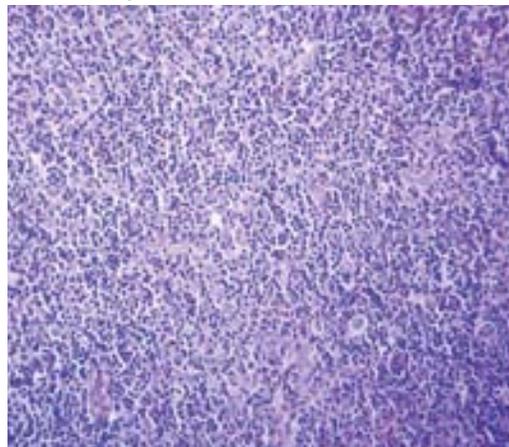
**DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA**

Ganglio linfático de consistencia firme, ligeramente ovalado, bien encapsulado, de color amarillento, mide 1,5 x 1,5 x 1 cm. Al corte es blanquecino y homogéneo.

**DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA**

Histológicamente se observa un ganglio linfático con arquitectura totalmente alterada por proliferación interfolicular y paracortical, que borra los folículos y los cordones medulares. Esta proliferación está formada por eosinófilos, linfocitos pequeños, células plasmáticas y macrófagos, además de células grandes mononucleadas, binucleadas y polinucleadas. En estas últimas, los núcleos son grandes con cromatina laxa casi vesiculares con un nucléolo prominente acidófilo. Las células binucleadas presentan núcleos frente a frente, mostrando una imagen en espejo. No se observa necrosis y la cápsula es delgada pero infiltrada por linfocitos.

**Fig 1. Ganglio linfático a menor aumento proliferación celular difusa**



\*Patóloga del Hospital del Niño La Paz - Bolivia. Docente emérito UMSA. Correo electrónico: ruthimel@hotmail.com

\*\* Pediatra oncóloga, Hospital del Niño La Paz - Bolivia.

\*\*\* Patólogo - Master en Anatomía patológica. Docente emérito UMSA.

Fig 2.- Célula binucleada con nucléolos acidófilos prominentes y eosinófilos en la parte superior.

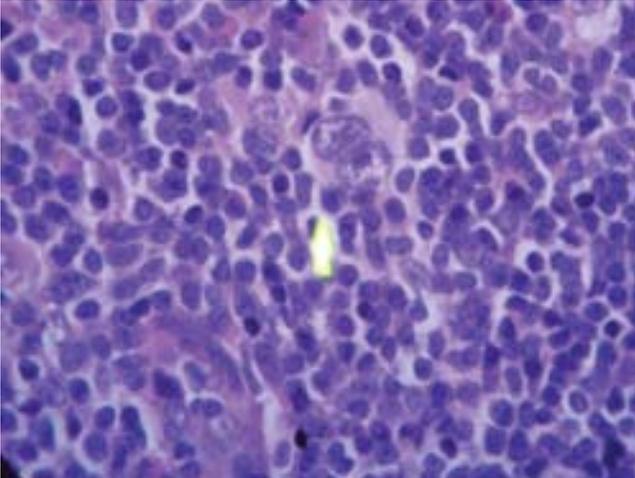
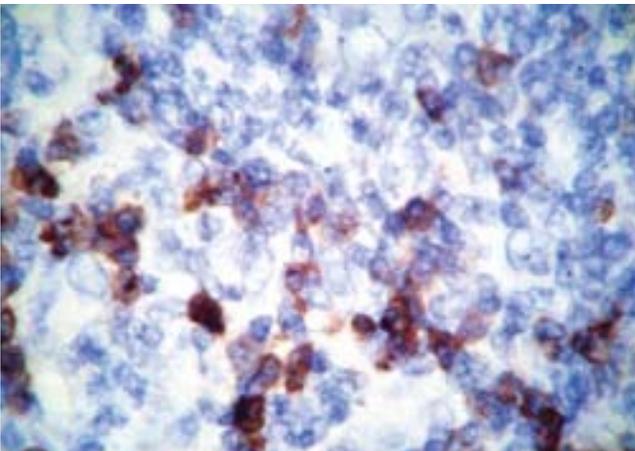
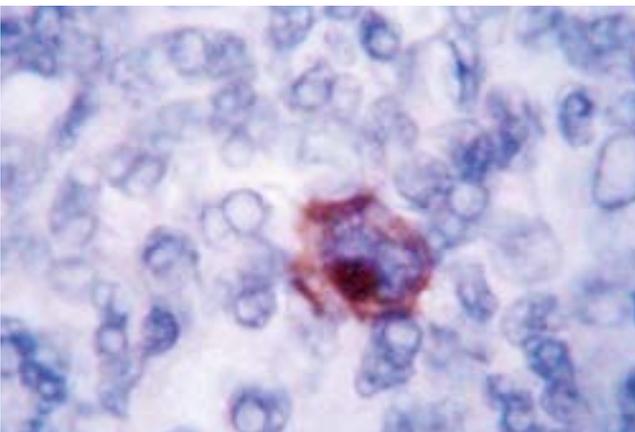


Fig 3.- Inmunohistoquímica positiva en la membrana y el citoplasma de las células binucleadas y otras mononucleares grandes

CD15



CD30



## ¿CUÁL ES SU DIAGNÓSTICO?

- 1.- Linfadenitis inespecífica
- 2.- Linfadenopatía por parásitos
- 3.- Linfoma de Hodgkin
- 4.- Linfoma no Hodgkin de células grandes

## DIAGNOSTICO: LINFOMA DE HODGKIN CLASICO, VARIEDAD CELULARIDAD MIXTA

### COMENTARIO

El linfoma de Hodgkin es una neoplasia que afecta generalmente a varones, con dos picos importantes por la edad, entre la primera y segunda década de la vida, 9 a 11 años, y en adultos jóvenes, 40 años aproximadamente<sup>1</sup>. En nuestro medio, la presentación en niños es más temprana, 4 a 5 años<sup>2</sup>, siendo extremadamente rara en niños menores de 2 años y constituye el 20 a 30 % de todos los linfomas<sup>3</sup>. Se prefiere la denominación de linfoma, pues es una verdadera proliferación neoplásica monoclonal, de células B originadas en las células centrofoliculares, que se acompaña también de una proliferación no neoplásica de polimorfonucleares, especialmente eosinófilos, linfocitos maduros pequeños, células plasmáticas e histiocitos<sup>4</sup>.

Generalmente se inicia con adenopatías cervicales en 60 a 80 % de los casos, siendo las presentaciones mediastinales y abdominales menos frecuentes; la presentación extraganglionar es extremadamente rara. Si existen síntomas estos son fiebre, sudor nocturno y pérdida de peso<sup>1</sup>.

Si antes se pensaba que existía un factor epidemiológico que lo hacía transmisible, actualmente se sabe que en una proporción hasta del 85 %, las personas con linfoma de Hodgkin tienen infección por virus de Epstein-Barr, especialmente en la variedad celularidad mixta<sup>5</sup>.

La clasificación también cambió en los últimos años y hoy se consideran dos variedades: el linfoma de Hodgkin predominantemente linfocítico nodular y el linfoma de Hodgkin clásico, este último continúa con los 4 subtipos: predominio linfocítico, esclerosis nodular, celularidad mixta y depleción linfocitaria<sup>6,7</sup>. El linfoma de Hodgkin con celularidad mixta se caracteriza por presentar una cápsula delgada, sin fibrosis ni en los septos internos, proliferación difusa de eosinófilos, linfocitos, células plasmáticas, polimorfonucleares e

histiocitos, con células neoplásicas mononucleares o células de Hodgkin, células binucleadas típicas o de Reed-Sternberg, presente en la Fig 2, y escasas células lacunares con abundante citoplasma claro. Para el diagnóstico, es imprescindible encontrar la célula de Reed-Sternberg.

#### **INMUNOHISTOQUIMICA**

Para confirmar el diagnóstico, se realizaron tinciones de inmunohistoquímica con CD15, que es positivo

en casi todos los casos de linfoma de Hodgkin, en la membrana y el citoplasma de las células de Hodgkin y las de Reed-Sternberg, así como el CD 30 que también tiñe las células de Reed-Sternberg. Si se hacen tinciones para células B, son positivas las poblaciones centrofoliculares y en alto porcentaje se puede confirmar la infección por EBV con el anticuerpo específico LMP<sup>8</sup>.

#### **REFERENCIAS**

1. Warnke RA, Weiss LM, Chan JK, Cleary M, Dorfman RF. Tumors of the lymph nodes and spleen. Armed Forces Institute of Pathology. Electronic fascicle 2.0. Washington; 2003
2. Base de datos. Laboratorio de anatomía patológica del Hospital del Niño, La Paz 1984-2007
3. Dehner LP. Pediatric surgical pathology. 2<sup>nd</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1987; p.833-41
4. H.Stein, Delsol G, Pileri S, Siad J, Mann R, Poppema S, et al. Hodgkin lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardimen J, editors. Pathology & genetics. Tumours of Haematopoyetic and lymphoid tissues. World Organization Classification of tumours. Lyon: IAR; 2001. p. 237-53
5. Chang KL, Albuja PF, Chen YY, Johnson R.M., Weiss LM. High prevalence of Epstein-Barr virus in the Reed-Sternberg cells of Hodgkin disease occurring in Perú. Blood 1993; 83; 496-501
6. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, et al. A revised European-American Classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994; 84: 1361-92
7. Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K, Harris M, Harris NL, Jaffe ES, et al. European Task Force on Lymphoma proyect on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic an immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. Blood 2000; 96: 1889-1899
8. Marafioti T, Hummel M, Foss HD, Laumen H, Korbjuhn P, Anagnostopoulos I, et al. Hodgkin and Reed-Sternberg cells represent an expansion of a single clone originating from a germinal center B-cell with functional immunoglobulin gene rearrangements but defective immunoglobulin transcription. Blood, 2003; 95: 1443-50

## ASEGURANDO LA CALIDAD

# Protocolo diagnóstico terapéutico de la preeclampsia grave y eclampsia

Dr. Oscar Vera Carrasco

### INTRODUCCIÓN

La preeclampsia y sus complicaciones son la primera causa de muerte materna en países en desarrollo como el nuestro. La incidencia de preeclampsia en los países desarrollados es del 5-8 %, y la de eclampsia del 0,2% del total de embarazos, y es más frecuente en primíparas o en pacientes con enfermedades vasculares (hipertensión arterial, alteraciones renales o diabetes mellitus). En conjunto, representan el 17% de la mortalidad materna durante el embarazo.

La mortalidad perinatal es del 15%, aumenta con la multiparidad, la gravedad de la preeclampsia y la menor edad gestacional, y generalmente es debida a abrupcio placentae, asfixia fetal o complicaciones de la prematuridad. Aproximadamente mueren 600.000 mujeres por año debido a eclampsia en el mundo, de las cuales el 99% pertenecen a países en desarrollo.

El objetivo de la presentación del presente protocolo es hacer conocer nuestra experiencia sobre el manejo y tratamiento de esta importante patología en la Unidad de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Tórax (*centro de referencia para el manejo de la eclampsia y otras complicaciones obstétricas de los servicios de salud de las ciudades de La Paz y El alto*), la bibliografía internacional revisada y algunas de las conclusiones de un reciente seminario realizado el presente año sobre el tema en nuestra Facultad de Medicina, donde participaron especialistas y docentes de Obstetricia del Hospital de la Mujer, el centro Materno Infantil de la CNS, Terapia Intensiva, Nefrología y representantes del SEDES La Paz

### DEFINICIONES

- **Preeclampsia:** hipertensión gestacional [presión arterial sistólica (PAS) mayor de 140 mmHg (o incremento de 30 mmHg) o presión arterial diastólica

(PAD) igual o mayor de 90 mmHg (o incremento de 15 mmHg), que comienza entre la semana 20 de gestación y las 24 horas post parto], más proteinuria (igual o mayor de 0,3 g/l en una muestra de orina de 24 horas o mayor de 1 g/l en una muestra aislada) y edema periférico.

- **Preeclampsia severa o grave:** PAS igual o mayor de 160 mmHg, PAD igual o mayor de 110 mmHg o PAM igual o mayor de 120 mmHg, proteinuria igual o mayor de 5 g/día y edema generalizado. Presenta además alguna de las siguientes características: oliguria menor a 500 ml/día o creatinina sérica mayor a 2 mg/dl, alteraciones visuales y cefalea, cianosis y edema pulmonar, disfunción hepática (dolor epigástrico o en hipocondrio derecho y TGO elevado), trombocitopenia (menor a 100000/ml) y eclampsia.

- **Eclampsia:** es la preeclampsia que cursa con convulsiones, coma o ambos. Es infrecuente antes de la 20ª semana y, si aparece antes, hay que sospechar una mola hidatiforme o un síndrome antifosfolípido.

### ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia aun es desconocida. Se involucran factores inmunológicos (la exposición previa a antígenos paterno-fetales protege) y genéticos (maternos y paternos). Parece iniciarse por una deficiente implantación del trofoblasto, con insuficiente angiogénesis e isquemia placentaria, que provocan la liberación de mediadores y sustancias citotóxicas productoras de disfunción endotelial, la cual cursa con alteraciones del tono vascular, de la permeabilidad y de la expresión procoagulante,

En consecuencia, son muchos los mecanismos que se han sugerido como causantes de la preeclampsia,

\* Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Jefe del Departamento de Terapia Intensiva del I.N.T  
Profesor Emérito de la Facultad de Medicina U.M.S. Correo Electrónico: oscar4762@yahoo.es

entre ellos la anormal placentación, disfunción neurológica, inmunocomplejos en placenta y otros órganos, metabolismo anormal de las prostaglandinas, daño endotelial, factores citotóxicos contra las células endoteliales, predisposición genética, vasoespasmo y volumen plasmático reducido en la enfermedad severa.

Los factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia (Cuadro 1) producen las siguientes alteraciones:

- En el sistema cardiovascular: hipertensión arterial (por aumento de las resistencias vasculares sistémicas), hipovolemia, edema agudo de pulmón (por disminución de la presión oncótica secundaria a la proteinuria, por alteración de la permeabilidad o por fallo cardíaco).
- Endoteliosis renal: proteinuria y disminución del filtrado glomerular, que no suele llevar por sí solo a insuficiencia renal aguda y que produce en muchas ocasiones hiperuricemia como única alteración.
- En el sistema nervioso: encefalopatía hipertensiva y edema (por disminución de la presión oncótica y la lesión endotelial), hemorragias o isquemia, que se expresan por cefaleas, convulsiones, etc.
- Necrosis hepatocelular, hemorragia, rotura hepática o infarto.
- Otras alteraciones maternas: pulmonares (edema agudo de pulmón, alteraciones en la V/Q y edema de vía aérea superior), hematológicas (trombopenias, coagulación intravascular diseminada, síndrome de HELLP), oculares, etc.
- Insuficiencia uteroplacentaria que puede provocar prematuridad, peso bajo y abruptio placentae.

**Cuadro 1. Factores de riesgo para el desarrollo del preeclampsia**

Mola Hidatídica (más del 70%)  
Hidrops fetal o hidropesía fetal (> 50%)  
Preeclampsia o eclampsia previas (> 50%)  
Diabetes insulino dependiente (> 50%)  
Embarazo múltiple (30%)  
Historia familiar de preeclampsia

### CUADRO CLÍNICO

La triada clásica de la preeclampsia es: hipertensión arterial sistémica, proteinuria y edema. La hipertensión debe ser confirmada por dos tomas separadas por al menos 6 horas, siempre que la urgencia lo permite. Aparece sobre todo después de la 20ª semana de gestación.

Las convulsiones, tipo gran mal, son las que marcan la diferencia entre la preeclampsia y la eclampsia.

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es clínico, el mismo que se confirma con exámenes de laboratorio y de gabinete (Cuadro 2). El criterio para hacer el diagnóstico de eclampsia es la aparición de convulsiones en una embarazada que muestre preeclampsia después de la vigésima semana de la gestación o durante las primeras 48 horas después del parto. Se describieron casos hasta 10 días post parto. La evolución de la eclampsia puede ser gradual, pero el inicio real de las convulsiones generalizadas puede ser repentino y constituir una urgencia gravísima de tipo médico. Se debe estar atento a la aparición de cefalea, visión borrosa, fotofobia, dolor epigástrico o en el cuadrante superior derecho del abdomen e hiperreflexia.

**Cuadro 2. Diagnóstico de la preeclampsia severa y eclampsia**

#### Historia Clínica (general y ginecológica)

- **Sintomatología:**
  - Alteraciones visuales: visión borrosa, fotofobia, escotomas, centelleos, diplopía y amaurosis.
  - Alteraciones neurológicas: cefalea, vértigos, zumbidos, hormigueo en manos y cara.
  - Dolor abdominal (en rotura hepática), convulsiones (eclampsia), epigastralgia, náusea, vómitos.
  - Sangrado vaginal y contracciones tetánicas (en abruptio placentae).
  - Manifestaciones fetales: test de vitalidad fetal o perfil biofísico anormal, oligohidramnios, retardo del crecimiento intrauterino (RCIU).
- **Exploración física:**
  - Constante vitales: PAS > 160 o PAD 110 mmHg.
  - Ocular: ictericia, petequias, espasmo retiniano.
  - Respiratorio: Signos de edema agudo de pulmón o Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA).
  - Abdominal: dolor en hipocondrio derecho, epigastrio o hipogastrio.
  - Urinaria: oliguria (diuresis < 500 ml/día), proteinuria
  - Extremidades: edemas

- **Laboratorio:**
- Hemograma: datos de hemólisis con descenso de hematocrito, aumento de LDH y de bilirrubina indirecta, descenso de haptoglobina, alteraciones en frotis de sangre periférica.
- Plaquetopenia: < 100.000/ml.  
Aumento de enzimas hepáticas.  
Hiperuricemia > 6,2 mg/ml  
Disminución de la depuración de creatinina.
- Orina: proteinuria severa ( $\geq 5$  g/día)
- **Imagenología:**
- Ecografía ginecológica, TAC o resonancia magnética (en hematoma hepático).
- Neurológica: hiperactividad central, reflejos aumentados, persistencia de clonus refleja, posibilidad de convulsiones (en eclampsia).

La preeclampsia grave requiere monitorización hemodinámica estricta, la que debe mantenerse 24 a 48 horas después del parto, ya que la mayoría de las complicaciones aparecen en este periodo. Pueden requerirse TAC o RM para confirmar el edema cerebral u otras alteraciones.

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debe realizarse con disfunciones renales, puede confundirse si cursa sola o principalmente con proteinuria; hipertensión crónica, aquella que empieza antes del embarazo o la hipertensión del embarazo que no presentó signos de preeclampsia o persiste después de 12 semanas post parto; enfermedades neurológicas asociadas con edema cerebral; patologías cardiopulmonares, y más específicamente con otras causas de alteraciones enzimáticas como el hígado graso del embarazo, hepatitis viral y colestiasis; trombocitopenia debida a purpura trombocitopénica trombótica (PTT), la que se caracteriza por presentar fiebre, hemólisis intravascular, falla renal, trombocitopenia y alteraciones neurológicas; lupus eritematoso sistémico, que se diferencia por marcadores serológicos.

#### MANEJO Y TRATAMIENTO

- El único tratamiento definitivo de la preeclampsia grave es la extracción fetal y placentaria, la que resuelve los síntomas en 48 a 72 horas, a excepción de las complicaciones graves como la hemorragia

cerebral, la necrosis renal cortical y el fallo cardiaco. La extracción fetal está recomendada ante el empeoramiento materno con desarrollo de algún criterio de preeclampsia grave. Sólo excepcionalmente se tratará de forma conservadora para ganar maduración fetal. La extracción fetal también está recomendada en casos de sufrimiento fetal.

- Si el feto es muy inmaduro, la estabilización de la paciente y la observación, si es posible, son los mejores abordajes.
- El reposo en cama y un tratamiento con soluciones por vía parenteral deben ser iniciados.
- La presión arterial debe controlarse con vasodilatadores.
- En ausencia de edema pulmonar, los diuréticos deben evitarse, ya que pueden disminuir más el volumen sanguíneo circulante y el flujo sanguíneo al útero.
- El tratamiento estándar como profilaxis de la actividad convulsiva es el sulfato de magnesio.
- Deben mantenerse registros detallados de los líquidos administrados y eliminados. Dado que la función renal suele afectarse, un aumento del agua corporal total puede causar edema pulmonar. En casos poco frecuentes, si se permite el desarrollo de hiponatremia puede producirse edema cerebral.
- Debe mantenerse de forma constante el equilibrio hidroelectrolítico post parto para prevenir la hipovolemia y la hipoperfusión renal.
- Cabe señalar que incluso en la preeclampsia leve, la diplopía puede indicar el desarrollo de edema cerebral. Puede utilizarse en esta situación el tratamiento estándar con monitol, con o sin furosemida.
- Los pacientes con preeclampsia grave pueden desarrollar edema pulmonar y SDRA como en cualquier otro paciente crítico. Las indicaciones para el soporte ventilatorio mecánico son las mismas en estos pacientes.
- La coagulación intravascular diseminada (CID), especialmente la asociada al Síndrome HELLP, puede requerir un gran volumen de transfusión de productos sanguíneos. En la preeclampsia, debido a la vasoconstricción y al aumento del riesgo de edema pulmonar, a menudo se prefieren los crioprecipitados al plasma fresco congelado (PFC). Esto reduce el volumen de productos sanguíneos infundidos.
- El tratamiento del Síndrome HELLP es parecido al dado para la eclampsia severa. Debe estabilizarse a los pacientes, comprobar y corregir los perfiles de la coagulación y evaluar el bienestar y la madurez fetal. Los fetos mayores de 35 semanas o con pulmones maduros deben ser preparados para el parto, que puede llevarse a cabo por vía vaginal en la mayoría

de los casos. La inmadurez fetal se asocia al riesgo de CID, insuficiencia renal aguda o rotura hepática y hematoma subcapsular cuyo manejo puede ser expectante. El reposo en cama, los líquidos vía intravenosa y los antihipertensivos son esenciales (Fig. 1).

### TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO

- Deben tratarse las hipertensiones arteriales (HTA) graves (> 160/105) y las que se acompañan de lesión orgánica (hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia renal, edema de pulmón, edema cerebral y hemorragia cerebral).
- El objetivo es alcanzar una PA de 140 – 155/90 – 105. No debe reducirse la PA más del 20 – 30%, para evitar insuficiencia uteroplacentaria.
- Fármacos antihipertensivos:
- La **Hidralazina** (relajante del músculo liso arterial), es el antihipertensivo de elección. Se inicia con 5 mg vía I.V., y se puede repetir cada 20 minutos hasta una dosis máxima de 40 mg.
- El **Labetabol** (bloqueante adrenérgico alfa y beta), es efectivo y seguro. Iniciar con 10 a 20 mg vía I.V., y se repite duplicando la dosis cada 20 minutos hasta una dosis total de 300 mg, o bien se inicia una perfusión a 1 – 2 mg/minuto. Se debe evitar en caso de bradicardia, asma bronquial, insuficiencia cardíaca o bloqueo aurículo-ventricular.
- El **Nifedipino** (relajante muscular y uterino), potencia la acción del sulfato de magnesio. Dosis 20 mg, cada 12 horas por vía oral (comprimidos de acción sostenida). Debe evitarse el uso por vía sublingual.
- Otros tratamientos menos utilizados son: **Nitroglicerina** intravenosa a razón de 10 mg/minuto. Cuando la hipertensión arterial no responde a los anteriores fármacos quizá sea necesario otro más potente, como el **Nitroprusiato de sodio**, vasodilatador potente que requiere corrección previa de la volemia; comenzar con 0,25 mcg/kg/minuto, incrementando cada 5 minutos hasta el control de la PA o llegar a 3 mcg/Kg/min., sin prologar la infusión más de 30 minutos para evitar la toxicidad fetal por cianuro.

No se debe utilizar los IECA (por fetopatía e IRA) ni los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

### TRATAMIENTO ANTICONVULSIVANTE

El **Sulfato de magnesio** es el fármaco de elección para el tratamiento y profilaxis de la eclampsia. La dosis es de 4 g (diluido en 10 ml de dextrosa al 5% o solución salina isotónica, dependiendo el uso de estas

soluciones como diluyentes de la presencia de edema cerebral y/o cifras tensionales arteriales) perfundidos en 4 minutos. Si se repite la convulsión en un término menor de 2 horas, se podría repetir el bolo intravenoso de 2 a 4 g.

Como profilaxis se administra la misma dosis, pero más lentamente (4 g en 15 minutos).

En ambos casos debe mantenerse una perfusión de 1 a 3 g/hora (diluido en solución de dextrosa al 5% o solución salina isotónica) hasta 24 horas después del parto.

Vigilar: PA, reflejos (rotuliano), frecuencia respiratoria y cardíaca, diuresis (mayor 0,5 ml/Kg/hora); si es factible determinar la concentración de magnesio en sangre (Cuadro 3).

La infusión rápida de Sulfato de Magnesio puede ocasionar diaforesis, sudor o mareos (por vasodilatación e hipotensión), náuseas, cefaleas, debilidad muscular y palpitaciones.

Cuadro 3. Efectos adversos del magnesio según los niveles de Mg sérico

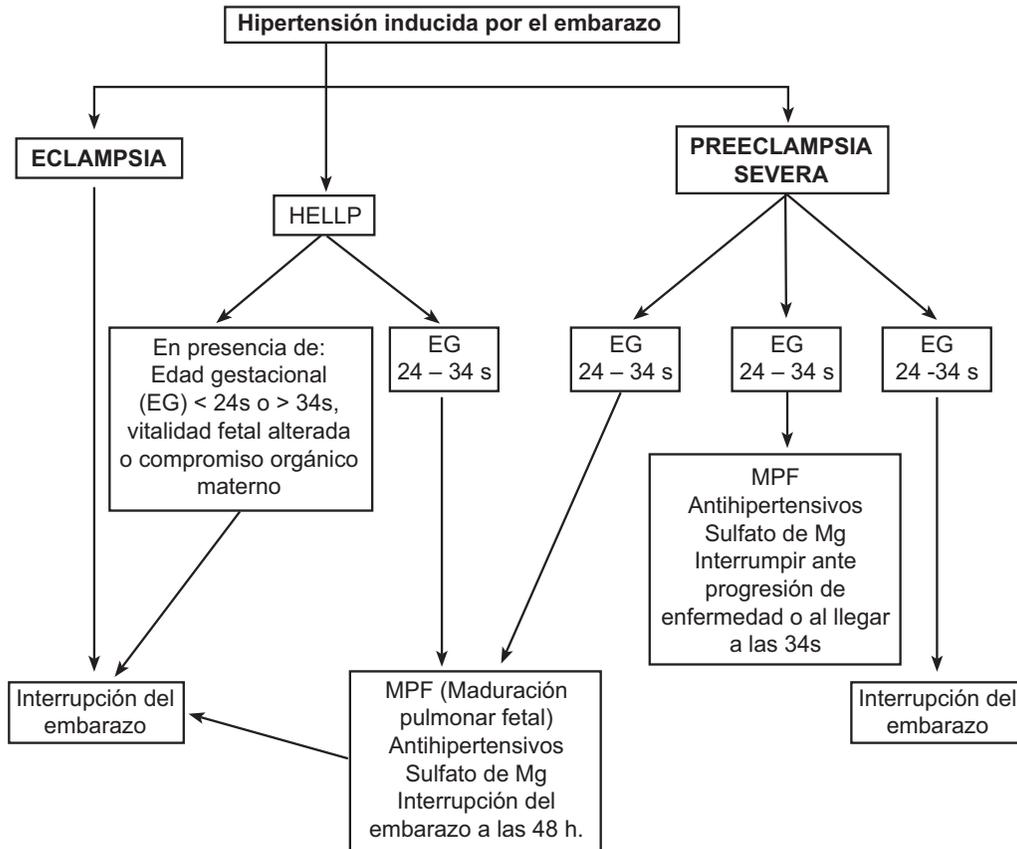
Magnesio sérico (mEq/l)	Efectos
1,5 – 2	Niveles fisiológicos Rango terapéutico Pérdida de reflejos profundos Relajación muscular, depresión respiratoria, bloqueo A – V. Paro cardíaco
4 – 8	
8 – 10	
10 – 17	
> 20	

En caso de intoxicación, suspender la infusión de sulfato de Mg y administrar gluconato de calcio, una dosis de 1g I.V., lento diluido (en 5 minutos) e instaurar las medidas necesarias de soporte vital.

El **Diazepan** cuando es utilizado como anticonvulsivo puede causar depresión del SNC en la madre y en el feto, además hipotonía en este último.

En cuanto a la **Fenitonia**, este fármaco es menos eficaz que el sulfato de magnesio.

Fig.1.



## REFERENCIAS

1. Sibai B, Dekker G, Kupfermin N. Preeclampsia. Lancet 2005; 365: 785-99
2. Lain KY, Roberts JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. JAMA 2002; 287: 3183-6
3. American College of Obstetrician and Gynecologists. ACOG practice bulletin Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Int J Gynaecol Obstet 2002; 77: 67-75
4. Sanchez-Sanchez SM, Figueira-Iglesias JC. Hipertensión arterial asociada al embarazo. En: Montejo JC, Garcia de Lorenzo A, Ortiz-Leyba, Bonet A. Manual de Medicina Intensiva. 3ª edición. Madrid. Editorial Elsevier 2006; 535-9
5. Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group. The Magpie Trial: a randomized trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for children at 18 months. BJOG 2007; 114: 289-99
6. Moon ME, Luchette FA, Critchlow JF. Problemas obstétricos en la UCI. En: Irwin RS, Rippe JM. Cuidados Intensivos. 3ª edición. Madrid. Editorial Marbán 2002; 714-7
7. Vera-Carrasco O. Eclampsia y otras complicaciones obstétricas. En: Vera-Carrasco O. Terapia Intensiva: Manual de Procedimientos de Diagnóstico y Tratamiento. 2ª Edición. La Paz (Bolivia). Impresiones Gráficas "Virgo" 2003; 208-20
8. Das Neves A, Golubicki JL, Vasquez D. Manejo de la enfermedad hipertensiva del embarazo. En: Wainsztein NA, San Román E. Algoritmos en Medicina Crítica Trauma y Emergencias. 1ª edición. Buenos Aires 2008; 148-9
9. Magee LA, Chan C, Waterman EJ. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: metaanalysis. BMJ 2003; 327: 955-60
10. Steingrub JS. Pregnancy-associated severe liver dysfunction. Crit Care Clin 2004; 20: 763-76

## ASEGURANDO LA CALIDAD

# Las buenas prácticas clínicas en nuestro país, con énfasis en el uso de fármacos

Dr. Oscar Vera Carrasco

Las Buenas Prácticas Clínicas (Good Clinical Practice (GCP) USA, Good Clinical Research Practice (GCRP) UK, GCRP, WHO) representan la norma que debe regir a los estudios clínicos, de suerte que su diseño, ejecución y el correspondiente informe sobre las actividades realizadas ofrezcan garantía pública, que los datos sean confiables y que los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos sean también debidamente protegidos.

Para conocimiento de la comunidad académica y científica de nuestro país, y en particular para los docentes e investigadores de ciencias de la Salud, cabe recordar que en el contexto de la Política Nacional de Medicamentos, que establece la elaboración de la normativa para el desarrollo de estudios clínicos y apoyo a la investigación científica sobre el uso de fármacos y todas aquellas sustancias consideradas como medicamentos en la Ley del Medicamento 1737 y su Decreto Reglamentario 25235, el Ministerio de Salud y Deportes de nuestro país a través de la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud, en cuya Comisión Farmacológica Nacional participan dos miembros de nuestra Facultad de Medicina, ha elaborado la **NORMA PARA ESTUDIOS CLINICOS**, la misma que fue aprobada mediante Resolución Ministerial el 23 de noviembre de 2004 y que esta vigente hasta la fecha.

Esta norma de ser aplicada para todos los estudios clínicos con medicamentos o productos en fase de investigación clínica que se realicen en Bolivia, incluyendo radiofármacos, hemoderivados, alérgenos, plantas medicinales y todas aquellas sustancias consideradas como medicamentos en la Ley antes mencionada. **Es de aplicación obligatoria** por parte

del Ministerio de Salud y Deportes a través de la dirección de Medicamentos y Tecnología de Salud, así como por personas o entidades que lo requieran.

En consecuencia, todos los estudios clínicos a realizarse deberán cumplir con esta norma y estar orientados hacia alguno de los siguientes fines: a) Poner de manifiesto sus efectos farmacocinéticos y/o farmacodinámicos; b) Establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada y c) Conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad.

Está permitido la realización de todos los tipos de estudios clínicos de acuerdo a los objetivos perseguidos, según el número de centros participantes, en función de su metodología y según su enmascaramiento. **La práctica médica y la libertad profesional de prescripción del médico no ampararán, en ningún caso, estudios clínicos no autorizados**, ni la utilización de remedios secretos o no aclarados a la Dirección de Medicamentos y Tecnología en salud.

Respecto a los postulados éticos, todos los estudios clínicos deben contar antes de poder ser realizados, con el informe previo del correspondiente **Comité Ético de Investigación Clínica** acreditado. La base para la conducción de estos estudios clínicos deben estar fundada en la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano en consideración a la aplicación de la Constitución Política del Estado y la Declaración de Helsinki.

Las características de un estudio clínico deben estar íntegramente definidas en un protocolo y su realización se debe ajustar al contenido de ese protocolo aprobado.

\* Profesor Emérito de Farmacología de la Facultad de Medicina U.M.S.A. Miembro de la Comisión Farmacológica Nacional.  
Correo Electrónico: oscar4762@yahoo.es

Todo lo anterior, además de otros aspectos relacionados a los sujetos del estudio y sus derechos, los promotores, el monitor, el investigador, las normas para las buenas prácticas clínicas y de la intervención administrativa sobre estudios clínicos con medicamentos, de los comités éticos de investigación clínica, del cumplimiento de las buenas prácticas clínicas y de las inspecciones de buenas prácticas clínicas, se encuentran incorporadas en cuatro títulos, 43 capítulos, 143 artículos y 11 anexos de la citada Norma para Estudios Clínicos.

Finalmente, cabe remarcar que todos los estudios clínicos antes de su ejecución deben ser ponderados en los aspectos metodológicos, éticos y legales del protocolo propuesto, por el Comité Ético de Investigación Clínica. Este Comité deberá ser acreditado por el Ministerio de Salud y Deportes, mediante Resolución Ministerial específica, el que estará conformado como mínimo por cinco miembros, de los cuales uno o dos deben ser ajenos a las profesiones sanitarias, uno de ellos Licenciado en Derecho, y el resto por médicos-uno de ellos Farmacólogo Clínico, un Farmacéutico de hospital y algún miembro del personal de Enfermería.

## REFERENCIAS

1. Ministerio de Desarrollo Humano, Secretaría Nacional de Salud, Ley del Medicamento No. 1737 y Reglamento D.S. 24672. La Paz - Bolivia. Impreso en "Sagitario" Artes Gráficas 1997.
2. Ministerio de Salud y Deportes. Política Nacional de Medicamentos. Serie: Regulación Farmacéutica. Bolivia 2.005.
3. Ministerio de Salud y Deportes. Norma para Estudios Clínicos. Serie: Regulación Farmacéutica. Bolivia 2.005.
4. Organización Panamericana de Salud. Glosario de medicamentos: Desarrollo, evaluación y uso. Primera edición. Washington 1.999.

## COMUNICADOS

### Universidad Mayor de San Andrés

Facultad de Medicina, Enfermería,  
Nutrición y Tecnología Médica

### UNIDAD DE POSTGRADO

OFERTA POSTGRADUAL 2007-2008

#### MAESTRÍAS

- Salud Pública, mención Gerencia en Salud
- Salud Pública, mención Epidemiología
- Medicina Forense
- Atención Primaria en Salud y Medicina Comunitaria
- Enfermería Médico Quirúrgico
- Enfermería en Medicina Crítica y Terapia Intensiva
- Enfermería Pediátrica
- Enfermería Materno Perinatal
- Gerencia y Gestión en Enfermería

#### ESPECIALIDADES

- Salud Pública, mención Gerencia en Salud
- Salud Pública, mención Epidemiología
- Psicopedagogía, Planificación, Evaluación y Gestión en Educación Superior en Salud (PPEGESS)
- Atención Primaria en Salud y Medicina Comunitaria
- Gestión de Calidad y Auditoría Médica
- Enfermería Médico Quirúrgico
- Enfermería en Medicina Crítica y Terapia Intensiva
- Alimentación y Nutrición Clínica
- Alimentación y Nutrición Comunitaria

#### DIPLOMADOS

- Psicopedagogía, Planificación, Evaluación y Gestión en Educación Superior en Salud (PPEGESS)
- Ciencias Forenses
- Fenómeno de Drogas y Salud Internacional
- Escuela de Tutores en Investigación (ETI)
- Educación, Prevención y Promoción en Diabetología
- Toxicología Clínica y Ambiental con énfasis en Plaguicidas
- Manejo y Atención Integrada de Patología Prevalente: Neonatal, menor de cinco años, escolar y adolescente (AIEPI)
- Nutrición Pediátrica
- Gerencia de Programas y Proyectos de Nutrición
- Gestión de Servicios y Empresas de Alimentación
- Gestión de Calidad en Salud (Convenio USAID)

## REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

La Revista Cuadernos, Órgano Oficial de la Facultad de Medicina, para aceptar la publicación de artículos, exige el cumplimiento de requisitos requeridos por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, insertos en las Normas de Vancouver, con adaptaciones propias realizadas para nuestro medio. A continuación se detallan los aspectos más importantes del mismo, pero se recomienda que los autores se interioricen del contenido de todo el documento, el cual puede ser obtenido vía electrónica en:

Normas de Vancouver [http://www.fisterra.com/recursos\\_web/mbe/vancouver.asp](http://www.fisterra.com/recursos_web/mbe/vancouver.asp)

Además, también es importante dar cumplimiento a las recomendaciones siguientes:

Los artículos deberán ser estructurados de acuerdo con las secciones y normas que a continuación se detallan:

- Artículos Originales: Trabajos de investigación clínica, quirúrgica o de otra naturaleza biomédica, social o académica.
- Casos Clínicos: Aportes con descripción de observaciones clínicas raras o excepcionales o con alguna particularidad especial.
- Artículos de Revisión – Artículos de Actualización: Trabajos en los que se haga puesta al día de alguna entidad clínica o aspecto particular de ella. Estos trabajos serán a solicitud del Comité Editorial de la “Revista Cuadernos” a profesionales médicos de prestigio y con basta experiencia en su especialidad, pudiendo presentar los mismos, revisiones que serán sujetas a consideración del Comité Editorial de la “Revista Cuadernos”.
- Educación Médica Continua: Trabajos que contribuyan a la formación permanente del personal de salud en todos sus aspectos.
- Medicina en imágenes: trabajos cuya base sea la imagen (ECG, RX, TAC, RM, Ecografía, Espectro Electroforético, etc.) con un texto mínimo imprescindible para llegar a un diagnóstico solo con la iconografía.
- Comunicaciones breves: Artículos originales breves generalmente en relación con trabajos de larga extensión como estudios preliminares.
- Asegurando la Calidad: Trabajos breves que denoten el avance continuo hacia la calidad de la Facultad de Medicina u otras instituciones en el área de la salud.
- Ámbito Cultural: Aquellos trabajos que recojan aportaciones de humanidades médicas, Historia de la Medicina, Bioética, Patobiografías, etc.
- Cartas al Editor: Aquellas que aporten de forma breve comentarios u objeciones relativas a artículos publicados por la revista y observaciones clínicas o experiencias que por sus características puedan ser resumidas en un breve texto.
- Comunicados: Notas breves en relación al acontecer en la Facultad de Medicina, Enfermería, Nutrición y Tecnología Médica de la Universidad Mayor de San Andrés.
- Editorial: A cargo del Comité Editorial de la “Revista Cuadernos” o autoridades de la Facultad de Medicina sobre temas de actualidad o sobre temas que se publican en cada número de la revista

### Normas Técnicas para la Admisión de Trabajos

- Los trabajos deben ser enviados al Comité Editorial de la “Revista Cuadernos” con una carta firmada por el primer autor en donde se indique la originalidad del trabajo y la conformidad de su publicación por parte de todos los autores.
- Deben enviarse **tres copias** confeccionadas en computadora a espacio simple impresas en papel bond tamaño carta, escrita en letra Arial tamaño 12 y márgenes de 3 cm, numeradas correlativamente.
- Se acompañaran de un soporte magnético (Diskette, CD, etc.) en formato Microsoft Office Word 98 o superior; este debe ser rotulado con el nombre del artículo y el nombre del primer autor.
- El título del artículo, el resumen y las palabras claves deben estar en español e inglés.
- Se deben acompañar los cuadros y las figuras correctamente numerados, consignando la secuencia con letras minúsculas excepto la letra inicial que deberá ser en mayúsculas (Cuadro, Fig.)

### Portada del Trabajo

- Título del artículo en español; conciso e informativo.
- Autor o autores (nombres y apellidos) acompañados de sus grados académicos mas altos y afiliación institucional.
- Servicio y Centro Hospitalario donde se realizó el artículo.

- Cargos respectivos de los autores.
- Dirección del autor responsable

#### Primera página

- Resumen del trabajo en español (**250** palabras como máximo) o preferentemente un resumen estructurado, exponiendo los propósitos del trabajo, metodología, hallazgos y conclusiones principales, de manera que el lector pueda comprender el trabajo sin acceso al texto.
- Al final de la página se enunciarán de 3 a 10 palabras claves.
- Estas características solo acompañarán a los artículos originales y a los casos clínicos.

#### Extensión Máxima de los Trabajos

- Artículos Originales: 10 páginas, 4 figuras y 4 cuadros.
- Casos Clínicos: 7 páginas, 4 figuras y 2 cuadros.
- Comunicaciones breves: 3 a 5 páginas, 2 figuras y 2 cuadros.
- Artículos de revisión: 12 páginas, 4 figuras y 4 cuadros.
- Trabajos paramédicos: 12 páginas, 4 figuras y 4 cuadros.
- Medicina en imágenes: 2 páginas y 2 figuras.
- Cartas al editor: 2 páginas, 1 figuras y 1 cuadros.
- Editoriales: 2 páginas.

En la parte correspondiente a referencias bibliográficas, colocar como título **REFERENCIAS y escriir** en una página aparte.

- Artículos Originales: 50 referencias como máximo.
- Casos Clínicos: 25 referencias como máximo.
- Comunicaciones breves: 25 referencias como máximo.
- Artículos de revisión: 50 referencias como máximo.
- Trabajos paramédicos: 5 - 0 referencias como máximo.
- Medicina en imágenes: 10 referencias como máximo.
- Cartas al editor: 10 referencias como máximo.

#### Estructura de los trabajos

- Artículos Originales deberán constar de una Introducción, Hipótesis del estudio (propósito), material (casuística), métodos, ética, resultados y/o análisis estadístico, discusión y referencias bibliográficas; requisitos que se describirán posteriormente en estas normas de publicación.
- Casos Clínicos, los Artículos de Revisión y Sección Paramédica: serán estructurados a criterios del autor para una mejor comprensión.
- Artículos de Medicina en Imágenes se aportará una breve Historia Clínica y los comentarios oportunos de la imagen aportada.

- Cartas al Editor comentaran sin establecer apartados, una observación de interés.
- Referencias Bibliográficas se realizaran de acuerdo a las Normas del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas, conocidas como las normas de la convención de Vancouver.
- Unidades de medida: De acuerdo con las tendencias actuales se debe utilizar el Sistema Internacional (SI).
- Cuadros: Se incluirán dentro del trabajo, numerados en la parte superior, con el comentario correspondiente, en el texto y la fuente en la parte inferior.
- Figuras: Se incluirán en blanco y negro o a color, numeradas en la parte inferior, con el comentario respectivo.

#### Notas Adicionales

- La aceptación de los trabajos será notificada al autor en un periodo inferior al mes.
- La corrección lingüística de los trabajos, si fuera necesaria, será efectuada por el Comité Editorial.
- Tras la publicación se remitirán al primer autor del artículo 3 ejemplares de la revista.
- Las opiniones, conceptos, paternidad de las observaciones son de exclusiva responsabilidad de los autores del trabajo.
- El documento original y soporte magnético (Diskette, CD, etc.) NO serán devueltos a los Autores cualquiera que sea el resultado de la revisión por pares académicos y la decisión del Comité Editorial.
- **En relación a las referencias numéricas que acompañan el texto serán colocadas en superíndice despues de la oración. Ejemplos:**

En caso de dos referencias:

“... en alguna circunstancia se requiere la administración de antihelmínticos tanto por vía oral como vía introductal <sup>1,2</sup>, los neumeros separados por comas en superíndice.

En caso de más de dos referencias:

“... en alguna circunstancia se requiere la administración de antihelmínticos tanto por vía oral como vía introductal <sup>1,5</sup>

#### PARTES DEL TEXTO EN ARTÍCULOS ORIGINALES:

##### INTRODUCCIÓN

Se indicará el propósito del artículo y se realizará de forma resumida una justificación del estudio.

En esta sección del artículo, únicamente, se incluirán

las referencias bibliográficas estrictamente necesarias y no se incluirán datos o conclusiones del trabajo.

### MÉTODOS

Describa con claridad la forma como fueron seleccionados los sujetos sometidos a observación o participantes en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, también los controles).

Indique la edad, sexo y otras características destacadas de los sujetos. Dado que en las investigaciones la relevancia del empleo de datos con la edad, sexo o raza puede resultar ambigua, cuando se incluyan en un estudio debería justificarse su utilización. Se indicará con claridad cómo y porqué se realizó el estudio de una manera determinada. Por ejemplo, los artículos deben justificar porqué en el artículo se incluyen únicamente sujetos de determinadas edades o se excluyen a las mujeres del mismo. Se evitarán términos como "raza" que carece de significado biológico preciso debiendo utilizar en su lugar las expresiones alternativas "etnia" o "grupo étnico".

En el apartado de métodos se ha de especificar cuidadosamente el significado de los términos utilizados y detallar de forma exacta cómo se recogieron los datos (por ejemplo, qué expresiones se incluyen en la encuesta, si se trata de un cuestionario auto - administrado o la recogida se realizó por otras personas etc.)

Describa los métodos, aparataje (facilite el nombre del fabricante y su dirección entre paréntesis) y procedimientos empleados con el suficiente grado de detalle para que otros investigadores puedan reproducir los resultados.

Se ofrecerán referencias de los métodos acreditados entre ellos los estadísticos (véase más adelante); se darán referencias y breves descripciones de los métodos que aunque se hallen publicados no sean ampliamente conocidos; se describirán los métodos nuevos o sometidos a modificaciones sustanciales, razonando su utilización y evaluando sus limitaciones. Identifique con precisión todos los fármacos y sustancias químicas utilizadas, incluya los nombres genéricos, dosis y vías de administración.

En los ensayos clínicos aleatorios se aportará información sobre los principales elementos del estudio, entre ellos el protocolo (población a estudio, intervenciones o exposiciones, resultados y razonamiento del análisis estadístico), la asignación de las intervenciones (métodos de distribución aleatoria, de ocultamiento en la asignación a los grupos de tratamiento), y el método de enmascaramiento.

Cuando se trate de artículos de revisión, se ha de incluir una sección en la que se describirán los métodos utilizados para localizar, seleccionar, recoger

y sintetizar los datos. Estos métodos se describirán también en el resumen del artículo.

### ÉTICA

Cuando se trate de estudios experimentales en seres humanos, indique si se siguieron las normas éticas del comité (institucional o regional) encargado de supervisar los ensayos en humanos y la declaración de Helsinki de 1975 modificada en 1983. No emplee, sobre todo en las ilustraciones, el nombre, ni las iniciales ni el número de historia clínica de los pacientes.

Cuando se realicen experimentos con animales, se indicará si se han seguido las directrices de la institución o de un consejo de investigación nacional, o se ha tenido en cuenta alguna ley nacional sobre cuidados y usos de animales de laboratorio.

### ESTADÍSTICA

Describa los métodos estadísticos con el suficiente detalle para permitir, que un lector versado en el tema con acceso a los datos originales, pueda verificar los resultados publicados. En la medida de lo posible, cuantifique los hallazgos y presente los mismos con los indicadores apropiados de error o de incertidumbre de la medición (como los intervalos de confianza). Se evitará la dependencia exclusiva de las pruebas estadísticas de verificación de hipótesis, tal como el uso de los valores P, que no aportan ninguna información cuantitativa importante. Analice los criterios de inclusión de los sujetos experimentales.

Proporcione detalles sobre el proceso que se ha seguido en la distribución aleatoria. Describa los métodos de enmascaramiento utilizados. Haga constar las complicaciones del tratamiento.

Especifique el número de observaciones realizadas, indique las pérdidas de sujetos de observación (como los abandonos en un ensayo clínico). Siempre que sea posible, las referencias sobre el diseño del estudio y métodos estadísticos serán de trabajos vigentes (indicando el número de las páginas) en lugar de los artículos originales donde se describieron por vez primera. Especifique cualquier programa de ordenador, de uso común, que se haya empleado.

En la sección de métodos incluya una descripción general de los métodos empleados. Cuando en la sección de resultados resuma los datos, especifique los métodos estadísticos que se emplearon para analizarlos. Se restringirá el número de tablas y figuras al mínimo necesario para explicar el tema objeto del trabajo y evaluar los datos en los que se apoya. Use gráficos como alternativa a las tablas extensas. Evite el uso no técnico y por ello erróneo de términos técnicos estadísticos, tales como "azar" (alude al empleo de un método de distribución aleatoria), "nor

mal”, "significativo", "correlaciones" y "muestra". Defina los términos, abreviaturas y la mayoría de los símbolos estadísticos.

### RESULTADOS

Presente los resultados en el texto, tablas y gráficos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de las tablas o ilustraciones; destaque o resuma tan sólo las observaciones más importantes.

### DISCUSIÓN

Haga hincapié en aquellos aspectos nuevos e importantes del estudio y en las conclusiones que se deriven de ellos. No debe repetir, de forma detallada, los datos u otras informaciones ya incluidas en los apartados de introducción y resultados. Explique en el apartado de discusión el significado de los resultados, las limitaciones del estudio, así como, sus implicaciones en futuras investigaciones. Se compararán las observaciones realizadas con las de otros estudios pertinentes.

Relacione las conclusiones con los objetivos del estudio, evite afirmaciones poco fundamentadas y conclusiones insuficientemente avaladas por los datos. En particular, los autores deben abstenerse de realizar afirmaciones sobre costes o beneficios económicos, salvo que en su artículo se incluyan datos y análisis económicos. No se citarán trabajos que no estén terminados. Proponga nuevas hipótesis cuando esté justificado, pero identificándolas claramente como tales. Podrán incluirse recomendaciones cuando sea oportuno.

### AGRADECIMIENTOS

Incluya la relación de todas aquellas personas que han colaborado pero que no cumplan los criterios de autoría, tales como, ayuda técnica recibida, ayuda en la escritura del manuscrito o apoyo general prestado por el jefe del departamento. También se incluirá en los agradecimientos el apoyo financiero y los medios materiales recibidos.

Las personas que hayan colaborado en la preparación del original, pero cuyas contribuciones no justifiquen su acreditación como autores podrán ser citadas bajo la denominación de "investigadores clínicos" o "investigadores participantes" y su función o tipo de contribución debería especificarse, por ejemplo, "asesor científico", "revisión crítica de la propuesta de estudio", "recogida de datos" o "participación en el ensayo clínico".

Dado que los lectores pueden deducir que las personas citadas en los agradecimientos de alguna manera avalan los datos y las conclusiones del estudio, se obtendrá la autorización por escrito de las personas citadas en dicha sección.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS ANTES DE COMENZAR A CONFECCIONAR LA BIBLIOGRAFÍA

- Entre uno y seis autores, se reflejarán tantos como aparezcan en el artículo. Más de 6 autores, se reflejarán los seis primeros seguidos de la partícula et al.
- Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden en que se mencionan por primera vez en el texto.
- En el texto, en los cuadros y en los pies de las ilustraciones, las referencias se identificarán mediante números arábigos, sin paréntesis y en superíndice.
- Respete los signos ortográficos que se emplean para separar los diferentes elementos que componen la cita.
- Emplee el estilo de los ejemplos que aparecen a continuación, los cuales están basados, con ligeras modificaciones, en el formato que la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos usa en el Index Medicus y en la base de datos MEDLINE.
- Abrevie los títulos de las revistas en conformidad con el estilo utilizado en cada publicación.
- Absténgase de utilizar los resúmenes como referencias.
- No cite como referencias las observaciones inéditas ni las comunicaciones personales. En cambio, puede usted insertar en el texto (entre paréntesis) las referencias a comunicaciones escritas, no verbales.
- Incluya en las referencias los artículos aceptados aunque todavía no se publiquen; en este caso, indique el título de la revista y agregue a continuación "en prensa" entre paréntesis.
- La información sobre manuscritos presentados a una revista pero que aún no han sido aceptados cítela dentro del texto como "observaciones inéditas".

Formas más comunes de realizar la acotación:

Acotar o citar la referencia a lo planteado por otra persona dentro del texto es algo bien sencillo y depende mucho del estilo de redacción que se elija. entre las formas posibles tenemos:

1. Incluyendo nombre o nombres de los autores cuya cita se está acotando: López y Ramos<sup>2</sup> llegaron a la conclusión de que ..
2. Sin incluir nombre o nombres de los autores que se citan: Ya se ha planteado con anterioridad<sup>5</sup> una situación similar en ...

3. Incluyendo la cita textual de lo planteado por los otros autores: En 1983, Wilkins et al.<sup>10</sup> señalaron que "se hace necesario una terapia más agresiva en la primera etapa de ..
4. Comentando la referencia y poniendo los números que le corresponden al final del párrafo:.. ...en las enfermedades con cuadros clínicos similares <sup>2,6</sup>

## ARTÍCULOS DE REVISTAS

Artículo estándar de una revista

### **Hasta 6 autores: relacione todos los autores**

Moreno Marí J, López Ferrer J, Jiménez Peydró R. El control de los roedores: revisión de los rodenticidas registrados en el ámbito de la sanidad ambiental en España. Rev Esp Salud Pública. 2004;78(1):5-16  
Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. N Engl J Med. 2002 Jul 25;347(4):284-7.

### **Como una opción, si una revista presenta paginación continua a través de un volumen (como ocurre con muchas revistas médicas), pueden omitirse el mes y el número de ejemplar.**

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. N Engl J Med. 2002;347:284-7.

Hernández Hernández F, Méndez Tovar LJ, Bazán Mora E, Arévalo López A, Valera Bermejo A, López Martínez R. Especies de Malassezia asociadas a diversas dermatosis y a piel sana en población mexicana. Rev Iberoam Micol. 2003;20:141-4

### **Adición opcional del identificador único de la cita dentro de una base de datos:**

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. N Engl J Med. 2002 Jul 25;347(4):284-7. Citado en PubMed; PMID 12140307

### **Más de 6 autores: relacione los 6 primeros seguidos de la partícula et al:**

Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. Brain Res. 2002;935(1-2):40-6.  
Delahanty-Fernández A, Valdivia-Álvarez I, Trujillo-Brito J, Hernández-Marín M, Gómez-Cordero I, Ventura-Paz J, et al. Respuesta de anticuerpos IgM contra epítomos inmunogénicos del virus de la hepatitis A. Rev Biomed. 2004;15(1):11-6.

### **Una organización como autor:**

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. Hypertension. 2002;40(5):679-86.

Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas. Requisitos uniformes para preparar los manuscritos que se presentan a las revistas biomédicas: redacción y edición de las publicaciones biomédicas. Rev Panam Salud Pública. 2004;15(1):41-57.

### **Combinación de autor personal y de una organización como autores del artículo:**

Vallancien G, Emberton M, Harving N, van Moorselaar RJ; Alf-One Study Group. Sexual dysfunction in 1,274 European men suffering from lower urinary tract symptoms. J Urol. 2003;169(6):2257-61.

### **Artículo sin autor (Anónimo):**

21<sup>st</sup> century heart solution may have a sting in the tail. BMJ. 2002;325(7357):184.

### **Artículo en idioma extranjero (la norma considera como "idioma extranjero" cualquier otro diferente al inglés):**

Se refleja en el idioma original (Nota: La NLM traduce el título al idioma inglés, lo encierra entre corchetes, y le añade un identificador abreviado del idioma original)  
Ellingsen AE, Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisiner- og jusstudenter. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002;122(8):785-7.

Souza de Oliveira S, Araújo TM de. Avaliação das ações de controle da leishmaniose visceral (calazar) em uma área endêmica do Estado da Bahia, Brasil (1995-2000). Cad Saude Publica. 2003;19(6):1681-90.

### **Volumen con suplemento:**

Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. Headache. 2002;42 Suppl 2:S93-9.

### **Número con suplemento:**

Glauser TA. Integrating clinical trial data into clinical practice. Neurology. 2002;58(12 Suppl 7):S6-12.

### **Volumen con parte:**

Abend SM, Kulish N. The psychoanalytic method from an epistemological viewpoint. Int J Psychoanal. 2002;83(Pt 2):491-5.

**Número con parte:**

Ahrar K, Madoff DC, Gupta S, Wallace MJ, Price RE, Wright KC. Development of a large animal model for lung tumors. *J Vasc Interv Radiol*. 2002;13(9 Pt 1):923-8.

**Número sin volumen:**

Banit DM, Kaufer H, Hartford JM. Intraoperative frozen section analysis in revision total joint arthroplasty. *Clin Orthop*. 2002;(401):230-8.

**Ni volumen ni número:**

Outreach: bringing HIV-positive individuals into care. *HRSA Careaction*. 2002 Jun:1-6.

**Paginación en números romanos:**

Chadwick R, Schuklenk U. The politics of ethical consensus finding. *Bioethics*. 2002;16(2):iii-v.

**Tipo de artículo (cartas al editor, editoriales, resúmenes, etc.):**

Tor M, Turker H. International approaches to the prescription of long-term oxygen therapy [carta]. *Eur Respir J*. 2002;20(1):242.

Lofwall MR, Strain EC, Brooner RK, Kindbom KA, Bigelow GE. Characteristics of older methadone maintenance (MM) patients [resumen]. *Drug Alcohol Depend*. 2002;66 Suppl 1:S105.

Guzmán MG. El dengue y el dengue hemorrágico: ¿una entidad olvidada? [editorial]. *Rev Cubana Med Trop*. 2002;54(3):169-70.

**Artículo que contiene una retractación:**

Feifel D, Moutier CY, Perry W. Safety and tolerability of a rapidly escalating dose-loading regimen for risperidone. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(2):169. Retracción de: Feifel D, Moutier CY, Perry W. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(12):909-11.

**Artículo retractado:**

Feifel D, Moutier CY, Perry W. Safety and tolerability of a rapidly escalating dose-loading regimen for risperidone. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(12):909-11. Retracción en: Feifel D, Moutier CY, Perry W. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(2):169.

**Artículo nuevamente publicado con correcciones:**

Mansharamani M, Chilton BS. The reproductive importance of P-type ATPases. *Mol Cell Endocrinol*. 2002;188(1-2):22-5. Corregido y vuelto a publicar de: *Mol Cell Endocrinol*. 2001;183(1-2):123-6.

**Artículo publicado con una errata:**

Malinowski JM, Bolesta S. Rosiglitazone in the

treatment of type 2 diabetes mellitus: a critical review. *Clin Ther*. 2000;22(10):1151-68; discussion 1149-50. Errata en: *Clin Ther* 2001;23(2):309.

**Artículo publicado en formato electrónico antes que la versión impresa:**

Yu WM, Hawley TS, Hawley RG, Qu CK. Immortalization of yolk sac-derived precursor cells. *Blood*. 2002 Nov 15;100(10):3828-31. Epub 2002 Jul 5.

**LIBROS Y OTRAS MONOGRAFÍAS**

Para reflejar los autores de los libros y otras monografías se seguirá el mismo procedimiento que para los artículos de revistas.

**Autor(es) individual(es):**

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaffler MA. *Medical microbiology*. 4ta ed. St. Louis: Mosby; 2002. Ponce de León Rosales S, Rangel Frausto S. *SIDA: aspectos clínicos y terapéuticos*. México: McGraw-Hill Interamericana; 2000.

**Editor(es), compilador(es) como autor(es):**

Gilstrap LC 3ro, Cunningham FG, VanDorsten JP, editores. *Operative obstetrics*. 2da ed. New York: McGraw-Hill; 2002. Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, editores. *Diagnóstico clínico y tratamiento*. 35ta ed. México: El Manual Moderno; 2000.

**Autor(es) y editor(es):**

Breedlove GK, Schorfheide AM. *Adolescent pregnancy*. 2da ed. Wicczorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.

**Organización(es) como autor(es):**

Royal Adelaide Hospital; University of Adelaide, Department of Clinical Nursing. *Compendium of nursing research and practice development, 1999-2000*. Adelaide (Australia): Adelaide University; 2001. Organización Panamericana de la Salud. *Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: guías para su prevención y control*. Washington, DC.: OPS; 1995. (Publicación Científica; 548). Cuba, Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Estadística. *Anuario estadístico de salud 2002*. Cuba: MINSAP; 2002.

**Capítulo de un libro:**

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. En: Vogelstein B, Kinzler KW, editores. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113. Ogle JW. Infecciones por bacterias y espiroquetas. En: Hay WW, Groothuis JR, Hayward AR, Levin MJ,

editores. Diagnóstico y tratamiento pediátricos. 10ma ed. México: El Manual Moderno; 1999. p. 1023-79.

**Memorias de eventos (congresos, simposios, conferencias, etc.):**

Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editores. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

**Artículo presentado en un evento:**

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. En: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editores. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

Suwanwela C. La ciencia y la tecnología al servicio de la salud pública y de la sanidad animal en respuesta a los retos del nuevo milenio. En: Inocuidad, calidad, seguridad e higiene en la producción, comercio y consumo de los alimentos: informe final y documentos seleccionados de la XI Reunión Interamericana de Salud Animal a nivel Ministerial; 13-15 de abril de 1999; Washington, DC., USA. Washington, DC.: OPS; 2000. p. 187-95.

**Reporte científico o técnico:**

Organización Mundial de la Salud, Comité de Expertos. Prevención y control de infecciones parasitarias intestinales. Ginebra: OMS; 1987. Serie de Informes Técnicos; 749.

**Publicado por la agencia que financia/auspicia:**

Yen GG (Oklahoma State University, School of Electrical and Computer Engineering, Stillwater, OK). Health monitoring on vibration signatures. Final report. Arlington (VA): Air Force Office of Scientific Research (US), Air Force Research Laboratory; 2002 Feb. Report No.: AFRLSRBLTR020123. Contract No.: F496209810049.

**Publicado por la agencia ejecutora:**

Russell ML, Goth-Goldstein R, Apte MG, Fisk WJ. Method for measuring the size distribution of airborne Rhinovirus. Berkeley (CA): Lawrence Berkeley National Laboratory, Environmental Energy Technologies Division; 2002 Jan. Report No.: LBNL49574. Contract No.: DEAC0376SF00098. Auspiciado por el Department of Energy.

**Disertación/Tesis:**

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [disertación]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.  
Díaz Rodríguez R. Caracterización molecular de cepas de Mycobacterium tuberculosis y su implicación en el control de la tuberculosis en Cuba [tesis doctoral]. Ciudad de La Habana: Instituto Pedro Kourí; 2003.

**Patente:**

Pagedas AC, inventor; Ancel Surgical R&D Inc., assignee. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent US 20020103498. 2002 Aug 1.

**OTROS MATERIALES PUBLICADOS**

**Artículo de un periódico:**

Tynan T. Medical improvements lower homicide rate: study sees drop in assault rate. The Washington Post. 2002 Aug 12;Sect. A:2 (col. 4).

**Material audiovisual:**

Chason KW, Sallustio S. Hospital preparedness for bioterrorism [videocassette]. Secaucus (NJ): Network for Continuing Medical Education; 2002.

**Documentos legales:**

**Ley pública:**

Veterans Hearing Loss Compensation Act of 2002, Pub. L. No. 107-9, 115 Stat. 11 (May 24, 2001).

**Proyecto de ley no promulgada:**

Healthy Children Learn Act, S. 1012, 107th Cong., 1st Sess. (2001).

**Código de Regulaciones Federales:**

Cardiopulmonary Bypass Intracardiac Suction Control, 21 C.F.R. Sect. 870.4430 (2002).

**Audiencias:**

Arsenic in Drinking Water: An Update on the Science, Benefits and Cost: Audiencia ante la Subcomm. on Environment, Technology and Standards of the House Comm. on Science, 107th Cong., 1st Sess. (Oct. 4, 2001).

**Mapas:**

Pratt B, Flick P, Vynne C, cartographers. Biodiversity hotspots [mapa]. Washington: Conservation International; 2000.

**Diccionarios y otras obras de referencia:**

Dorland's illustrated medical dictionary. 29na ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000. Filamin; p. 675.

**MATERIALES NO PUBLICADOS****En imprenta:**

Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. Signature of balancing selection in Arabidopsis. Proc Natl Acad Sci U S A. En imprenta 2002.

**Trabajo presentado en un evento (congreso, conferencia, taller, etc.), pero no publicado:**

Si se hace extremadamente necesario citar una fuente no publicada, se deberá hacer la cita dentro del texto y una nota al pie de página con toda la información de la forma siguiente:

(En el texto):

Se ha podido observar <sup>1</sup> que .....

(En el pie de página):

<sup>1</sup> Llanos-Cuentas EA, Campos M. Identification and quantification of risk factors associated with New World cutaneous leishmaniasis. [Presentación en Taller]. En: International Workshop on Control Strategies for Leishmaniasis, Ottawa, 1-4 June, 1987.

**Comunicación personal (Dentro del texto y entre paréntesis):**

Si se hace extremadamente necesario utilizar este tipo de información, esta deberá reflejarse dentro del texto, entre paréntesis, y se incluirán los siguientes datos:

- Nombre de la persona que hace la comunicación personal
- Institución u organización en la que labora
- Destacar que es una comunicación personal
- Fecha en que fue realizada la comunicación.

**Dr. D.A. Little, del Ecology Center de Nueva York, (comunicación personal, 2 de agosto de 1991) ha señalado que ...**

**MATERIALES EN FORMATO ELECTRÓNICO****CD-ROM:**

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

**Artículo de revista en Internet:**

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [revista en Internet]. 2002 Jun [citado el 12 de agosto de 2002];102(6): [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

**Monografía en Internet**

Foley KM, Gelband H, editores. Improving palliative care for cancer [monografía en Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [citado el 9 de julio de 2002]. Disponible en: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>.

**Homepage/Sitio web:**

Cancer-Pain.org [homepage en Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [actualizado el 16 de mayo de 2002; citado el 9 de Julio de 2002]. Disponible en: <http://www.cancer-pain.org/>.

**Parte de un homepage/Sitio web:**

American Medical Association [homepage on the Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002 [actualizado el 23 de agosto de 2001; citado el 12 de agosto 2002]. AMA Office of Group Practice Liaison; [2 pantallas aprox.]. Disponible en: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

**Base de datos en Internet:****Base de datos abierta:**

Who's Certified [base de datos en Internet]. Evanston (IL): The American Board of Medical Specialists. c2000 - [citado el 8 de marzo de 2001]. Disponible en: <http://www.abms.org/newsearch.asp>

**Base de datos cerrada:**

Jablonski S. Online Multiple Congenital Anomaly/Mental Retardation (MCA/MR) Syndromes [base de datos en Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). c1999 [actualizada el 20 de nov. de 2001; citado el 12 de agosto de 2002]. Disponible en: [http://www.nlm.nih.gov/mesh/jablonski/syndrome\\_title.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/jablonski/syndrome_title.html)

**Parte de una base de datos en Internet:**

MeSH Browser [base de datos en Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2002 - [citado el 10 de junio de 2003]. Meta-analysis; unique ID: D015201; [3 p. aprox.]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>  
Ficheros actualizados semanalmente.

**CUADROS**

Mecanografía o imprima cada cuadro a doble espacio y en hoja aparte. No presente los cuadros en forma de fotografías. Numere los cuadros consecutivamente en el orden de su primera citación en el texto y asígneles un breve título a cada una de ellas. En cada columna figurará un breve encabezamiento. Las explicaciones precisas se podrán en notas a pie de página, no en la

cabecera del cuadro. En estas notas se especificarán las abreviaturas no usuales empleadas en cada cuadro. Como llamadas para las notas al pie, utilícese los símbolos siguientes en la secuencia que a continuación se indica: \*, f, tí ^í. \*\*. tt. tt. etc. Identifique las medidas estadísticas de variación, tales como la desviación estándar, el error estándar de la media. Asegúrese de que cada cuadro se halle citada en el texto.

Si en el cuadro se incluyen datos, publicados o no, procedentes de otra fuente se deberá de contar con la autorización necesaria para reproducirlos y debe mencionar este hecho en el cuadro. Si es original deberá tener al pie del cuadro la leyenda:

Fuente: "Producción original". La inclusión de un número excesivo de cuadros en relación con la extensión del texto puede dificultar la composición de las páginas. Examine varios números recientes de la revista a la que vaya a remitir el artículo y calcule cuántos cuadros se incluyen por cada mil palabras de texto.

Al aceptar un artículo, el director de la revista podrá recomendar que aquellos cuadros complementarios que contienen datos de apoyo interesantes, pero que son demasiado extensas para su aplicación, queden depositadas en un servicio de archivo, como el National Auxiliary Publications Service (NASP) en los Estados Unidos, o que sean proporcionadas por los autores a quién lo solicite.

En este caso, se incluirá una nota informativa al respecto en el texto. No obstante, dichos cuadros se presentarán a la revista junto con el artículo para valorar su aceptación.

## FIGURAS

Envíe el número de juegos completos de figuras solicitado por la revista. Las figuras estarán dibujadas y fotografiadas de forma profesional; no se aceptará la rotulación a mano o mecanografiada. En vez de dibujos, radiografías y otros materiales gráficos originales, envíe positivos fotográficos en blanco y negro, bien contrastados, en papel satinado y de un tamaño aproximado de 127\_ 17 mm (5\_ 7 pulgadas), sin que en ningún caso supere 203\_ 254 mm (8\_ 10 pulgadas). Las letras, números y símbolos serán claros y uniformes en todas las ilustraciones; tendrán, además, un tamaño suficiente para que sigan siendo legibles tras la reducción necesaria para su publicación. Los títulos y las explicaciones detalladas se incluirán en las leyendas de las ilustraciones y no en las mismas ilustraciones. En el reverso de cada figura se pegará una etiqueta que indique el número de la figura, nombre del autor, y cuál es la parte superior de la misma. No escriba directamente sobre la parte posterior de las figuras ni las sujete con clips, pues quedan marcas y se puede llegar a estropear la figura. Las figuras no se doblarán ni se montarán sobre cartulina.

Las microfotografías deberán incluir en sí mismas un indicador de la escala. Los símbolos, flechas y letras usadas en éstas tendrán el contraste adecuado para distinguirse del fondo. Si se emplean fotografías de personas, éstas no debieran ser identificables; de lo contrario, se deberá anexar el permiso por escrito para poder utilizarlas (véase el apartado de protección del derecho a la intimidad de los pacientes). Las figuras se numerarán consecutivamente según su primera mención el texto. Si la figura ya fue anteriormente publicada, cite la fuente original y presente el permiso escrito del titular de los derechos de autor para la reproducción del material. Dicha autorización es necesaria, independientemente de quién sea el autor o editorial; la única excepción se da en los documentos de dominio público. Para las ilustraciones en color, compruebe si la revista necesita los negativos en color, diapositivas o impresiones fotográficas. La inclusión de un diagrama en el que se indique la parte de la fotografía que debe reproducirse puede ser útil al director. Algunas revistas, únicamente, publican ilustraciones en color si el autor paga el coste adicional.

## LEYENDAS DE LAS ILUSTRACIONES

Los pies o leyendas de las ilustraciones se mecanografiarán o imprimirán a doble espacio, comenzando en hoja aparte, con los números arábigos correspondientes a las ilustraciones.

Cuando se utilicen símbolos, flechas, números o letras para referirse a ciertas partes de las ilustraciones, se deberá identificar y aclarar el significado de cada una en la leyenda. En las fotografías microscópicas explique la escala y especifique el método de tinción empleado.

## UNIDADES DE MEDIDA

Las medidas de longitud, talla, peso y volumen se deben expresar en unidades métricas (metro, kilogramo, litro) o sus múltiplos decimales. Las temperaturas se facilitarán en grados Celsius y las presiones arteriales en milímetros de mercurio. Todos los valores de parámetros hematológicos y bioquímicos se presentarán en unidades del sistema métrico decimal, de acuerdo con el Sistema Internacional de Unidades (SI). No obstante, los directores de las revistas podrán solicitar que, antes de publicar el artículo, los autores añadan unidades alternativas o distintas de las del SI.

## ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

Utilice únicamente abreviaturas normalizadas. Evite las abreviaturas en el título y en el resumen. Cuando en el texto se emplee por primera vez una abreviatura, ésta irá precedida del término completo, salvo si se trata de una unidad de medida común.

### LOS INFORMES DE CASOS

No requieren de resumen estructurado. Deben contar con un resumen simple. Su presentación será detallada y con la mayor objetividad. Se debe presentar un resumen de la entidad discutida en el caso, y luego el caso en sí.

### LOS TRABAJOS DE ACTUALIZACIÓN

Se publicarán previa invitación a profesionales con experiencia y autoridad en los temas elegidos. Se preferirán a los trabajos de actualización que utilicen el sistema: Revisión sistemática de la Literatura. Los trabajos de Metaanálisis, sin embargo, serán considerados como trabajos originales.

### CARTAS AL EDITOR

Se publicarán con la mayor brevedad comentarios o objeciones relativos a artículos publicados por la revista, y observaciones clínicas o experiencias que por sus características puedan ser resumidas en un breve texto, que no podrá ser mayor de una página a doble espacio, y se admitirán una figura y una tabla más diez citas de referencia como máximo.

### MISCELÁNEAS

Se podrán escribir notas breves de interés general en el campo de la Salud o Académico.

### PUBLICACIONES REDUNDANTES

Siendo Cuadernos una publicación académica que busca la mayor difusión posible de los trabajos de investigación, considerará favorablemente la cesión del Copyright de los trabajos que hayan sido publicados en sus páginas, con el objeto de que sean publicados en revistas extranjeras. El autor deberá presentar la solicitud expresa y clara en este sentido, acompañando

la aceptación de su artículo en otra revista extranjera. Correspondientemente, "Cuadernos" considerará favorablemente la publicación de una investigación realizada por autores nacionales y que haya sido publicada previamente en una revista extranjera.

Para esto, el o los autores deberán presentar una solicitud expresa, y la conformidad de la revista con la publicación original.

**Todo el material debe enviarse al Editor Responsable de "Cuadernos", Dr. Luis Tamayo Meneses; oficina Vicedecanato, Facultad de Medicina UMSA 1er piso Miraflores, La Paz, Bolivia. Consultas de cualquier tipo pueden realizarse a los teléfonos 71542152 -2224199 – 2435142, correo electrónico: ltamayomen@yahoo.es**

La Revista Cuadernos invita y exhorta a todos los miembros de la comunidad universitaria e interesados en general a publicar sus trabajos por este medio. Para conocimiento de quienes deseen acceder a este órgano de difusión, nos permitimos consignar la hermenéutica de trabajo del Consejo Editorial:

1. Recepción de Trabajo.
2. Dictamen del Comité Nacional de Ética, en casos pertinentes.
3. Análisis metodológico por el Comité Editorial.
4. Revisión de la temática por expertos en el Área.
5. Revisión Cruzada por miembros del Consejo Editorial.
6. Aprobación Final para su publicación.



# CUADERNOS

## ÓRGANO OFICIAL DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS



	ARTÍCULOS ORIGINALES	ORIGINAL ARTICLES	PÁG.
Instituto Boliviano de Biología de Altura (IBBA) Cooperación Francesa	Sobre la Influencia del Acuillico de Coca en la Capacidad Física	On the Influence of Coca Chewing on Physical Capacity	9
Dra. Ma. Pilar Navia Bueno Dra. Jacqueline Cortez Dra. Moira Ibarguen Dr. Segundino Palacios Dr. Carlos Ibañez G. Dr. Nelson Ramirez Dr. Fernando Romero A. Dr. Jorge Zabala V. Dr. Freddy Castillo P. Dr. Victor Hugo Suazo Btc. Nina Yaksic Lic. Jacqueline Farah	Autoevaluación en prácticas clínicas de alumnos del departamento de medicina Carrera de Medicina - UMSA Gestión 2005-2007	Self evaluation in clinical practice of students in the department of medicine Medical School - UMSA Management 2005-2007	15
Dr. Nataniel Claros Dr. Ramiro Ponce Dr. Roger Laguna Dr. Moira Zegarra	Efectos adversos mediatos postoperatorios asociados a funduplicatura laparoscópica tipo Nissen Rossetti	Mediate postoperative adverse effects associated with laparoscopic fundiduplicature of the Nissen Rossetti type	20
Dr. Rafael Ortuño Escalante Lic. Ingue Cortez Albornoz	¿Es la esteatorrea un hallazgo frecuente en pacientes con celiaquia en un hospital de tercer nivel de la ciudad de La Paz?	Is steatorrhea a common finding in patients with celiac disease in a third level hospital in the city of La Paz?	25
Msc. Aneth Vasquez Michel Msc. Giovanni García Radai Dr. Milton Lobo Ozuna	Asociación de los genes implicados en la codificación de proteína de unión a la penicilina 2a (pbp2a) con la expresión fenotípica de resistencia a la meticilina en cepas De staphylococcus spp.	Association of the genes involved in the encoding of protein binding to penicillin-2a (pbp2a) with the phenotypic expression of resistance to methicillin in strains of Staphylococcus spp.	31
Dr. Ricardo Amaru Dra. Rosario Peñalosa Dra. Hortencia Miguez Dra. Gina Torres Dr. Heriberto Cuevas	UMSAgen, método para la extracción simultánea de RNA y DNA para diagnóstico molecular	UMSAgen, a method for the simultaneous extraction of DNA and RNA for molecular diagnostics	38
<b>CASOS CLINICOS</b>		<b>CASE REPORTS</b>	
Dr. Luis Tamayo Meneses Dra. Rosa Tapia Lozano Dr. Ronald Yaniquez Zuñagua	Lesiones cáusticas por ingesta de pilas alcalinas: reporte de dos casos	Caustic lesions caused by ingestion of alkaline batteries: report of two cases	44
Dr. Jorge Galindo Gómez Dr. Luis Tamayo Meneses Dr. Omar Moreno Lagos	Páncreas anular: a propósito de un caso	Annular pancreas: a case report	48
Dr. Luis Tamayo Meneses Dr. Ronald Yaniquez Zuñagua Dra. Lilia Padilla Sosa	Anemia severa causada por Necator americanus: Reporte de un caso	Severe anemia caused by Necator americanus: A case report	52
Dr. Oscar Vera Carrasco Dr. Ignacio López B. Dr. Douglas Bravo Dr. Gerald Chuquimia Rodríguez Dra. Jimena Pantoja Rico	Incidentaloma suprarrenal. A propósito de un caso	Suprarrenal incidentaloma. A case report	56
<b>ACTUALIZACIÓN</b>		<b>ACTUALIZATION</b>	
Dr. Luis Tamayo Meneses Dr. Alfredo Rodríguez Vargas Dra. Marisol Quiroga Chui	Desnutrición mixta grave complicada: Actualización del tratamiento a propósito de un caso	Complicated Severe Mixed Malnutrition: Update on the treatment of a case	60
<b>EDUCACIÓN MÉDICA CONTÍNUA</b>		<b>CONTINUING MEDICAL EDUCATION</b>	
Dr. Ruth Fernández Hinojosa Dra. Astrid Riveros Morón Dr. Delfo Carballo Montesinos	¿Cuál es su diagnóstico?	Which is your diagnosis?	68
<b>ASEGURANDO LA CALIDAD</b>			
Dr. Oscar Vera Carrasco	Protocolo diagnóstico terapéutico de la preeclampsia grave y eclampsia	Diagnostic therapeutic protocol of severe pre-eclampsia and eclampsia	71
Dr. Oscar Vera Carrasco	Las buenas prácticas farmacológicas en nuestro país	The good pharmacological practices in our country	76
<b>REGLAMENTO DE PUBLICACIONES</b>		<b>INSTRUCTIONS FOR AUTHOR</b>	79