



Revista Electrónica de Biomedicina

Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2005;1:1-93

[Inicio](#)
[Home](#)

[Comité Editorial](#)
[Editorial Board](#)

[Comité Científico](#)
[Scientific Committee](#)

[Normas para los autores](#)
[Instruction to Authors](#)

[Derechos de autor /](#)
[Copyright](#)

[Contacto/Contact:](#)

Enero - Abril 2005 / January - April 2005

EDITORIALS / EDITORIALES

3-7.- ENFERMEDAD ATROSCLEROTICA RENAL. NEFROPATIA ISQUÉMICA: PRESENTE Y FUTURO

RENOVASCULAR DISEASE. ISCHEMIC NEPHROPATHY: PRESENT AND FUTURE.

Jesús Garrido. Unidade de Nefrologia e Diálise, Hospital São Teotónio, Viseu, Portugal.

8-11.- TRAUMATIC BLEEDING: A LARGE SCALE RANDOMISED CONTROLLED TRIAL IS NEEDED AND ALL NEW COLLABORATORS ARE WELCOME

HEMORRAGIA TRAUMÁTICA: NECESIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO, CONTROLADO, ALEATORIZADO, A GRAN ESCALA.

BIENVENIDA A NUEVOS COLABORADORES

Tim Coats, Beverley Hunt MD, Ian Roberts, Haleema Shakur. University of Leicester. UK, Guy's & St Thomas' Trust. London School of Hygiene & Tropical Medicine. United Kingdom

ORIGINALS / ORIGINALES

12-21.- COMPETÊNCIA EM MEDICINA

22-31.- COMPETENCE IN MEDICINE

Hélio Teixeira MD. Departamento de Clínica Médica. Universidade Federal de Uberlândia (UFU) – Uberlândia (MG) - Brasil

32-35.- FRACTIONAL EXCRETION OF UREA IN SEVERE DEHYDRATED ELDERLY

36-39.- EXCRECIÓN FRACCIONAL DE UREA EN ANCIANA SEVERAMENTE DESHIDRATADA

Musso CG, Cáceres J, Luque K, Varela F, Farias E, Algranati L. Nephrology and Internal Medicine Departments. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

40-45.- HIGH-LEVEL AMINOGLYCOSIDE RESISTANCE ENTEROCOCCUS spp IN A TERTIARY CARE HOSPITAL IN MEXICO.

José Arellano Galindo, Yazmín Garzón Tejada, Silvia Giono Cerezo, Olga Mateos Salazar, Efrén Alberto Pichardo Reyes. Hospital Infantil de México Federico Gómez, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas IPN. Hospital Central Militar Secretaría de la Defensa Nacional. Hospital Central Militar, Secretaría de la Defensa Nacional. México DF. México.

46-49.- ENCAINIDE REDUCES HEART RATE VARIABILITY FRACTAL DIMENSION AMONG ARRHYTHMIC PATIENTS WHO SUFFERED ACUTE MYOCARDIAL INFARCT.

José Luis Hernández Cáceres, Eduardo Tejera, Kiria Valdés Crespo1, Miguel Sautié Castellanos, Carlos Martínez Ortiz, and Luis García Domínguez

Centro de Cibernética Aplicada a La Medicina (CECAM), ISCMH, La Habana, Cuba and Hospital for Sick Children, Brain and Behaviour Programme and Division of Neurology, Toronto, Canada.

50-54.- MEDICAL PROFESSIONAL RESPONSIBILITY IN VIH CONTAGION AFTER BLOOD TRANSFUSIONS

Aitor M. Curiel López de Arcaute, M. Domínguez-Gil González, JM. Eiros Bouza, R. Ortiz de Lejarazu Leonardo. Pathology, Microbiology and Legal and Forensic Medicine Department. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Spain

55-63.- LINFOMA T DE TIPO ANGIOINMUNOBLASTICO: ESTUDIO CLÍNICO-PATOLÓGICO DEL GRUPO DE ESTUDIO DE LINFOMAS DE JUJUY (GELJ).

Oscar Marín, Viviana Gloria Hope, Gabriela Lamas Hernández, Rebeca Mérida, Eugenia Fandiño, Ana Paula Gaite, Liliana Quispe, Graciela Berlingieri, Ana Carolina Ituarte, Ana Laura Raynaud. Servicio de Anatomía Patológica, 4Residencia de Clínica Médica y 5 Servicio de Oncología, Hospital "Pablo Soria". Clínica Médica, Sanatorio Quintar. Laboratorio de Bioquímica CAMING. Laboratorio Privado de Patología y Citopatología. Integrantes del Grupo de Estudio de Linfomas de Jujuy (GELJ). San Salvador de Jujuy. Argentina

CASE REPORTS / CASOS CLÍNICOS

64-67.- LOW FRACTIONAL EXCRETION OF UREA IN HYPOTHYROIDISM INDUCED HYponatremia.

68-71.- EXRECION FRACCIONAL DE UREA BAJA EN HIPONATREMIA INDUCIDA POR HIPOTIROIDISMO

Musso CG, Macías Núñez JF, Imperiali N, Algranati L. Nephrology Departments, Hospital Italiano de Buenos Aires (Argentina) and Hospital Universitario de Salamanca (España)

INTERNET REVIEWS / REVISIONES EN INTERNET

72-78.- SÍNDROME DE APNEAS HIOPNEAS DURANTE EL SUEÑO Y CORAZÓN.

Terán Santos J, Alonso Alvarez ML, Cordero Guevara J, Ayuela Azcárate JM, Monserrat Canal JM, Coma del Corral MJ. Unidad Respiratoria del Sueño, Servicio de Medicina Intensiva y Unidad de Investigación. Hospital General Yagüe, Burgos. Servicio de Neumología Hospital Clínico de Barcelona. España

79-82.- ACUTE RENAL FAILURE IN THE ELDERLY: PEARLS FOR ITS ASSESSMENT AND TREATMENT.

Carlos G. Musso. Nephrology Department. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

83-86.- INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EN EL ANCIANO. CONSIDERACIONES ACERCA DE SU VALORACIÓN Y TRATAMIENTO.

Carlos G. Musso. Departamento de Nefrología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

LETTERS TO THE EDITOR / CARTAS AL EDITOR

87-88.- "DISSEMINATE CYSTICERCOSIS. ONE-DAY TREATMENT IN A CASE".

- María Luisa Ávila Agüero. Jefa del Servicio de Infectología. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. San José, Costa Rica.

- H.Foyaca-Sibat, LdeF Ibanez-Valdes. University of Transkei. Faculty of Health Sciences. Umtata, South Africa.

89-90.- LOS ESTEROIDES AUMENTAN LA MORTALIDAD DE LAS LESIONES CEREBRALES TRAUMATOLÓGICAS. CONCLUSIONES DEL ESTUDIO CRASH.

Marcos D. Iraola Ferrer MD, Florencio Pons Moscoso MD, Rudis Monzón Rodríguez MD, Aleyda Hernández Lara MD. Coordinador CRASH, Unidad de Cuidados Intensivos, Unidad de Cuidados Intermedios Hospital Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. Cuba

91-93.- HPV DIAGNOSIS IN THE CLINICAL SETTING. CORRELATION AND DISCREPANCIES BETWEEN MOLECULAR TECHNIQUES

Domínguez-Gil M, Ortiz de Lejarazu R, Curiel A, Eiros JM, Moreno M, Labayru C, Ortega M, Hernández B, Reguera JL and Rodríguez-Torres A. Department of Microbiology. Hospital Clínico Universitario of Valladolid and Faculty of Medicine Valladolid. Spain.

HPV MOLECULAR DIAGNOSIS

María L. Avila-Agüero MD, Rolando Ulloa-Gutiérrez MD. Paediatrics Infectious Diseases Specialist. San José, Costa Rica Paediatrics Infectious Diseases Fellow. Vancouver, Canada



ISSN: 1697-090X

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2005;1:3-7

[Inicio](#)
[Home](#)
[Indice del volumen](#)
[Volume index](#)
[Comité Editorial](#)
[Editorial Board](#)
[Comité Científico](#)
[Scientific Committee](#)
[Normas para los autores](#)
[Instruction to Authors](#)
[Derechos de autor](#)
[Copyright](#)
[Contacto/Contact:](#)


Editorial

ENFERMEDAD ATROSCLEROTICA RENAL. NEFROPATIA ISQUÉMICA: PRESENTE Y FUTURO.

Jesús Garrido MD.

Unidade de Nefrologia e Diálise, Hospital São Teotónio. Viseu,
Portugal.

garrido_nefro@yahoo.com

[English version](#)

En las últimas cinco décadas, la patología cardiovascular (cardiopatía coronaria, enfermedad cerebro-vascular y enfermedad vascular periférica) ha tenido un papel preponderante en la morbi-mortalidad en el mundo occidental. La disminución de la mortalidad de esta “plaga” se ha mantenido constante desde 1975 aunque con un ritmo inferior desde la década de los 90¹. Ninguna otra patología es tan prevalente o conlleva tantos gastos sanitarios, estimándose que a partir de los 60 años, entre el 55-79% de la población sufre algún evento cardiovascular². A pesar de los avances diagnóstico-terapéuticos, una población cada vez mas envejecida, un mayor número de patologías asociadas y el aumento de los factores de riesgo cardiovascular, determinan que esta patología se mantenga como una importante causa de muerte.

Si se focaliza el problema en la población insuficiente renal, el riesgo de enfermedad cardiovascular, la morbilidad y la mortalidad permanecen fuertemente elevados para todos los estadios de la insuficiencia renal crónica (IRC) siendo especialmente alarmante en los pacientes com IRC terminal em tratamiento substitutivo^{3, 4}.

Por otro lado, esta patología “sistémica” aterosclerótica, es también responsable por la creciente prevalencia de la IRC, la otra nueva “plaga”. La enfermedad renovascular aterosclerótica (ERVA), ya descrita desde la década de los 60^{5, 6}, determina además de la conocida hipertensión vasculo-renal por estenosis arterial, otra patología de extrema relevancia en el momento actual: la nefropatía isquémica (NI), responsable del 5-22% de las causas de IRC en los pacientes mayores de 50 años⁷. El término de NI no traduce sin embargo, una situación de hipoxia o verdadera isquemia sino la alteración de la función renal secundaria a la enfermedad oclusiva de las arterias renales.

Establecer la prevalencia de esta última patología en la población general, no es posible dada la falta de métodos diagnósticos simples aplicables a gran escala. La mayoría de los estudios se han realizado en poblaciones de riesgo^{8, 9} (coronariopatía, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca e HTA). Sin embargo es importante resaltar que no es una patología aislada; es un hallazgo frecuente en los pacientes con vasculopatía periférica, en los pacientes coronarios¹⁰, en pacientes ancianos con insuficiencia cardiaca¹¹ y mas importante aún, que puede influenciar el pronóstico y la supervivencia de esos pacientes¹². Es también un fuerte predictor de mortalidad a largo plazo. Además, no debemos olvidar que la NI supone una causa potencialmente reversible de IRC. Es decir, disponemos de medidas terapéuticas que pueden modificar el curso de la IRC, controlar la HTA y mejorar el pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica y/o insuficiencia cardiaca asociada; no deberíamos pensar en ello?

Por otro lado, diagnosticar a tiempo esta patología puede resultar fundamental para evitar o disminuir otras complicaciones asociadas al uso de fármacos como los IECA o ARA II. Pilares fundamentales del arsenal terapéutico para los pacientes de riesgo cardiovascular, estos fármacos también han demostrado su beneficio en el tratamiento de la hipertensión vasculo-renal (uni y bilateral) y en la protección contra la progresión de la lesión renal¹³. La monitorización de la función renal en estos pacientes sería importante para obtener los beneficios terapéuticos sin crear nuevos riesgos (hiperpotasemia, insuficiencia renal aguda, edema agudo de pulmón..).

En la era de las nuevas tecnologías, son varias las alternativas disponibles para el diagnóstico de esta patología. Además de la arteriografía, considerada el “gold standard” otros métodos como la angio-resonancia, TAC helicoidal, Eco-Doppler, gammagrafía... han demostrado resultados satisfactorios. Sin embargo, la aplicación de estas técnicas no siempre es posible y condiciona un importante aumento del gasto sanitario si se utilizan de forma indiscriminada. El retorno a la medicina “Hipocrática” puede ser “sorprendentemente” una alternativa diagnóstica válida. Los resultados de las reglas o algoritmos de predicción clínica para la detección de la estenosis de la arteria renal pueden sobreponerse en sensibilidad y especificidad diagnóstica a la gammagrafía^{14, 15}, seleccionando así pacientes de alto riesgo. Deberíamos pensar en ello.

La ERVA es una enfermedad progresiva⁹ (que puede llegar hasta la oclusión total) y potencialmente reversible como causa de IRC. La alteración del curso de la IRC con la modificación de los factores de riesgo, fundamentalmente con el control de la dislipemia ya ha sido descrita^{16, 17, 18, 19, 20, 21} y sería interesante disponer ya, de estudios prospectivos para valorar si el uso de las estatinas con beneficios descritos en la revascularización de las arterias coronarias²² podría ser útil en la estenosis aterosclerótica de la arteria renal. Por otro lado, ya están en curso ensayos clínicos para evaluar el impacto de estas terapéuticas en la morbi-mortalidad cardiovascular en los pacientes en hemodiálisis^{23, 24}.

El tratamiento revascularizador con angioplastia percutánea mas stent²⁵ y la cirugía²⁶ ofrecen buenos resultados²⁷. No obstante, a pesar de que este tratamiento puede controlar la HTA, preservar y recuperar cierto grado de función renal (incluso en pacientes en hemodiálisis) también puede resultar en fracaso^{28, 29} (manutención o agravamiento de la IRC, embolismos locales y/o sistémicos de colesterol...). La adecuada indicación y selección de los pacientes para un tipo u otro de revascularización así como la función renal basal, determinarán los resultados inmediatos y la evolución a medio y largo plazo.

A pesar de ser una patología ampliamente conocida y estudiada, la nefropatía isquémica continua siendo una preocupación y un desafío para nefrólogos, cardiólogos, radiólogos, cirujanos, internistas,... Mejorar el entendimiento de la fisiopatología de la NI (interacción entre el estrés oxidativo, disfunción endotelial, la fibrogénesis y la lesión parenquimatosa...), una mayor intervención en los factores de riesgo y la definición de protocolos específicos con los criterios de elección para los diferentes tratamientos, permitirá abordar nuevas estrategias terapéuticas y podrá ayudar en nuestra práctica clínica. Tendremos que pensar en ello.

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2005;1:3-7

Editorial

RENOVASCULAR DISEASE. ISCHEMIC NEPHROPATHY: PRESENT AND FUTURE.

In the last five decades, cardiovascular pathology (coronary disease, cerebro-vascular disease and peripheral artery disease) has been one of the principal causes of morbidity and mortality in developed countries. The decrease of this “plague” mortality has been continuous since 1975 although with a less ratio since the nineties¹. No other pathology is so prevalent or has the same economic impact, being estimated that 55-79% of the population with more than 60 years-old, develop some cardiovascular event². In spite of the advances in diagnosis and treatment, an ageing

population, an increase of associated diseases and cardiovascular risk factors, are responsible for the maintenance of this pathology as an important cause of death.

If we focus the problem on renal insufficiency population, the risk for cardiovascular disease, morbidity and mortality continue strongly high for all groups of renal chronic failure (CRF) and it is especially alarming for patients with terminal chronic renal failure in dialysis^{3, 4}.

In the other hand, this “systemic” atherosclerotic pathology is also responsible for the increasing prevalence of the CRF, the other new “plague”. The atherosclerotic renovascular disease (ARVD) described in the sixties^{5, 6}, in addition to renovascular hypertension appointed another relevant actual pathology: Ischemic Nephropathy (IN) responsible for 5-22% of RCF causes in patients older than 50 years⁷. The term IN does not reflect a situation of hypoxia or real ischemia, but a renal dysfunction secondary to occlusive renal artery disease.

Establishing the prevalence of this last disease in general population is not possible due to the absence of simple diagnostic methods for a wide scale screening. Most of the studies have been done in risk population^{8, 9} (coronary disease, peripheral artery disease, heart failure and hypertension). However, it is important to emphasize that it is not an isolated disease; it is a frequent hazard in patients with peripheral artery disease, coronary disease¹⁰, in elders with cardiac failure¹¹ and more important, it can influence the outcome and survival of these patients¹². It is also a strong predictor of long time mortality. Besides, we should not forget that IN is a potential reversible cause of CRF. In conclusion, we have therapeutic options that can change the CRF course, control the hypertension and improve the outcome of patients with coronary disease and/or congestive heart failure; should we not think about them?

In the other hand, an early diagnostic of this pathology can be essential to avoid or decrease the complications associated to the use of drugs as angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers. These drugs that are the main stone of the treatment for cardiovascular risk people, have demonstrated a beneficial effect for the treatment of renovascular hypertension (uni and bilateral) and as protectors against renal progressive injury¹³. The surveillance of renal function in patients undergoing these drugs is important to get the therapeutic benefits without new risks (hyperpotassemia, acute renal failure, flush pulmonary edema...).

In the age of new technologies there are several alternatives for diagnosis of this disease. Besides of arteriography, considered as the “gold standard”, other methods as magnetic resonance, spiral TAC, Eco-Doppler, cintigraphy... have demonstrated satisfactory results. However, the application of these techniques is not always possible and is an important increase in health resources if they are used in an indiscriminate way. The return to “Hippocratic” medicine results in a surprising valid diagnostic method. The results of rules or algoritms for medical prediction in diagnosis of renal artery stenosis can be overlapped in sensibility and specify to cintigraphy^{14, 15}, choosing then high risk patients. We should think about it.

The ARVD is a progressive disease⁹ (with eventual evolution to arterial occlusion) and potentially reversible cause of CRF. The change of CRF course with risk factors modification, specially dyslipidemia have been described^{16, 17, 18, 19, 20, 21} and it would be interesting to have prospective studies to evaluate if statins, with beneficial effects in coronary artery revascularization²², would be useful in renovascular disease. Moreover, we have in curse clinic assays to evaluate the real impact of this treatment in cardiovascular morbidity and mortality of dialysis patients^{23, 24}.

The revascularization with percutaneous angioplasty with stent placement²⁵ and surgery²⁶ has good results²⁷. Nevertheless, this treatment that can control the hypertension, preserve and recover part of renal function (inclusive in dialysis patients) may result in a misfortune^{28, 29} (maintenance or deterioration of CRF, local or systemic cholesterol embolism...). A correct indication and selection of patients for one or another type of revascularization and basal renal function, will determinate the immediate results and the medium and long term outcomes.

The NI, a known and studied pathology continues to be a preoccupation and a challenge for nephrologists, cardiologists, radiologists, surgeons, and internists... Improve the knowledge of NI phisiopathology (interaction between oxidative stress, endotelial disfunction, fibrogenesis, parenquimal injury...), a better intervention on risk factors and the development of specific protocols with inclusion criteria for each treatment, will allow us to use new therapies and to help in our clinical

practice. We will have to think about it.

Referencias / References

- 1.Cooper R, Cutler J, Desvigne-Nickens P. et al. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke and other cardiovascular disease in the United States: findings of the national conference on cardiovascular disease prevention. *Circulation*. 2000; 102:3137-47.
- 2.American Heart Association. 1998 Statistical Supplement.
- 3.Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ: Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Eng J Med*. 1998;339:799-805.
- 4.Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Cardiovascular disease in chronic renal disease: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1998 (suppl 3);32:S12-S119.
- 5.Wollenweber J, Sheps SG, Davis GD: Clinical course o artherosclerotic renovascular disease. *Am J Cardiol*. 1968;91:60-71.
- 6.Meaney TF, Dustan HP, McCormack LJ: Natural history of renal artery disease. *Radiology*. 1968;91:881-887.
- 7.Malloux LU, Napolitano B, Bellucci AG et al. Renal vascular disease causing end-stage renal disease incidence, clinical correlates and outcomes: a 20-year clinical experience. *Am J Kidney Dis*. 1994;24:622-9
- 8.Peter Conlon, Ed Riordan, Philip Kalra. New Insights into the epidemiologic and clinical manifestations of atherosclerotic renovascular disease. *Am J Kidney Dis*. 2000;35:573-87
- 9.Scoble JF: The epidemiology and clinical manifestations of atherosclerotic renal disease, in Novick A, Scoble J, Hamilton G (eds): *Renal Vascular Disease*. London, England, Saunders. 1996; pp 303-314.
- 10.Harding MB, Smith LR, Himmelstein SI et al. Renal artery stenosis: Prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterization. *J Am Soc Nephrol*. 1992;2:1608-1616.
- 11.MacDowall P, Kalra PA, O'Donoghue DJ, Mamtor H, Waldek S, Brown K: Risk of morbidity from renovascular disease in elderly patients with congestive cardiac failure. *Lancet*. 1998;352:13-16.
- 12.Carmine Zoccali, Francesca Mallamaci, Pietro Finocchiaro. Atherosclerotic renal Artery Stenosis: Epidemiology, Cardiovascular Outcomes and Clinical Prediction Rules. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:S179-183.
- 13.Losito A, Gaburri M, Errico R, Parente B, Cão PG: Survival of patients with renovascular disease and ACE inhibition. *Clin Nephrol*. 1999;52:339-343.
- 14.Krinjnen P, van Jaarsveld BC, Steyerberg EW, Main in't Veld AJ, Schalekamp MA, Habbema JD: A clinical prediction rule for renal artery stenosis. *Ann Intern Med*. 1998;129:705-711.

- 15.Basta LL, Williams C, Kioschos JM, Spector AA: Regression of atherosclerotic stenosing lesions of the renal arteries and spontaneous cure of systemic hypertension through control of hyperlipidemia. *Am J Med.* 1976;61:420-423.
- 16.Khong TK, Missouris CG, Belli AM, MacGregor GA: Regression of atherosclerotic renal artery stenosis with aggressive lipid lowering therapy. *J Hum Hypertens.* 2001;15:431-433.
- 17.Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL: Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: A metaanalysis. *Kidney Int.* 2001;59:260-269.
- 18.Tonelli M, Moye L, Sacks FM, Cole T, Curhan GC, Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators: Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:1605-1613.
- 19.Collins R, Armitage J, Parish S, Sleigh P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-2016.
- 20.Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al: The effect of statins versus untreated dyslipidemiae on renal function in patients with coronary heart disease: A subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study. *J Clin Pathol.* 2004;57: 728-734.
- 21.Vidt DG, Cressman MD, Harris S, Pears JS, Hutchinson HG: Rosuvastatin-induced arrest in progression of renal disease. *Cardiology.* 2004;102:52-60.
- 22.Pitt B, Waters D, Brown V et al: Aggresive Lipid-Lowering Therapy Compared with Angioplasty in Stable Coronary Artery Disease. *N Eng J Med.* 1999;341:70-76.
- 23.Baigent C, Landray MJ: Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int.* 2003;Suppl 84:S207-210.
- 24.Fellstrom BC, Holdaas H, Jardine AG: Why do we need a statin trial in hemodialysis patients? *Kidney Int.* 2003;Suppl 84:S204-S206.
- 25.van de Ven PJG, Kaatee R, Beutler JJ et al. Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: A randomized trial. *Lancet.* 1999;353:282-286.
- 26.Steinbach F, Novick AC, Campbell S, Dkstra D: Long-term survival after surgical revascularization for atherosclerotic renal artery disease. *J Urol.* 1997;158:38-41.
- 27.Weibull H, Bergqvist D, Bergentz S-E, Jonsson K, Hulthen L, Manhem P: Percutaneous transluminal renal angioplasty versus surgical reconstruction of atherosclerotic renal artery stenosis: A prospective randomized study. *J Vasc Surg.* 1993; 18:841-852.
- 28.Mikhail A, Scoble JE: Progressive renal dysfunction despite successful renal artery angioplasty in a single kidney. *Lancet.* 1997;349:926-929.
- 29.Hallet JW, Textor SC, Los PB, Nicpon G, Bower TC, Cherry KJ, Glovieski P, Pairolero PC: Advanced renovascular hypertension and renal insufficiency. Trends in medical comorbidity and surgical approach from 1970 to 1993. *J Vasc Surg.* 1995;21:750-759.

[Inicio
Home](#)[Indice del
volumen
Volume index](#)[Comité Editorial
Editorial Board](#)[Comité Científico
Scientific
Committee](#)[Normas para los
autores
Instruction to
Authors](#)[Derechos de autor
Copyright](#)[Contacto/Contact:](#)

Editorial

TRAUMATIC BLEEDING: A LARGE SCALE RANDOMISED CONTROLLED TRIAL IS NEEDED AND ALL NEW COLLABORATORS ARE WELCOME

Tim Coats MD PhD.*, Beverley Hunt MD, Ian Roberts MD PhD***,
Haleema Shakur*****

*University of Leicester. **Guy's & St Thomas' Trust.

***London School of Hygiene & Tropical Medicine. United Kingdom

ian.roberts@lshtm.ac.uk

[Versión en Español](#)

For people at ages 5 to 45 years, trauma is second only to HIV/AIDS as a cause of death. Each year, worldwide, over three million people die as a result of trauma, many after reaching hospital¹. Among trauma patients who do survive to reach hospital, exsanguination is a common cause of death, accounting for nearly half of in-hospital trauma deaths². Central nervous system injury and multi-organ failure account for most of the remainder, both of which can be exacerbated by severe bleeding³.

The haemostatic system helps to maintain the integrity of the circulatory system after severe vascular injury, whether traumatic or surgical in origin⁴. Major surgery and trauma trigger similar haemostatic responses and any consequent massive blood loss presents an extreme challenge to the coagulation system. Part of the response to surgery and trauma, in any patient, is stimulation of clot breakdown (fibrinolysis) which may become pathological (hyper-fibrinolysis) in some⁴. Anti-fibrinolytic agents have been shown to reduce blood loss in patients with both normal and exaggerated fibrinolytic responses to surgery, and do so without apparently increasing the risk of post-operative complications, most notably there is no increased risk of venous thromboembolism⁵.

Systemic anti-fibrinolytic agents are widely used in major surgery to prevent fibrinolysis and thus reduce surgical blood loss. A recent systematic review⁶ of randomised controlled trials of anti-fibrinolytic agents (mainly aprotinin or tranexamic acid) in elective surgical patients identified 89 trials including 8,580 randomised patients (74 trials in cardiac, eight in orthopaedic, four in liver, and three in vascular surgery). The results showed that these treatments reduced the numbers needing transfusion by one third, reduced the volume needed per transfusion by one unit, and halved the need for further surgery to control bleeding. These differences were all highly statistically significant. There was also a statistically non-significant reduction in the risk of death (RR=0.85: 95%CI 0.63 to 1.14) in the anti-fibrinolytic treated group.

Because the haemostatic abnormalities that occur after injury are similar to those after surgery, it is possible that anti-fibrinolytic agents might also reduce blood loss, the need for transfusion and mortality following trauma. However, to date there has been only one small randomised controlled trial (70 randomised patients, drug versus placebo: 0 versus 3 deaths) of the effect of anti-fibrinolytic

agents in major trauma⁷. As a result, there is insufficient evidence to either support or refute a clinically important treatment effect. Systemic anti-fibrinolytic agents have been used in the management of eye injuries where there is some evidence that they reduce the rate of secondary haemorrhage⁸.

A simple and widely practicable treatment that reduces blood loss following trauma might prevent thousands of premature trauma deaths each year and secondly could reduce exposure to the risks of blood transfusion. Blood is a scarce and expensive resource and major concerns remain about the risk of transfusion-transmitted infection. Trauma is common in parts of the world where the safety of blood transfusion is not assured. A recent study in Uganda estimated the population-attributable fraction of HIV acquisition as a result of blood transfusion to be around 2%, although some estimates are much higher^{9, 10}. Only 43% of the 191 WHO member states test blood for HIV, hepatitis C and B viruses. Every year, unsafe transfusion and injection practices are estimated to account for 8-16 million Hepatitis B infections, 2.3-4.7 million Hepatitis C infections and 80,000-160,000 HIV infections¹¹. A large randomised trial is therefore needed of the use of a simple, inexpensive, widely practicable anti-fibrinolytic treatment such as tranexamic acid (aprotinin is considerably more expensive and is a bovine product with consequent risk of allergic reaction and hypothetically transmission of disease), in a wide range of trauma patients, who when they reach hospital are thought to be at risk of major haemorrhage that could significantly affect their chances of survival.

The [CRASH 2 trial](#) will be a large international, placebo controlled trial of the effects of the early administration of the anti-fibrinolytic agent tranexamic acid on death, vascular events and transfusion requirements¹². The trial aims to recruit some 20,000 patients with trauma and will be one of the largest trauma trials ever conducted. However, it will only be possible to conduct such a trial if hundreds of healthcare professionals worldwide work together to recruit patients to the trial in order to make it a success.

Editorial

HEMORRAGIA TRAUMÁTICA: NECESIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO, CONTROLADO, ALEATORIZADO, A GRAN ESCALA. BIENVENIDA A NUEVOS COLABORADORES

Para la población comprendida entre los 5 a 45 años, el trauma es la segunda causa de mortalidad, tras HIV/AIDS. Alrededor de tres millones de personas mueren cada año en el mundo a consecuencia de traumatismos, muchos después de llegar al hospital¹. Entre los pacientes que sobreviven al traumatismo, y llegan al hospital, la hemorragia es una causa común de muerte, responsable de casi la mitad de los fallecimientos hospitalarios por traumatismo². La lesión del sistema nervioso central y el fallo multiorgánico explican la mayoría de los restantes, que pueden agravarse por hemorragia severa³.

El sistema hemostático ayuda a mantener la integridad del sistema circulatorio después de una lesión vascular importante, ya sea de origen traumático o quirúrgico⁴. La cirugía mayor y el traumatismo grave accionan respuestas hemostáticas similares y cualquier hemorragia masiva consiguiente supone un desafío extremo al sistema de la coagulación. Parte de la respuesta a la cirugía y al trauma, en cualquier paciente, es el estímulo de ruptura del coágulo (fibrinolisis) que a veces, puede llegar a ser patológico (hiperfibrinolisis)⁴. Los agentes antifibrinolíticos han demostrado ser capaces de reducir la pérdida hemática tanto en pacientes con respuestas fibrinolíticas normales como exageradas, a la cirugía, y lo hacen al parecer, sin incremento del riesgo de complicaciones postoperatorias, y aun más notable, sin aumento del riesgo de tromboembolismo

venoso⁵.

Los agentes antifibrinolítico sistémicos se utilizan extensamente en cirugía mayor para prevenir la fibrinolisis y reducir la hemorragia quirúrgica. Una revisión sistemática reciente⁶ de ensayos clínicos controlados y randomizados, sobre agentes antifibrinolíticos (principalmente aprotinina o ácido tranexámico) en pacientes quirúrgicos electivos, identificó 89 ensayos con 8.580 pacientes randomizados (74 ensayos en cardiología, ocho en ortopedia, cuatro en hepatología, y tres en cirugía vascular). Los resultados demostraron que estos tratamientos redujeron en un tercio el número de pacientes que necesitaron transfusión, y además, redujeron el volumen de transfusión necesaria en una unidad, y redujeron a la mitad la necesidad de la cirugía adicional para controlar la hemorragia. Todas estas diferencias tenían alta significación estadística. Había también una reducción estadísticamente no significativa en el riesgo de la mortalidad ($RR=0.85$: 95% CI de 0.63 a 1.14) en el grupo de pacientes tratados con antifibrinolíticos.

Debido a que las anormalidades hemostáticas que ocurren después del daño son similares a las postquirúrgicas, es posible que los agentes antifibrinolíticos puedan reducir también la pérdida de la sangre, la necesidad de transfusión y la mortalidad posterior a consecuencia del traumatismo. Sin embargo, hasta la fecha ha habido solamente un ensayo clínico controlado aleatorizado, (70 pacientes randomizados, droga versus placebo: 0 versus 3 fallecimientos) sobre el efecto de los agentes antifibrinolíticos en traumatismos⁷. Como resultado, hay evidencia insuficiente, tanto para apoyar como para rechazar, un efecto del tratamiento clínicamente importante. Los antifibrinolíticos sistémicos han sido utilizados en el tratamiento de lesiones oculares donde hay una cierta evidencia que reducen la tasa de hemorragia secundaria⁸.

Un simple y ampliamente practicable tratamiento, que reduce la hemorragia consecutiva al traumatismo, puede prevenir millares de muertes prematuras por traumatismo cada año y secundariamente, podría reducir los riesgos de la transfusión sanguínea. La sangre es un recurso escaso y costoso y sigue habiendo preocupación importante sobre el riesgo de infección transfusional. El traumatismo es común en regiones del mundo donde la calidad de la transfusión no está asegurada. Un estudio reciente en Uganda estimaba que la proporción de población con adquisición del VIH por transfusión de sangre era alrededor 2%, aunque algunas estimaciones son mucho más altas^{9, 10}. Solamente el 43% de los 191 estados miembros de la WHO testan la sangre para el VIH, y la hepatitis por virus C y B. Se estima que cada año, las transfusiones e inyecciones inseguras, explicarían entre 8 y 16 millones de infecciones de hepatitis B, de 2.3 a 4.7 millones de infecciones de hepatitis C y 80.000-160.000 casos de infecciones por VIH¹¹. Por lo tanto, es necesario un ensayo clínico, amplio, aleatorizado, acerca del uso de un simple, barato, y usual tratamiento antifibrinolítico tal como ácido tranexámico (el aprotinin es considerablemente más costoso y es un producto bovino con el consiguiente riesgo de reacción alérgica e hipotética transmisión de enfermedades), en una amplia muestra de pacientes con traumatismo, que llegan al hospital con sospecha de riesgo de hemorragia importante que pudiera afectar a la supervivencia.

El [ensayo clínico CRASH 2](#) tratará de ser un amplio ensayo clínico internacional, controlado con placebo, de los efectos de la administración temprana del agente antifibrinolítico ácido tranexámico, sobre la mortalidad, los eventos vasculares y los requerimientos transfusionales¹². El ensayo tratará de reclutar unos 20.000 pacientes con traumatismo y será uno de los ensayos más grandes sobre desarrollados hasta la fecha sobre traumas. Sin embargo, será solamente posible llevarlo a cabo si centenares de profesionales sanitarios de todo el mundo trabajan juntos para reclutar pacientes para que el ensayo sea un éxito.

REFERENCES / REFERENCIAS

1. Murray CJL, Lopez AD. Global health statistics: a compendium of incidence, prevalence and mortality estimates for over 200 conditions. Harvard School of Public Health, Boston: Harvard University Press, 1996.
2. Sauaia A, Moore FA, Moore E, Moser K, Brennan R, Read RA, Pons PT. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma* 1995;38:185-193.

3. The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Hypotension. *J Neurotrauma*. 2000;17(6-7):591-5.
4. Lawson JH, Murphy MP. Challenges for providing effective hemostasis in surgery and trauma. *Semin Hematol* 2004;41:55-64.
5. Porte RJ, Leebeek FW. Pharmacological strategies to decrease transfusion requirements in patients undergoing surgery. *Drugs* 2002; 62: 2193-211.
6. Henry DA, Moxey AJ, Carless PA, O'Connell D, McClelland B, Henderson KM, Sly K, Laupacis A, Fergusson D. Antifibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
7. Coats T, Roberts I, Shakur H. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. (Cochrane Review). In preparation for: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
8. Aylward GW, Dunlop IS, Little BC. Meta-analysis of systemic antifibrinolytics in traumatic hyphema. *Eye* 1994;8:440-442.
9. Kiwanuka N, Gray RH, Serwadda D, et al. The incidence of HIV-1 associated with injections and transfusions in a prospective cohort, Raki, Uganda. *AIDS* 2004;18:342-343.
10. Heymann SJ, Brewer TF. The problem of transfusion associated acquired immunodeficiency syndrome in Africa: a quantitative approach. *Am J Infection Control* 1992;20:256-62.
11. Goodnough LT, Shander A, Brecher ME. Transfusion medicine: looking to the future. *Lancet* 2003; 361: 161-9.
12. <http://www.crash2.lshtm.ac.uk>

Address for correspondence:
CRASH-2 trial co-ordinating centre
London School of Hygiene & Tropical Medicine,
Keppel Street, London WC1E 7HT
Phone 0207 958 8128. Fax: 0207 299 4663
ian.roberts@lshtm.ac.uk



Revista Electrónica de Biomedicina Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

[Inicio](#)
[Home](#)

[Indice del volumen](#)
[Volume index](#)

[Comité Editorial](#)
[Editorial Board](#)

[Comité Científico](#)
[Scientific Committee](#)

[Normas para los autores](#)
[Instruction to Authors](#)

[Derechos de autor](#)
[Copyright](#)

[Contacto/Contact:](#)



COMPETÊNCIA EM MEDICINA

Hélio Teixeira MD.

**Professor Titular e Livre Docente. Departamento de Clínica Médica
Universidade Federal de Uberlândia (UFU) – Uberlândia (MG) - Brasil**

[hteixeira @ prove.ufu.br](mailto:hteixeira@prove.ufu.br)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2005;1:12-21

[**Comentario del revisor, Ramón Díaz-Aliersi, MD.**](#) Medicina Intensiva. Hospital Puerto Real. Cádiz. España

[**Comentario del revisor Prof. José María Eirós Bouza MD. PhD.**](#) Titular de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. España

[**Comentario del revisor Jesús Garrido MD.**](#) Unidade de Nefrologia e Diálise. Hospital São Teotónio de Viseu. Viseu. Portugal

[English traslation](#)

SUMMARY

Medical competence is the result of a lifelong evolving process, based on the development of efficiency, experience and ethical principles. Efficiency in medical practice depends on scientific knowledge, technical abilities and communication skills. Experience is a process of personal refinement, breeding knowledge and wisdom. Finally, medical ethics is founded on the quest for justice, compassion and love. Didactically, we can distinguish three phases in the professional evolution of a physician: a) Professional infancy, or linear vision: the physician restricts his attention to the morbid process only, often neglecting the patient in his totality. His approach is almost exclusively technical, with limited perception of medicine as an art. b) Professional maturity or humanistic vision: it results from the evolution of personality, culture and experience of the physician, who focusses now on the patient as a whole with his disease(s). c) Professional excellence, or holistic vision, the highest stage: when the physician's integrated dimensions and wisdom are projected into the patient, fostering the natural conditions for optimal healing. We conclude that the practice of medicine is best fulfilled when both, art and science, are considered and exercised together by the doctor.

RESUMEN

La competencia en el ejercicio de la Medicina depende de un proceso evolutivo a lo largo de la vida profesional, proceso éste fundamentado en la eficiencia, experiencia y en principios éticos. La eficiencia depende de la cultura médica, de las habilidades técnicas y de relaciones interpersonales con el paciente. La experiencia a lo largo de la vida va refinando al médico, favoreciendo el desarrollo

del conocimiento y la sabiduría vivencial. Finalmente, la ética médica se fundamenta en la justicia, compasión y amor por el prójimo. Didácticamente, distinguimos 3 fases de evolución profesional del médico: a) Infancia profesional o visión lineal: el médico se restringe en general a atender la enfermedad, olvidando al enfermo. Es casi exclusivamente técnico y tiene una percepción limitada de la medicina como un arte. b) Madurez profesional o visión humanística: resultado de la evolución de la personalidad, de la cultura y de la experiencia del médico, ahora vuelto al enfermo y su enfermedad. c) Excelencia profesional o visión holística: estadío máximo que se puede alcanzar, cuando el médico se vislumbra a sí mismo y a su cliente en todas sus dimensiones integradas y actúa como maestro, procurando despertar en el paciente condiciones propias de la curación, oriundas de su esencia. Se concluye que ejercer la medicina con competencia significa desempeñar adecuadamente la ciencia y el arte médico

RESUMO

Competência no exercício da medicina depende de um processo evolutivo ao longo da vida do profissional, processo este fundamentado em eficiência, experiência e em princípios éticos. A eficiência depende da cultura médica, de habilidades técnicas e relacionamento interpessoal com o paciente. A experiência ao longo da vida vai refinando o médico, favorecendo o evolver do conhecimento e da sabedoria vivencial. Finalmente, a ética médica se fundamenta na justiça, compaixão e amor ao próximo. Didaticamente, distinguimos 3 fases da evolução profissional do médico: a) infância profissional ou visão linear: o médico se restringe em geral ao atendimento da doença, negligenciando o doente. É quase exclusivamente técnico e tem percepção acanhada da medicina-arte. b) Maturidade profissional ou visão humanística: resultado de evolução da personalidade, da cultura e da experiência do médico, agora voltado para o doente com sua doença. c) Excelência profissional ou visão holística: estágio máximo que se pode alcançar, quando o médico vislumbra a si e ao seu cliente em todas suas dimensões integradas e atua como mestre, procurando despertar no paciente condições próprias de cura, oriundas de sua essência. Conclui-se que exercer medicina com competência significa desempenhar adequadamente a ciência e a arte médica.

Keywords: clinical medicine; medical competence; holism and medicine.

Palabras Clave: Medicina Clínica, competencia médica, holismo y medicina

Descriptores: medicina clínica; competência em medicina; holismo e medicina.

*Aos quinze anos, abri meu coração para aprender;
 Aos trinta, plantei meus pés firmemente no chão;
 Aos quarenta, eu não sofria mais de perplexidade;
 Aos cinqüenta, eu conhecia os preceitos dos céus;
 Aos sessenta, eu os ouvia com ouvidos dóceis;
 Aos setenta anos, eu podia seguir os desígnios de meu coração,
 pois tudo que eu desejava não mais ultrapassava as fronteiras da justiça.*
 Confúcio, verso 4, cap. 2, livro Lun-Yü.

INTRODUÇÃO

"Medicina é de todas as artes a mais nobre... Todo aquele que deseja adquirir competência em medicina precisa ser possuidor dos seguintes méritos: talento natural; cultura; disposição para estudar; intuição; amor pelo trabalho; honradez. Antes de tudo, um talento natural é necessário". Esta expressão, atribuída a Hipócrates¹ (c.460-377 a.C.), enfatiza que a competência do médico não se limita ao saber estrito (ciência e tecnologia) e depende de outros atributos, entre os quais a arte. A arte, neste contexto, desperta emoções e a capacidade de mobilização de todos os recursos cognitivos, morais e espirituais do médico em benefício do doente. Se o trabalho médico exige, por um lado, inteligência, racionalidade, capacidade de dedução e de análise, também exige, por outro, intuição, emoção, sensibilidade e capacidade de síntese. O médico que se vale deste dom tende a ser naturalmente respeitoso, amável, hábil, compreensivo, empático, honesto e competente. Mas, por ser um valor individual, não é observado em todos com a mesma grandeza ou uniformidade. Percebe-se

que nos referimos aqui a qualidades essencialmente humanas, que não seriam substituídas integralmente por computadores, por mais evoluídos que sejam. Nos últimos anos tem-se observado que os médicos, no exercício da profissão, tendem a se dedicar mais à técnica do que à arte. A evolução da ciência e da tecnologia aplicável à medicina contribuiu decisivamente para isto, principalmente a partir da segunda metade do século passado. A compreensão das doenças e a elaboração dos diagnósticos e tratamentos clínicos foram favorecidas por esta evolução; por isto, as escolas médicas modernas, com o intuito de formar médicos mais competentes, investem mais em ciência e tecnologia para oferecer ao estudante o que há de mais moderno. Esta tendência, entretanto, motivou um relativo descaso para com a medicina-arte e o resultado é que a prática médica se tornou progressivamente menos humana e mais mecânica/eletrônica, com evidente negligência na atenção ao doente em sua inteireza. Para Siqueira, ex-presidente da Associação Brasileira de Educação Médica (ABEM,1991) "médicos recém-egressos das escolas médicas ... [que se tornam], na verdade, técnicos equipamentos-dependentes, ou seja, técnicos que fazem e vêem maravilhas com ua máquina qualquer... nada sabem de medicina e muito menos a respeito do homem. Se a escola médica está formando seus alunos com base na aquisição de conhecimentos de alta tecnologia apenas, ela não os está formando, e sim deformando-os².

Fundamentos da competência em medicina

Competência em medicina pode ser entendida como a capacidade de utilização de todos recursos cognitivos e técnicos necessários e suficientes para diagnosticar, tratar e proporcionar o maior benefício, a menor morbidade e o menor custo possíveis ao doente com sua doença. Tais recursos devem ser condizentes com a ética profissional, com a evidência científica disponível e com a experiência pessoal. A visão organicista ou segmentar do corpo humano, iniciada com Galeno³ e posteriormente desenvolvida por Descartes (1596-1650 a.D.), o compara com ua máquina que precisa ser dividida em suas partes para ser conhecida. Tornou-se a base para o surgimento das diversas especialidades médicas e nestas, o seu agente, o especialista, aprofunda o conhecimento a respeito do(s) órgão(s) ou sistema(s) a que se dedica (conhecimento vertical), para ter mais recursos técnicos para diagnosticar e tratar as doenças relacionadas com sua área de atuação. Mas, o especialista, com raras e dignas exceções, acaba por ter uma percepção acanhada e insuficiente do doente como um todo. Tem-se criticado a segmentação do conhecimento médico em especialidades, porque o ser humano é mais complexo que ua máquina qualquer por possuir, além do corpo material, mente, consciência e espírito, componentes estes que são interligados e interdependentes e que constituem a sua inteireza⁴. Fica evidente que a abordagem particularizada de órgãos ou sistemas, sozinha, pode ser insuficiente para resolver os problemas do doente em sua totalidade. Surge então um questionamento a respeito da competência do médico moderno. Entendemos que competência em medicina se fundamenta em três valores ou, simbolicamente, em três pilares de sustentação, que são: eficiência, experiência e ética (fig. 1).



Fig. 1. Competência em medicina

A competência médica depende do apoio simultâneo e equilibrado dos três pilares citados e a falta ou encolhimento de um deles resultará em desabamento ou inconsistência daquela. O primeiro valor reside na eficiência e compreende três qualificações²: conhecimento ou cultura médica, habilidades ou técnicas psicomotoras e atitudes ou relacionamento médico-paciente.

O conhecimento e sua aplicabilidade surgem da experiência pessoal e da assimilação das informações mais relevantes disponíveis nas fontes de cultura médica, informações essas que sejam

aplicáveis ao paciente que se quer tratar. Esta assimilação precisa ser conscientiosa e muito cautelosa, pois visa orientar as condutas que se pretendem tomar em cada paciente. Tal prática é conhecida como "medicina baseada em evidências (MBE)" e vem sendo sistematizada pela comunidade médica mundial desde sua introdução em 1992⁵.

No entanto, as decisões tomadas frente a determinado paciente não se devem basear apenas nos resultados dos trabalhos experimentais controlados. Requerem discussão, ponderações, outras opiniões, experiência profissional e não podem ser automaticamente transferidas para o paciente, porque este carece de atenção personalizada. É conveniente lembrar que, apesar de existirem doenças aparentemente iguais, as pessoas que as portam não são iguais entre si. Dantas e Lopes⁶ recentemente propuseram um novo sistema intitulado *medicina embasada na competência (MEC)* que "visa harmonizar a excessiva ênfase dada nos últimos anos a uma medicina impessoal, baseada quase que exclusivamente em evidências científicas. Ela integra a ética médica com a verdade científica de acordo com a vivência de cada profissional". O segundo valor, *experiência ou vivência profissional*, confere ao médico um aperfeiçoamento da arte ou maestria na utilização de recursos e habilidades pessoais para beneficiar os pacientes. Desperta sensibilidades, agiliza o raciocínio, suplementa o conhecimento, aumenta a capacidade de análise e de síntese, aguçá os sentidos de observação e aperfeiçoa a habilidade de interrogar, ouvir e interpretar. "O fundamento da clínica é a observação. As teorias podem morrer, podem mudar, mas a observação não morre jamais. A genialidade da observação permanece para sempre" (Cardarelli, citado por Dantas, Lopes⁶). Finalmente, mas não por último, o terceiro pilar que é a *ética*. Esta se caracteriza pelo respeito à justiça, pelo sentimento de compaixão e amor ao próximo, pelo interesse honesto em querer servir o outro para seu bem e, ainda, pelo respeito ao seu direito fundamental de vida e liberdade, independentemente de sexo, raça/etnia, credo, classe social ou patologias presentes. Todo comportamento médico precisa ser tutelado pela ética. Os princípios éticos da medicina em particular - e da sociedade em geral - favorecem uma relação cordial, profunda e sincera entre o profissional e seu cliente. Esta relação de alto nível é muitas vezes determinante ou, no mínimo, coadjuvante do sucesso na resolução dos casos, sendo por vezes o recurso terapêutico mais importante ao alcance do médico^{4, 7, 8}.

Um projeto para orientar o profissionalismo do novo milênio foi recentemente publicado pela European Federation of Internal Medicine, American College of Physicians - American Society of Internal Medicine (ACP-ASIM) e American Board of Internal Medicine (ABIM)⁹, sugerindo a observância dos seguintes princípios básicos e compromissos profissionais por todos os médicos, qualquer que seja o seu local de trabalho no mundo:

Princípios fundamentais:

- I. Princípio do direito do bem-estar do paciente;
- II. Princípio da independência ou autonomia do paciente;
- III. Princípio da justiça social.

Compromissos profissionais:

- IV. Compromisso com a competência profissional;
- V. Compromisso com a honestidade com os pacientes;
- VI. Compromisso com a confidencialidade do paciente;
- VII. Compromisso em manter relações apropriadas com os pacientes;
- VIII. Compromisso com a melhoria da qualidade da atenção médica;
- IX. Compromisso em melhorar acesso aos recursos médicos;
- X. Compromisso com a justa distribuição de recursos finitos;
- XI. Compromisso com o conhecimento científico;
- XII. Compromisso com a confiabilidade ao lidar com conflitos de interesse;
- XIII. Compromisso com as responsabilidades profissionais.

"O profissionalismo é a base do contrato da medicina com a sociedade. Demanda colocar os interesses dos pacientes acima dos interesses do médico, estabelecer e manter padrões de competência e integridade e prover aconselhamento especializado sobre assuntos de saúde"⁹.

Objetivos do médico competente

"A medicina existe para proporcionar ao ser humano um nascimento seguro e uma morte confortável, para proteger o sadio, curar o doente quando possível, aliviar o seu sofrimento e confortá-lo, e, ainda, para cuidar do deficiente durante sua vida" (T. McKeown, 1980)¹⁰. São objetivos

amplos, que nem sempre estão ao alcance do médico. Devem estar, no entanto, em sua mente enquanto no desempenho da profissão. Para alcançar maior eficiência, precisa o médico se dedicar tanto ao *doente* quanto à *doença*. Em outras palavras, precisa *conhecer e compreender* doente em sua complexidade e totalidade constitucional e também as consequências oriundas de sua(s) doença(s) em sua vida e meio sócio/familiar. Ao conhecer e compreender o paciente em sua intimidade biológica, psicológica, social e espiritual, terá o médico melhores condições para *explicar* a(s) doença(s) que o acomete(m), por analisar suas raízes mais profundas e, assim, propor métodos terapêuticos mais eficazes^{4,11,12,13}. Isto pode ser decisivo para o sucesso terapêutico global. Favorecer uma boa *qualidade de vida*, direito do paciente, e, ao mesmo tempo, um *prolongamento da expectativa de vida* do mesmo significa empregar todos os meios disponíveis para o seu bem estar geral e, se possível, para a cura da doença. Neste afã, são fundamentais as informações derivadas da evidência e experiência clínicas.

Evolução da competência do médico

Os currículos adotados em escolas médicas ocidentais, inclusive as brasileiras, são, com algumas exceções, de orientação organicista, isto é, quase exclusivamente técnica e centrada na biologia. O processo de aprendizagem e qualificação em medicina é naturalmente lento e progressivo e passa por sucessivas etapas que, didaticamente, classificamos em *infância, maturidade e excelência* profissionais, adaptando esquema proposto em outras situações¹⁴.

1ª Etapa - *Infância profissional: percepção linear.*

Esta fase simboliza os primeiros passos da formação profissional do médico. O estudante, na faculdade, abre seu coração para aprender e apreender uma quantidade imensa de informações que lhe são desconhecidas. Começa em geral carregado de conceitos leigos ou de senso comum a respeito de saúde, doença e doente, que vão sendo pouco a pouco substituídos por outros cientificamente mais fundamentados. Ao entrar no hospital-escola, ouve atentamente todos ensinamentos - mas, não tem ainda a mente preparada para avaliar criticamente o que ouve. Aos poucos, a vivência hospitalar e ambulatorial mostra-lhe as dificuldades e responsabilidades do trabalho médico e, ao final do curso, sente-se ainda, quase sempre, incompetente e inseguro, ciente de que precisa se aperfeiçoar mais para atuar com responsabilidade própria. Começa então a residência médica. Nesse período, o médico adquire mais experiência e conhecimento e, paulatinamente, sente aumentar sua confiança profissional. Interessa-se pela medicina baseada em evidências, mas ainda se deixa influenciar por representantes de indústrias farmacêuticas e por vezes receita medicamentos que lhe são repassados como "os mais modernos e eficazes" sem uma avaliação mais criteriosa, principalmente quando vêm permeados de lanches, jantares ou pequenos mimos^{15, 16}. Obedece a certos princípios gerais, mas fica preso dentro dos limites ainda estreitos de sua percepção médica global. Pode conhecer bem as doenças, mas com freqüência negligencia o doente. Tende a impor suas técnicas ao cliente com certa inflexibilidade, mesmo que sejam custosas e dolorosas e, não raramente, propicia iatrogenias mais graves do que a doença inicial. Esta fase, certamente carregada de riscos para o paciente, constitui o passo inicial do trabalho médico e vai sendo aperfeiçoada lentamente. É uma fase de consciência apenas linear, a primeira dimensão conceptual da evolução profissional: o médico visualiza aquilo que está a sua frente. No entanto, é básica e permite que o médico evolua a partir dela. Alguns, infelizmente, estacionam aqui indefinidamente. Outros, porém, são despertados para a grandeza de sua missão e procuram expandir seus horizontes, alcançando aos poucos a fase seguinte.

2ª Etapa - *Maturidade profissional: percepção humanística.*

Agora o médico já tem uma história de vida dedicada à medicina; já enfrentou inúmeros desafios e já experimentou sucessos e fracassos. Aos poucos, adquire mais estabilidade emocional e consegue transmitir confiança a seus clientes e colegas. É minucioso no exame clínico e obtém com habilidade as informações mais importantes e confiáveis de seus clientes. É hábil também ao hierarquizar e analisar detalhadamente cada informação ou dado objetivo de que dispõe e ao interpretá-los de modo coerente em uma síntese resumida - mas completa - das informações obtidas. Suas orientações diagnósticas e terapêuticas são bem fundamentadas e visam não só erradicar a doença, mas, sobretudo, beneficiar o enfermo como um todo. Nesta fase, o médico não se precipita, age com refinamento, coerência e conhecimento. Sua vivência o faz cada dia mais cauteloso e procura não fazer, se não sabe o que fazer. Questiona constantemente sua competência. Utiliza recursos tecnológicos com critério, evitando diminuir as morbidades e custos ao seu cliente. Procura adaptar - e não impor - seu conhecimento e sua técnica às condições do paciente. Desenvolve e aperfeiçoa a capacidade de ouvir. Neste nível, o médico demonstra uma consciência mais ampla e abrangente, muito além do horizonte linear que caracteriza a infância profissional. Aprimora a percepção externa das coisas e, em seguida, aprofunda-se em reflexões interiores para tomar as melhores decisões em

favor de seu cliente. Este estágio de trabalho, como é fácil perceber, depende de características individuais da personalidade do médico, como aceitação incondicional, empatia, congruência e coerência¹⁷ e tende a evoluir com a vivência profissional.

3^a Etapa. Excelência profissional: percepção holística.

Esta etapa corresponde à manifestação máxima do médico como ser humano e como cientista, na qual ele surge como modelo de competência, coerência e sabedoria. Neste nível, o médico desenvolve um conhecimento profundo de si mesmo e de seus clientes e favorece a integração da ciência com a consciência e desta com a natureza. Empenha-se em despertar no paciente condições que lhe possibilitem melhora ou cura dos males a partir de sua própria essência. "Certamente, esta tarefa solicita, no terapeuta, não o médico, mas o mestre, o guru..." (Durckheim apud Crema¹⁸). É poderoso em suas recomendações e convicções, por serem fruto de um saber profundo, mas é humilde no trato com o paciente. Passa a ser uma referência não por seus títulos acadêmicos, mas por sua sabedoria interior e pelo bem que proporciona. Tem competência para assumir sua própria autoria¹⁷. Seu saber ultrapassa os limites da ciência. É intuitivo, vidente da verdade e, em geral, místico. É um mestre. [Confúcio aí chegou aos 70 anos, quando "podia seguir os desígnios de seu coração" sem medo de errar]. Esta fase é reconhecida por Ubaldi¹⁹ como de 'superconsciência': "... Não se trata de somar fatos, observações e descobertas; de multiplicar as conquistas da ciência; trata-se de mudar *[a nós mesmos]*. Não mais o lento e imperfeito mecanismo da razão, mas *intuição* rápida e profunda. Não mais projeção da consciência para o exterior, por meios sensórios que apenas tocam a superfície das coisas, mas expansão em direção totalmente diversa, para o interior: percepção anímica direta, contato imediato com a essência das coisas"¹⁹. Nesse nível, a atividade e a consciência do médico vão muito além da visão linear característica da infância profissional e também da visão humanística da maturidade profissional. Abrange agora o holos, o todo universal onde o ser humano se insere. Empenha-se com amor e compaixão no sentido de propiciar alívio do sofrimento do outro. Pode visualizar dimensões mais sensíveis das pessoas que o procuram e atuar nelas com métodos refinados de comunicação interpessoal, capazes de orientar e até transformar o seu cliente. Parece evidente que tal estágio só será alcançado por alguns. Estes são possuidores de uma profunda paz interior e estão em harmonia com a natureza.

Considerações finais

Para o exercício pleno da medicina com competência não basta ao médico cursar uma escola reconhecida ou dominar técnicas e procedimentos sofisticados; não basta, ainda, ser dotado de profundo saber científico. Estas são condições necessárias, mas, isoladamente, são insuficientes para tal desempenho. A competência exige que o médico reconheça em seu cliente um ser complexo que, no momento, se encontra portador de uma doença e trate o doente com sua doença - e não apenas esta. Tal atividade exige que o médico seja profundo conhecedor do ser humano em todas suas dimensões e procure identificar nelas a causa ou o efeito do(s) problema(s) existente(s). Esta competência tende a ser aperfeiçoada pela experiência profissional, pela observância da ética profissional e por uma transformação profunda e progressiva de si mesmo no sentido de engrandecimento moral, espiritual e cognitivo. Isto é, deixa de ser atividade exclusivamente acadêmica ou científica para ser também - e principalmente - artística, amorosa, compassiva. O médico competente é essencialmente voltado para o ser humano - objeto de seu trabalho - e a ele dedica sua existência. Vale dizer, é médico vocacional: faz o que faz por amor - e usa a medicina como instrumento para servir. Distancia-se do médico exclusivamente profissional, que usa a medicina apenas como meio de subsistência ou enriquecimento - sem ter necessariamente preocupação com a competência. O ideal de todo médico deve ser atingir etapas superiores da evolução profissional, como a maturidade e, se possível, a excelência, quando então será verdadeiramente *médico de homens e de almas* (T. Caldwell).

Reconhecimento: sou profundamente grato a Alfredo O. Xavier, MD pela versão para inglês e pela revisão do texto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Great Books of the Western World. Hippocrates - Galen - The Law. Vol. 10. USA: University of Chicago, 1980.
2. Teixeira H., Dantas F. O Bom Médico. Rev Bras Educ Méd. 1997;21:39-46.

3. Encyclopédia Mirador Internacional, vol. 10, São Paulo: Enc. Britannica do Brasil Publ. Ltda., 1987. 5080p.
4. Teixeira H. Holismo e Medicina. Disponível em: <http://www.uninet.edu/cin2001/html/conf/teixeira/teixeira.html>. Acesso: 20 dez. 2002
5. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-Based Medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992;268:2420-2425.
6. Dantas F, Lopes AC. Medicina embasada na competência. *Revista Brasileira de Clínica e Terapêutica* 2002;28:88-90.
7. Little P. et al. Observational study of effect of patient centeredness and positive approach on outcomes of general practice consultations. *BMJ* 2001;323:908-11.
8. Rose M. et al. The network of psychological variables in patients with diabetes and their importance for quality of life and metabolic control. *Diabetes Care* 2002;25:35-42.
9. Medical Professionalism in the New Millennium: A Physician Charter. Project of the ABIM Foundation, ACP-ASIM Foundation, and European Federation of Internal Medicine. *Ann Intern Med* 2002;136:243-246.
10. McKeown T. The role of medicine: Dream, Mirage or Nemesis? Princeton, Princeton University Press, 1980.
11. Lissoni P et al. A review on cancer psycho-spiritual status interactions. *Neuroendocrinol Lett* 2001;22:175-80.
12. Hebert RS et al. Patient perspectives on spirituality and the patient-physician relationship. *J Gen Intern Med* 2001;16:685-92.
13. Post SG et al. Physicians and patient spirituality: professional boundaries, competency and ethics. *Ann Intern Med* 2000;132:578-83.
14. Crema R. Saúde e Plenitude: um caminho para o ser. São Paulo: Summus Editorial, 1995.
15. McKinney WP et al. Attitudes of internal medicine faculty and residents toward professional interaction with pharmaceutical sales representatives. *JAMA* 1990;264:1693-7.
16. Royal College of Physicians. The Relationship between physicians and the pharmaceutical industry. *Journal of the Royal College of Physicians of London*. 1986;20:235-42.
17. Rogers C. On becoming a Person. Eugene T. Gendlin, University of Chicago. From: *American Psychologist* V.43 [Feb.1988]
18. Crema R. Introdução à Visão Holística: breve relato de viagem do velho ao novo paradigma. São Paulo: Summus editorial, 1988.
19. Ubaldi, P. A Grande Síntese. 19.ed. Campos de Goytacazes: Fraternidade Francisco de Assis, 1997.

Comentario del revisor, Ramón Díaz-Alersi, MD. Medicina Intensiva. Hospital Puerto Real. Cádiz. España

(Traduçoe a Portugues)

A Ciência é um fenómeno recente na História. Com início na Grécia clássica, o seu desenvolvimento associa-se à chamada Revolução Científica do século XVII. Considera-se assim que o ponto de partida foi a execução na fogueira de Giordano Bruno no ano 1600 em Roma. Até essa data (e também depois) tem havido outros métodos diferentes do científico que tentaram explicar a realidade física, como o pensamento mágico, os dogmas religiosos ou as diferentes opiniões publicas. O campo do conhecimento científico está incluído na realidade lógica e desde o inicio, quase todas as áreas do conhecimento humano têm tentado basear-se nele. Os conhecimentos adquiridos através do método científico têm como característica principal a reprodutibilidade. Sem chegar à demonstração matemática, a única que obtém as verdades absolutas, as teorias científicas apoiam verdades que apenas são aceites quando as provas que as apoiam são esmagadoras, e ainda que uma só prova em contra possa deitar por terra a teoria até ao ponto de obrigar abandonar-a enquanto se sustêm proporcionam um método pelo qual qualquer um com os medios e a preparação suficientes pode reproduzir os resultados.

São evidentes as vantagens da aquisição do conhecimento por este método e por isso, todas as disciplinas têm tentado adoptá-lo. A medicina também o fez, embora tenha atingido o status de ciência muito mais tardemente em comparação com outras disciplinas do conhecimento.

Não entanto a medicina não é apenas um ramo do conhecimento, já que trata com seres humanos sendo o seu alvo a saúde e o bem-estar. Tentar reduzi-la a um ramo da ciência, tem dado lugar a erros tais como a consideração do corpo como um objecto mecânico composto de partes mais simples e com um tratamento independente. O médico contemporâneo, pressionado pela necessidade de adquirir conhecimentos válidos pode cair na tentação de esquecer outros aspectos fundamentais da profissão e não tratar o doente como um ser humano, a quem a doença pode influenciar de diversas formas, nem sempre abordáveis com os conhecimentos que a ciência proporciona.

(Original en Español)

La Ciencia es un fenómeno reciente en la Historia. Aunque se da por sentado que surgió en la Grecia clásica, su desarrollo está vinculado con la llamada Revolución Científica del siglo XVII. Se suele considerar como su punto de partida la ejecución en la hoguera de Giordano Bruno en 1600 en Roma. Hasta entonces (y también después) ha habido otros métodos distintos del científico para explicar la realidad física, como el pensamiento mágico, los dogmas religiosos o las diferentes formas que moldean las opiniones públicas. El campo del conocimiento científico está incluido dentro de la realidad lógica y desde su surgimiento, casi todas las áreas de conocimiento humano han intentado fundamentarse en él.

Los conocimientos adquiridos mediante el método científico tienen como característica principal su reproductividad. Sin llegar a la demostración matemática, la única que conduce a verdades absolutas, las teorías científicas sostienen verdades que sólo son aceptadas mayoritariamente cuando las pruebas que la apoyan son abrumadoras y, aunque una sola prueba en contra puede socavarla hasta el punto de obligar a abandonarla, mientras se sostienen, proporcionan un método mediante el cual cualquiera con la suficiente preparación y medios puede reproducir los hallazgos de otros.

Es evidente la ventaja de la adquisición de conocimiento por este método y por ello, todas las disciplinas han intentado adoptarlo. La Medicina también lo ha hecho, aunque ha llegado al status de ciencia mucho más tarde que otras ramas del saber. Sin embargo, la medicina no es solo una rama del saber, trata con seres humanos y su objetivo es su salud y su bienestar. Intentar reducirla a una rama de la Ciencia ha dado lugar a errores como la consideración del cuerpo humano como un objeto mecánico compuesto de partes más simples cuyo tratamiento puede ser independiente. El médico de nuestro tiempo, abrumado por la necesidad de adquirir conocimientos válidos puede caer en la tentación de olvidar otros aspectos fundamentales de su profesión y no tratar a su paciente como un ser humano, en el cual la enfermedad influye de muchas maneras, no todas abordables con los conocimientos que la Ciencia proporciona. Este excelente artículo llama la atención sobre este problema y proporciona algunas respuestas para solucionarlo.

Comentario del revisor, Prof. José María Eirós Bouza MD. PhD. Titular de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. España

(Tradução a Portugues)

Este trabalho situa-se na área da reflexão conceptual acerca da Competência profissional na Medicina. O autor faz uma exposição estruturada na qual revê aspectos relativos aos princípios fundamentais nos quais se baseiam a actividade profissional e os seus limites. Este trabalho mostra experiências pessoais e conclui relatando o que denomina as três fases da evolução profissional. A oportunidade que o Prof. Teixeira nos oferece é um desafio para aqueles que exercem a medicina desde âmbitos distantes dentro da especialização, dado que representa uma chamada integradora para a essência da profissão. A sua leitura e análise podem abrir sem dúvida, novos horizontes de desenvolvimento pessoal desde âmbitos muito diferentes. O comentário acrescido dos nossos leitores pode animar-nos a receber e publicar artigos como este, cuja difusão não deve ser esquecida.

(Original en Español)

La presente contribución se sitúa en el ámbito de la reflexión conceptual sobre la "Competencia" profesional en Medicina. El autor establece una exposición estructurada en la que revisa aspectos relativos a los principios fundamentales en los que asienta hasta los compromisos que delimitan la actividad profesional. En su desarrollo establece aportaciones personales y concluye narrando lo que él denomina tres fases de la evolución profesional.

La oportunidad que nos ofrece el Prof Teixiera supone un reto para cuantos ejercemos la medicina desde ámbitos muy distantes en cuanto a la especialización, en el sentido de que representa una llamada integradora a la propia esencia de la profesión. Su lectura y análisis puede abrir, sin duda, nuevos horizontes de desarrollo personal desde ámbitos muy plurales. El comentario adicional de nuestros lectores puede animarnos a recibir y publicar artículos como el presente, cuya difusión no debe ser descuidada.

Comentario del revisor Jesús Garrido MD. Unidade de Nefrologia e Diálise. Hospital São Teotónio de Viseu. Viseu. Portugal

(Original en Portugues)

"A doença é muito velha e nada acerca dela tem mudado. Somos nós os que mudamos, conforme aprendemos a reconhecer o que antes era imperceptível" Jean Martin Charcot (1825-1893). Apesar do percurso evolutivo da Medicina desde a antiguidade tem sido nas últimas décadas quando tem caminhado com passos de gigante. As descobertas nas diferentes áreas relacionadas com a medicina (biologia, farmacologia, física, química...) e um conhecimento mais aperfeiçoado da fisiopatologia humana tem permitido grandes avanços nesta área e também tem contribuído para alguma mudança na forma de entender esta arte. Assim, a medicina actual ou tecnológica tem certa tendência para o esquecimento da clássica, a "Hipocrática" que deveria manter-se como pilar básico do conhecimento e sobre o qual deveria ser desenvolvido o conhecimento científico. Conciliar estas duas partes da medicina é a única via possível para manter esta profissão como a arte mais nobre. A competência em Medicina, como o Prof. Teixeira bem descreve neste trabalho é um processo de maturidade profissional e também pessoal, e deveríamos questionarmo-nos sobre isso no dia a dia no nosso trabalho. Apostar na correcta formação humanista e científica, na relação médico-doente, na experiência e na ética permitirá desenvolver esta competência.

"Aquilo que se deve pôr primeiro na prática da nossa arte é lograr que o doente melhore; se com muitas maneiras não consegue melhorar, devemos escolher o menos problemático" Hipócrates. Isto, que de forma geral é o resumo da nossa actividade não é muitas vezes bem percebido pela sociedade que exige a infalibilidade da Medicina. Derivada dessa exigência, surge um problema actual que colide com a competência, a medicina defensiva e que por sua vez alimenta uma medicina cada vez mais tecnológica. A medicina como ciência variável vê-se resumida nesta frase: "A variabilidade é a lei da vida e não há duas faces iguais, também não há dois organismos iguais, nem duas pessoas reagem igual, nem se comportam por igual nas mesmas condições anormais que nos conhecemos como doenças" Sir William Osler (1849-1919).

O trabalho do Prof. Hélio Teixeira aporta experiência pessoal e resume magnificamente os princípios básicos da medicina e a evolução que se espera de nós durante o exercício da profissão, em tempos difíceis para a arte.

(Original en Español)

"La enfermedad es muy vieja y nada acerca de ella ha cambiado. Somos nosotros los que cambiamos, conforme aprendemos a reconocer lo que antes era imperceptible" Jean Martin Charcot (1825-1893).

A pesar de la evolución de la Medicina desde la antigüedad, ha sido en las últimas décadas cuando ha caminado a paso de gigante. Los descubrimientos en las diferentes áreas relacionadas con la medicina (biología, farmacología, física, química...) y un mejor conocimiento de la fisiopatología humana han permitido grandes avances en este área y han contribuido también para algún cambio en la forma de entender este arte. Así, la medicina actual o tecnológica tiene cierta tendencia para el olvido de la clásica, la "Hipocrática" que debería mantenerse como el pilar básico del conocimiento y sobre el cual debería ser desarrollado el conocimiento científico. Conciliar estas dos partes de la medicina es la única vía posible para mantener esta profesión como el arte más noble. La competencia en Medicina, como el Prof. Teixeira bien describe en este trabajo es um proceso de maduración profesional así como personal y deberíamos cuestionarnos sobre eso en el día a día de nuestro trabajo. Apostar en la correcta formación humanista y científica, en la relación médico-paciente, en la experiencia y en la ética permitirá desarrollar esta competencia.

"Lo que se debe poner primero en la práctica de nuestro arte es lograr que el paciente mejore; si con muchas maneras no puede mejorar, uno debe escoger lo menos problemático" Hipócrates. Esto, que de forma general es el resumen de nuestro trabajo no siempre es bien entendido por la sociedad, que exige una Medicina infalible. Derivada de esa exigencia, surge un problema actual que choca con a competencia, la medicina defensiva y que a su vez alimenta una medicina cada vez más tecnológica. La medicina como ciencia variable se ve resumida en esta frase: "La variabilidad es la ley de la vida y no hay dos caras iguales, tampoco hay dos organismos iguales, ni dos personas reaccionan igual, ni se comportan igual en las mismas condiciones anormales que conocemos como enfermedad" Sir Willian Osler (1849-1919).

Este trabajo aporta experiencia personal y resume magníficamente los principios básicos de la medicina y la evolución que se espera de nosotros durante el ejercicio de la profesión, en tiempos difíciles para el arte.

Received January 17, 2005.

Published January 27, 2005



Revista Electrónica de Biomedicina Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

[Inicio
Home](#)

[Indice del
volumen
Volume index](#)

[Comité Editorial
Editorial Board](#)

[Comité Científico
Scientific
Committee](#)

[Normas para los
autores
Instruction to
Authors](#)

[Derechos de autor
Copyright](#)

[Contacto/Contact:](#)



COMPETENCE IN MEDICINE

Hélio Teixeira MD.

**Professor Titular e Livre Docente. Departamento de Clínica Médica
Universidade Federal de Uberlândia (UFU) – Uberlândia (MG) -
Brasil**

[hteixeira @ prove.ufu.br](mailto:hteixeira@prove.ufu.br)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2005;1:22-31

[Comment of the reviewer, Ramón Díaz-Alersi, MD.](#) Medicina Intensiva. Hospital Puerto Real. Cádiz. España

[Comment of the reviewer Prof. José María Eirós Bouza MD. PhD.](#) Titular de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. España

[Comment of the reviewer Jesús Garrido MD.](#) Unidade de Nefrologia e Diálise. Hospital São Teotónio de Viseu. Viseu. Portugal

[Original Portugues](#)

RESUMEN

La competencia en el ejercicio de la Medicina depende de un proceso evolutivo a lo largo de la vida profesional, proceso éste fundamentado en la eficiencia, experiencia y en principios éticos. La eficiencia depende de la cultura médica, de las habilidades técnicas y de relaciones interpersonales con el paciente. La experiencia a lo largo de la vida va refinando al médico, favoreciendo el desarrollo del conocimiento y la sabiduría vivencial. Finalmente, la ética médica se fundamenta en la justicia, compasión y amor por el próximo. Didácticamente, distinguimos 3 fases de evolución profesional del médico: a) Infancia profesional o visión lineal: el médico se restringe en general a atender la enfermedad, olvidando al enfermo. Es casi exclusivamente técnico y tiene una percepción limitada de la medicina como un arte. b) Madurez profesional o visión humanística: resultado de la evolución de la personalidad, de la cultura y de la experiencia del médico, ahora vuelto al enfermo y su enfermedad. c) Excelencia profesional o visión holística: estadio máximo que se puede alcanzar, cuando el médico se vislumbra a sí mismo y a su cliente en todas sus dimensiones integradas y actúa como maestro, procurando despertar en el paciente condiciones propias de la curación, oriundas de su esencia. Se concluye que ejercer la medicina con competencia significa desempeñar adecuadamente la ciencia y el arte médico

RESUMO

Competência no exercício da medicina depende de um processo evolutivo ao longo da vida do profissional, processo este fundamentado em eficiência, experiência e em princípios éticos. A eficiência depende da cultura médica, de habilidades técnicas e relacionamento interpessoal com o paciente. A experiência ao longo da vida vai refinando o médico, favorecendo o evolver do conhecimento e da sabedoria vivencial. Finalmente, a ética médica se fundamenta na justiça, compaixão e amor ao próximo. Didaticamente, distinguimos 3 fases da evolução profissional do médico: a) infância profissional ou visão linear: o médico se restringe em geral ao atendimento da doença, negligenciando o doente. É quase exclusivamente técnico e tem percepção acanhada da medicina-arte. b) Maturidade profissional ou visão humanística: resultado de evolução da personalidade, da cultura e da experiência do médico, agora voltado para o doente com sua doença. c) Excelência profissional ou visão holística: estágio máximo que se pode alcançar, quando o médico vislumbra a si e ao seu cliente em todas suas dimensões integradas e atua como mestre, procurando despertar no paciente condições próprias de cura, oriundas de sua essência. Conclui-se que exercer medicina com competência significa desempenhar adequadamente a ciência e a arte médica.

SUMMARY

Medical competence is the result of a lifelong evolving process, based on the development of efficiency, experience and ethical principles. Efficiency in medical practice depends on scientific knowledge, technical abilities and communication skills. Experience is a process of personal refinement, breeding knowledge and wisdom. Finally, medical ethics is founded on the quest for justice, compassion and love. Didactically, we can distinguish three phases in the professional evolution of a physician: a) Professional infancy, or linear vision: the physician restricts his attention to the morbid process only, often neglecting the patient in his totality. His approach is almost exclusively technical, with limited perception of medicine as an art. b) Professional maturity or humanistic vision: it results from the evolution of personality, culture and experience of the physician, who focusses now on the patient as a whole with his disease(s). c) Professional excellence, or holistic vision, the highest stage: when the physician's integrated dimensions and wisdom are projected into the patient, fostering the natural conditions for optimal healing. We conclude that the practice of medicine is best fulfilled when both, art and science, are considered and exercised together by the doctor.

Palabras Clave: Medicina Clínica, competencia médica, holismo y medicina

Descriptores: medicina clínica; competência em medicina; holismo e medicina.

Keywords: clinical medicine; medical competence; holism and medicine.

*At fifteen, I aspired to learning.
At thirty, I established my stand.
At forty, I had no delusions.
At fifty, I knew my destiny.
At sixty, I knew truth in all I heard.
At seventy, I could follow the wishes of my heart without doing wrong.*
(Confucio, cap 2, v4, Lun Yü)

INTRODUCTION

"Medicine is of all the Arts the most noble... Whoever is to acquire a competent knowledge of medicine, ought to be possessed of the following advantages: a natural disposition; instruction; a favorable position for the study; early tuition; love of labor; leisure. First of all, a natural talent is required". This statement, attributed to Hippocrates¹ (c 460-377 a.C.), stresses the fact that physician's competence is not strictly limited to knowledge (science and technology), but also depends on other attributes, especially *art*. Art, in this context, is the enriching source of emotions and enables the physician to mobilize all his cognitive, moral and spiritual resources to benefit the

patient. The physician's work not only demands intelligence, rational thought, deductive and analytical skills, but, also, intuition, emotion, sensitivity and synthesis. Such qualities bring to the physician a natural attitude of respect, kindness, understanding, honesty and competence. However, these individual and unique attributes are not always equally recognized. These genuine human qualities could never be adequately replaced even by the most advanced computers. Lately, it has been noted that, in the course of their work, physicians seem to be more interested in the technical aspects, rather than in the art of medicine. The rapid progress in the fields of science and technology, especially during the second half of the last century, has definitely been a major contributor to this trend. The understanding of disease processes, the establishment of diagnostic and treatment methods were deeply transformed by this progress. In order to provide society with better physicians, modern medical schools are giving priority to the latest technological advances. This tendency has progressively neglected medicine as an art, resulting in a less humane and more technical approach to patient care. Siqueira, former president of Associação Brasileira de Educação Médica (ABEM) (Brazilian Association of Medical Education) stated: "Newly graduated physicians...have actually become equipment dependent, like technicians amazed at their wonderful machines... little do they know about medicine, and even less about their patient. If medical schools are graduating their students based only on the acquisition of high technology, they are degrading, rather than graduating them"².

Foundations of competence in Medicine

Competence in medicine can be described as the ability to utilize all the necessary cognitive and technical resources, sufficient to diagnose, treat and provide maximum benefit to the patient, with the least cost and morbidity. Such resources should be utilized within ethical standards, reflecting the scientific evidence and personal experience. The organic or segmental view of the human body, first described by Galen³ and later developed by Descartes (1596-1650 a.D.), led to the disassembling of the human body into smaller parts, reducing it to a machine. This notion led to the development of medical specialties. The new *specialist* has a deeper (vertical) knowledge of an organ or system and utilizes more advanced technical resources to diagnose and treat diseases in his field of expertise. However, the specialist, with rare and notable exceptions, tends to have a more limited and insufficient perception of the patient's complex nature. This fragmentation of medical knowledge into specialties has been the object of criticism, because the complex interconnections between body and mind, conscience and spirit, which are integrated as human nature, cannot be equally separated⁴. It becomes evident that this segmental approach to organs or systems, in itself, is an insufficient method to address all the patient's needs. This brings into question the real competence of the modern physician. We understand that competence in medicine should be based on three fundamental values: efficiency, experience and ethics (fig. 1).

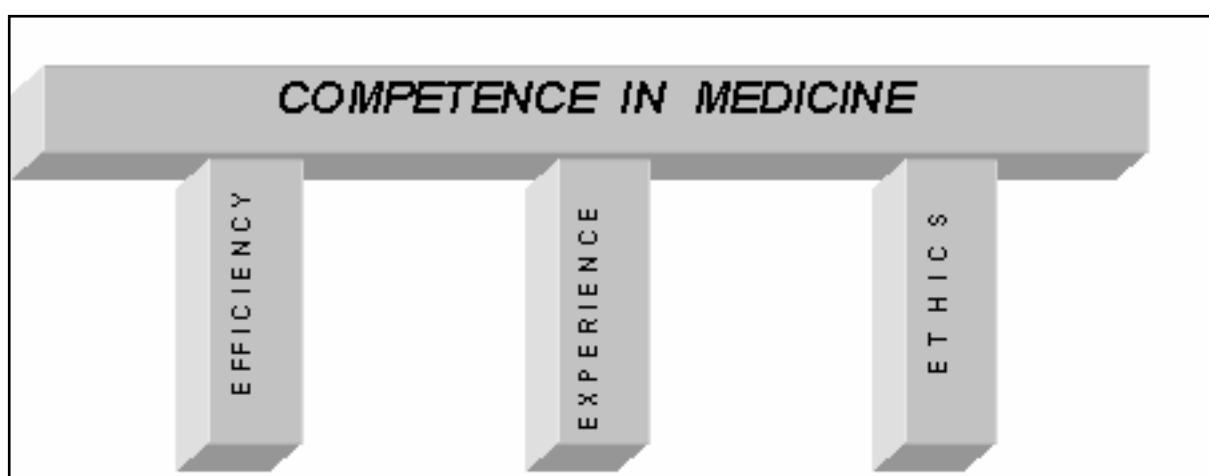


Fig. 1. Competence in medicine

Medical competence is based on the three foundations above mentioned, all being considered essential and interdependent conditions for excellence. The concept of efficiency includes three elements²: *medical knowledge or culture, psychomotor and communication skills*.

Through personal experience and assimilation of medical information from available sources, physicians must first identify the practical benefits of his acquired knowledge before applying it. This process needs to be conscientious and careful, in order to secure appropriate guidelines for patient care. Such a practice is known as "evidence based medicine", and has been adopted by the medical

community worldwide, since its inception in 1992⁵.

However, when applying all this body of evidence, based on experimental studies, the physician has also to consider each patient's individual and unique needs. It is important to remember that similar diseases affect patients differently, because of each one's unique response. Dantas e Lopes⁶ recently proposed a new concept entitled "competence based medicine", as a response to the excessively impersonal nature of medical care during the recent past, which is based almost exclusively on scientific evidence. This new concept allows the physician to integrate medical ethics and scientific truth according to his own personal experience. The second element for consideration, *personal experience*, allows the physician to master his art and better utilize his resources and personal skills to benefit his patients. His experience will make him more sensitive and thoughtful, supplement his knowledge, enhance his analytical and deductive skills, as well as his ability to question, and interpret, and listen to his patient. "Observation is the foundation of medical practice. Theories may come and go, but the power of observation will always remain present. The genius of observation lives forever" (Cardarelli, cited by Dantas, Lopes⁶). Last, but not least, comes the third element, ethics. It symbolizes respect for justice, compassion and love, and the genuine interest in helping our fellow man. It also represents respect for the fundamental rights for life and liberty, independently of gender, race, religious beliefs, social class or even the type of disease that afflicts him or her. The physician's performance in the care of his patient should always be guided by ethical principles. These principles, both in medicine as well as in society at large, promote a more cordial and deeper patient-physician relationship. This strong bond between physician and patient may become an important catalyst for cure 4, 7, 8.

A recent joint publication of the European Federation of Internal Medicine, American College of Physicians - American Society of Internal Medicine (ACP-ASIM) and American Board of Internal Medicine (ABIM) suggested the following guidelines describing patient rights⁹, sugerindo a observância dos seguintes princípios básicos e compromissos profissionais por todos os médicos, qualquer que seja o seu local de trabalho no mundo:

Fundamental principles:

- I. Principle of primacy of patient welfare
- II. Principle of patient autonomy
- III. Principle of social justice

A set of professional responsibilities:

- IV. Commitment to professional competence
- V. Commitment to honesty with patients
- VI. Commitment to patient confidentiality
- VII. Commitment to maintaining appropriate relations with patients
- VIII. Commitment to improving quality of care
- IX. Commitment to improving access to care
- X. Commitment to a just distribution of finite resources
- XI. Commitment to scientific knowledge
- XII. Commitment to maintaining trust by managing conflicts of interest
- XIII. Commitment to professional responsibilities.

"Professionalism is the basis of medicine's contract with society. It demands placing the interests of patients above those of the physician, setting and maintaining standards of competence and integrity, and providing expert advice to society on matters of health"⁹.

Objectives of the competent physician

The purpose of medicine is to provide every person with the means for a safe birth and a comfortable death, to protect health and cure illness whenever possible, to relieve and comfort those who suffer and to provide lifelong care to the handicapped (T.Mckeown, 1980)¹⁰. The physician should understand that these broad objectives might not always be feasible, but they should remain his ultimate goals. In order to reach his highest level of efficiency, the physician should be able to address both the patient and his disease. In other words, he should know and understand the patient's complexity and constitution, as well as how his disease affects his life and his social environment. As he analyses the biological, psychological, social and spiritual dimensions of his patient and his disease, reaching their root causes, he has a better understanding of their entire spectrum. This could be the ideal approach to inspire his patient's compliance and to establish a

deeper and more comprehensive treatment plan^{4,11,12,13}. This global approach can be decisive for a successful outcome. In order to reach cure for a disease, the physician should utilize all his available means, such as promoting good quality of life and respecting his patient's rights and, also, prolonging his life expectancy, based on clinical evidence and his experience.

The Evolution of Medical Competence

With few exceptions, the curriculum currently adopted by western medical schools, including brazilian ones, is almost exclusively dominated by organic and biological concepts. The graduate medical education is, by nature, slow and progressive, going through successive stages. They can be classified as infancy, maturity and excellence¹⁴.

First stage - Professional infancy = linear perception.

This stage represents the first steps of the student's professional development. At school, he opens his heart to the learning process and absorbs large amounts of totally new information. His initial anecdotal concepts about health, disease and patient are gradually replaced by sound scientific information. As he begins his hospital clerkship, he is very curious and attentive to what he learns, but is still unable to conduct a critical analysis. His hospital experience will gradually expose him to the challenges and responsibilities of medical practice. At the end of his school years, he will almost always feel somewhat incompetent and insecure, and will try to pursue some post-graduate education before working independently. Usually, he will then start his residence program. During this period he will acquire more experience and knowledge and slowly build his professional self-confidence. Evidence based medicine will be particularly appealing to him, but he still will be swayed by the strong influence of the pharmaceutical representatives, occasionally prescribing medications advertised as "the most modern and efficient", before submitting them to a more rigorous evaluation. His prescription habits can be particularly influenced by expensive dinners or small gifts^{15, 16}. He will follow the general principles within his limited global perception of medicine. He will grasp a good knowledge about disease, but still will tend to ignore the person behind the patient. He tends to become somewhat inflexible, imposing his decisions to the patient, even when they can be associated with increased costs or risks, occasionally causing iatrogenic complications more severe than the disease itself. This initial phase certainly poses an increased risk to the patient, but is the initial step of a slow and long learning experience. It is a phase limited by a linear conscience, the first conceptual dimension of the entire professional evolution: he is able to visualize only what is in front of him. Many physicians will remain stranded in this initial phase. Others will be able to envision the greatness of their mission and broaden their horizons, reaching the next phase.

Second stage - Professional maturity = humanistic perception.

At this stage the physician can look back at his past, mostly dedicated to medicine; he has already faced many challenges, and had his share of success and failures. He gradually becomes emotionally mature and is able to inspire confidence in his clients and friends. He becomes very meticulous when performing clinical examinations and very skillful when obtaining the most pertinent information from his patients. He can expeditiously assimilate, compile, organize and interpret all that information in great detail. He can then generate a diagnostic and therapeutic plan, aiming not only to relieve the disease but also to bring him lasting comfort. During this phase, he carefully carries out his plan without haste, with finesse and a coherent thought process. His maturity makes him humble about his knowledge and he constantly questions his own abilities. He is very prudent when utilizing technological resources, avoiding increased costs or possible morbidity to the patient. His approach is to adjust, that is, to individualize, present and discuss his thoughts and plans, rather than imposing his knowledge and technique to the patient. He becomes a good listener, demonstrating a deeper and broader conscience, far beyond the linear vision of his professional infancy. He becomes a keen observer and a deeper thinker in his decisions aimed to benefit his patients. Obviously this stage of his profession is an evolving process and greatly depends on the individual characteristics of the physician, his unique personality, factors which will determine his unconditional dedication, empathy and coherence of thought¹⁷.

Third stage - Professional excellence = holistic perception.

This stage combines the ultimate manifestation of the physician as human being and as a scientist, a model of competence, coherence and wisdom. At this level he has developed a profound understanding of his own self and of his patients. He is fully capable to integrate science and conscience. He is eager to bring to his patients the conditions that will lead to the ultimate cure of their illness, based on the their essencial nature. "This endeavor requires from the physician other higher qualities such as being a master, a guru...." (Durckheim apud Crema¹⁸). His recommendations

and convictions will always carry great impact because they reflect the depth of his knowledge and are transmitted with humility and respect. He becomes recognized not by his academic titles, but mostly for his inner wisdom and benefits he is able to bring to his patients¹⁷. His knowledge reaches beyond the limits of science. His intuition or ability to see the truth gives him mystic qualities. He is a master. Confucio reached this stage at age seventy, when he "could follow the wishes of (his) heart" without the fear of failure. This phase is also recognized by Ubaldi¹⁹ as "superconscience": "... It is not a matter of adding facts, observations and discoveries or multiplying the achievements of science, but about inner change. Not the slow and imperfect mechanism of reason, but deep and rapid intuition. Not the outward projection of conscience, through the superficial touch of our senses, but its inward expansion, which will enable us to touch the real essence of everything"¹⁹. This stage represents a higher level of intellectual activity for the physician, reaching beyond the linear vision of his infancy and also beyond his humanistic vision. It now encompasses the *holos*, the universal dimension of human beings. His zeal to relieve suffering is filled with love and compassion. He is capable of visualizing the most sensitive dimensions of those who seek him and utilize them as tools of guidance and transformation. It is a stage seldom reached by all. Those who reach it are in harmony with nature and will be blessed with deep inner peace.

Final comments

In order to become fully competent, the physician needs to develop a certain number of attributes, besides just graduating from a recognized medical school, mastering technological or procedural skills or even possessing broad medical knowledge. These conditions are definitely necessary, but not sufficient for such endeavor. A competent physician must recognize his patient as a complex human being, who happens to be afflicted by an illness and his approach should not separate them. His knowledge about human beings should encompass all their real dimensions, where he will find the diverse sources or consequences of the existing problems. As the physician pursues his own moral, spiritual and cognitive growth, by following ethical principles in his practice, he will also enjoy the development and growth of his own competence. His work, will not only be an academic or scientific activity, but also an artistic, loving and compassionate experience. The ultimate object of the competent physician is the essence of the human being, the great purpose of his existence. Medicine is his vocation and instrument to serve. He sets himself apart from the strictly professional physician, who practices medicine simply to earn a living or to enrich himself, without any regard for his own competence. Every physician should set his goals into achieving the highest levels of professional development, such as maturity and excellence, and truly become a physician for body and soul (T. Caldwell).

Acknowledgement: I am deeply grateful to Alfredo O. Xavier, MD, for the English version and revision of the text.

REFERENCES:

1. Great Books of the Western World. Hippocrates - Galen - The Law. Vol. 10. USA: University of Chicago, 1980.
2. Teixeira H., Dantas F. O Bom Médico. Rev Bras Educ Méd. 1997;21:39-46.
3. Encyclopédia Mirador Internacional, vol. 10, São Paulo: Enc. Britannica do Brasil Publ. Ltda., 1987. 5080p.
4. Teixeira H. Holismo e Medicina. Disponível em: <http://www.uninet.edu/cin2001/html/conf/teixeira/teixeira.html>. Acesso: 20 dez. 2002
5. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-Based Medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992;268:2420-2425.
6. Dantas F. Lopes AC. Medicina embasada na competência. Revista Brasileira de Clínica e Terapêutica 2002;28:88-90.

7. Little P. et al. Observational study of effect of patient centeredness and positive approach on outcomes of general practice consultations. *BMJ* 2001;323:908-11.
8. Rose M. et al. The network of psychological variables in patients with diabetes and their importance for quality of life and metabolic control. *Diabetes Care* 2002;25:35-42.
9. Medical Professionalism in the New Millennium: A Physician Charter. Project of the ABIM Foundation, ACP-ASIM Foundation, and European Federation of Internal Medicine. *Ann Intern Med* 2002;136:243-246.
10. McKeown T. *The role of medicine: Dream, Mirage or Nemesis?* Princeton, Princeton University Press, 1980.
11. Lissoni P et al. A review on cancer psycho-spiritual status interactions. *Neuroendocrinol Lett* 2001;22:175-80.
12. Hebert RS et al. Patient perspectives on spirituality and the patient-physician relationship. *J Gen Intern Med* 2001;16:685-92.
13. Post SG et al. Physicians and patient spirituality: professional boundaries, competency and ethics. *Ann Intern Med* 2000;132:578-83.
14. Crema R. *Saúde e Plenitude: um caminho para o ser.* São Paulo: Summus Editorial, 1995.
15. McKinney WP et al. Attitudes of internal medicine faculty and residents toward professional interaction with pharmaceutical sales representatives. *JAMA* 1990;264:1693-7.
16. Royal College of Physicians. The Relationship between physicians and the pharmaceutical industry. *Journal of the Royal College of Physicians of London.* 1986;20:235-42.
17. Rogers C. On becoming a Person. Eugene T. Gendlin, University of Chicago. From: *American Psychologist* V.43 [Feb.1988]
18. Crema R. *Introdução à Visão Holística: breve relato de viagem do velho ao novo paradigma.* São Paulo: Summus editorial, 1988.
19. Ubaldi, P. *A Grande Síntese.* 19.ed. Campos de Goytacazes: Fraternidade Francisco de Assis, 1997.

Comentario del revisor, Ramón Díaz-Alersi, MD. Medicina Intensiva. Hospital Puerto Real. Cádiz. España

(Tradução ao Português)

A Ciência é um fenômeno recente na História. Com início na Grécia clássica, o seu desenvolvimento associa-se à chamada Revolução Científica do século XVII. Considera-se assim que o ponto de partida foi a execução na fogueira de Giordano Bruno no ano 1600 em Roma. Até essa data (e também depois) tem havido outros métodos diferentes do científico que tentaram explicar a realidade física, como o pensamento mágico, os dogmas religiosos ou as diferentes opiniões públicas. O campo do conhecimento científico está incluído na realidade lógica e desde o inicio, quase todas as áreas do conhecimento humano têm tentado basear-se nele. Os conhecimentos adquiridos através do método científico têm como característica principal a reproduzibilidade. Sem chegar à demonstração matemática, a única que obtém as verdades absolutas, as teorias científicas apoiam

verdades que apenas são aceites quando as provas que as apoiam são esmagadoras, e ainda que uma só prova em contra possa deitar por terra a teoria até ao ponto de obrigar abandoná-la enquanto se sustem proporcionam um método pelo qual qualquer um com os médios e a preparação suficientes pode reproduzir os resultados.

São evidentes as vantagens da aquisição do conhecimento por este método e por isso, todas as disciplinas têm tentado adoptá-lo. A medicina também o fez, embora tenha atingido o status de ciência muito mais tarde em comparação com outras disciplinas do conhecimento.

Não entanto a medicina não é apenas um ramo do conhecimento, já que trata com seres humanos sendo o seu alvo a saúde e o bem-estar. Tentar reduzi-la a um ramo da ciência, tem dado lugar a erros tais como a consideração do corpo como um objecto mecânico composto de partes mais simples e com um tratamento independente. O médico contemporâneo, pressionado pela necessidade de adquirir conhecimentos válidos pode cair na tentação de esquecer outros aspectos fundamentais da profissão e não tratar o doente como um ser humano, a quem a doença pode influenciar de diversas formas, nem sempre abordáveis com os conhecimentos que a ciência proporciona.

(Original en Español)

La Ciencia es un fenómeno reciente en la Historia. Aunque se da por sentado que surgió en la Grecia clásica, su desarrollo está vinculado con la llamada Revolución Científica del siglo XVII. Se suele considerar como su punto de partida la ejecución en la hoguera de Giordano Bruno en 1600 en Roma. Hasta entonces (y también después) ha habido otros métodos distintos del científico para explicar la realidad física, como el pensamiento mágico, los dogmas religiosos o las diferentes formas que moldean las opiniones públicas. El campo del conocimiento científico está incluido dentro de la realidad lógica y desde su surgimiento, casi todas las áreas de conocimiento humano han intentado fundamentarse en él.

Los conocimientos adquiridos mediante el método científico tienen como característica principal su reproductividad. Sin llegar a la demostración matemática, la única que conduce a verdades absolutas, las teorías científicas sostienen verdades que sólo son aceptadas mayoritariamente cuando las pruebas que la apoyan son abrumadoras y, aunque una sola prueba en contra puede socavarla hasta el punto de obligar a abandonarla, mientras se sostienen, proporcionan un método mediante el cual cualquiera con la suficiente preparación y medios puede reproducir los hallazgos de otros.

Es evidente la ventaja de la adquisición de conocimiento por este método y por ello, todas las disciplinas han intentado adoptarlo. La Medicina también lo ha hecho, aunque ha llegado al status de ciencia mucho más tarde que otras ramas del saber. Sin embargo, la medicina no es solo una rama del saber, trata con seres humanos y su objetivo es su salud y su bienestar. Intentar reducirla a una rama de la Ciencia ha dado lugar a errores como la consideración del cuerpo humano como un objeto mecánico compuesto de partes más simples cuyo tratamiento puede ser independiente. El médico de nuestro tiempo, abrumado por la necesidad de adquirir conocimientos válidos puede caer en la tentación de olvidar otros aspectos fundamentales de su profesión y no tratar a su paciente como un ser humano, en el cual la enfermedad influye de muchas maneras, no todas abordables con los conocimientos que la Ciencia proporciona. Este excelente artículo llama la atención sobre este problema y proporciona algunas respuestas para solucionarlo.

Comentario del revisor, Prof. José María Eirós Bouza MD. PhD. Titular de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. España

(Tradução ao Português)

Este trabalho situa-se na área da reflexão conceptual acerca da Competência profissional na Medicina. O autor faz uma exposição estruturada na qual revê aspectos relativos aos princípios fundamentais nos quais se baseiam a actividade profissional e os seus limites. Este trabalho mostra experiências pessoais e conclui relatando o que denomina as três fases da evolução profissional. A oportunidade que o Prof. Teixeira nos oferece é um desafio para aqueles que exercem a medicina desde âmbitos distantes dentro da especialização, dado que representa uma chamada integradora para a essência da profissão. A sua leitura e análise podem abrir sem dúvida, novos horizontes de desenvolvimento pessoal desde âmbitos muito diferentes. O comentário acrescido dos nossos leitores pode animar-nos a receber e publicar artigos como este, cuja difusão não deve ser esquecida.

(Original en Español)

La presente contribución se sitúa en el ámbito de la reflexión conceptual sobre la "Competencia"

profesional en Medicina. El autor establece una exposición estructurada en la que revisa aspectos relativos a los principios fundamentales en los que asienta hasta los compromisos que delimitan la actividad profesional. En su desarrollo establece aportaciones personales y concluye narrando lo que él denomina tres fases de la evolución profesional.

La oportunidad que nos ofrece el Prof Teixeira supone un reto para cuantos ejercemos la medicina desde ámbitos muy distantes en cuanto a la especialización, en el sentido de que representa una llamada integradora a la propia esencia de la profesión. Su lectura y análisis puede abrir, sin duda, nuevos horizontes de desarrollo personal desde ámbitos muy plurales. El comentario adicional de nuestros lectores puede animarnos a recibir y publicar artículos como el presente, cuya difusión no debe ser descuidada.

Comentario del revisor Jesús Garrido MD. Unidade de Nefrologia e Diálise. Hospital São Teotónio de Viseu. Viseu. Portugal

(Original en Portugues)

"A doença é muito velha e nada acerca dela tem mudado. Somos nós os que mudamos, conforme aprendemos a reconhecer o que antes era imperceptível" Jean Martin Charcot (1825-1893).

Apesar do percurso evolutivo da Medicina desde a antiguidade tem sido nas últimas décadas quando tem caminhado com passos de gigante. As descobertas nas diferentes áreas relacionadas com a medicina (biologia, farmacologia, física, química...) e um conhecimento mais aperfeiçoado da fisiopatologia humana tem permitido grandes avanços nesta área e também tem contribuído para alguma mudança na forma de entender esta arte. Assim, a medicina actual ou tecnológica tem certa tendência para o esquecimento da clássica, a "Hipocrática" que deveria manter-se como pilar básico do conhecimento e sobre o qual deveria ser desenvolvido o conhecimento científico. Conciliar estas duas partes da medicina é a única via possível para manter esta profissão como a arte mais nobre. A competência em Medicina, como o Prof. Teixeira bem descreve neste trabalho é um processo de maturidade profissional e também pessoal, e deveríamos questionarmo-nos sobre isso no dia a dia no nosso trabalho. Apostar na correcta formação humanista e científica, na relação médico-doente, na experiência e na ética permitirá desenvolver esta competência.

"Aquilo que se deve pôr primeiro na prática da nossa arte é lograr que o doente melhore; se com muitas maneiras não consegue melhorar, devemos escolher o menos problemático" Hipócrates. Isto, que de forma geral é o resumo da nossa actividade não é muitas vezes bem percebido pela sociedade que exige a infalibilidade da Medicina. Derivada dessa exigência, surge um problema actual que colide com a competência, a medicina defensiva e que por sua vez alimenta uma medicina cada vez mais tecnológica. A medicina como ciéncia variável vê-se resumida nesta frase: "A variabilidade é a lei da vida e não há duas faces iguais, também não há dois organismos iguais, nem duas pessoas reagem igual, nem se comportam por igual nas mesmas condições anormais que nos conhecemos como doenças" Sir William Osler (1849-1919).

O trabalho do Prof. Hélio Teixeira aporta experiência pessoal e resume magnificamente os princípios básicos da medicina e a evolução que se espera de nós durante o exercício da profissão, em tempos difíceis para a arte.

(Original en Español)

"La enfermedad es muy vieja y nada acerca de ella ha cambiado. Somos nosotros los que cambiamos, conforme aprendemos a reconocer lo que antes era imperceptible" Jean Martin Charcot (1825-1893).

A pesar de la evolución de la Medicina desde la antigüedad, ha sido en las últimas décadas cuando ha caminado a paso de gigante. Los descubrimientos en las diferentes áreas relacionadas con la medicina (biología, farmacología, física, química...) y un mejor conocimiento de la fisiopatología humana han permitido grandes avances en este área y han contribuido también para algún cambio en la forma de entender este arte. Así, la medicina actual o tecnológica tiene cierta tendencia para el olvido de la clásica, la "Hipocrática" que debería mantenerse como el pilar básico del conocimiento y sobre el cual debería ser desarrollado el conocimiento científico. Conciliar estas dos partes de la medicina es la única vía posible para mantener esta profesión como el arte más noble. La competencia en Medicina, como el Prof. Teixeira bien describe en este trabajo es um proceso de maduración profesional así como personal y deberíamos cuestionarnos sobre eso en el día a día de nuestro trabajo. Apostar en la correcta formación humanista y científica, en la relación médico-paciente, en la experiencia y en la ética permitirá desarrollar esta competencia.

"Lo que se debe poner primero en la práctica de nuestro arte es lograr que el paciente mejore; si com

muchas maneras no puede mejorar, uno debe escoger lo menos problemático" Hipócrates. Esto, que de forma general es el resumen de nuestro trabajo no siempre es bien entendido por la sociedad, que exige una Medicina infalible. Derivada de esa exigencia, surge un problema actual que choca con a competencia, la medicina defensiva y que a su vez alimenta una medicina cada vez mas tecnológica. La medicina como ciencia variable se ve resumida en esta frase: "La variabilidad es la ley de la vida y no hay dos caras iguales, tampoco hay dos organismos iguales, ni dos personas reaccionan igual, ni se comportan igual en las mismas condiciones anormales que conocemos como enfermedad" Sir Willian Osler (1849-1919).

Este trabajo aporta experiencia personal y resume magníficamente los principios básicos de la medicina y la evolución que se espera de nosotros durante el ejercicio de la profesión, en tiempos difíciles para el arte.

Received January 17, 2005.

Published January 27, 2005



ISSN: 1697-090X

[Inicio Home](#)

[Indice del volumen](#)
[Volume index](#)

[Comité Editorial](#)
[Editorial Board](#)

[Comité Científico](#)
[Scientific Committee](#)

[Normas para los](#)
[autores](#) [Instruction to](#)
[Authors](#)

[Derechos de autor](#)
[Copyright](#)

[Contacto/Contact:](#)

FRACTIONAL EXCRETION OF UREA IN SEVERELY DEHYDRATED ELDERLY WITH DEMENTIA

Musso CG¹, Caceres J², Peralta M², Luque K¹, Varela F¹, Farias E¹, Algranati L¹.

Nephrology¹ and Internal Medicine² Departments.
Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2005;1:32-35

[Comment of the reviewer, Malvinder S. Parmar, MD, FRCPC, FACP.](#) Associate Professor, Northern Ontario Medical School, Lakehead and Laurentian Universities, Ontario, Canada.

[Comment of the reviewer Prof. Marta Sofía López Rodríguez.](#) Profesor Principal de Anestesia. Hospital Joaquín Albarrán. Ciudad de La Habana, Cuba

[Comment of the reviewer Dr. Secundino Cigarrán Guldrís.](#) Servicio de Nefrología. Hospital Meixoeiro. Vigo (Pontevedra). España

ABSTRACT

Fractional excretion of urea (FE_{urea}) is a useful marker to evaluate renal perfusion in people with normal renal function. The value of this marker in a well hydrated person is around 50%, in a low renal perfusion state is lower than 35%, and in an over-hydrated state is higher than 65%.

A recent study reported that well-hydrated healthy old and very old people had FE_{urea} higher than young people under the same conditions. That faced us with the fact that there is no information about FE_{urea} values during abnormal renal perfusion states in the elderly.

We present two dehydrated elderly patients with dementia that provided us with an opportunity to evaluate the FE_{urea} .

Conclusion: We observed that only during severe dehydration an old patient with dementia reached a low FE_{urea} (20%) as a young person. When these patients were dehydrated (hypernatremic) but not hypotensive they showed FE_{urea} higher than a young patient. It seems that new FE_{urea} values are needed in this age group to interpret altered renal perfusion states.

RESUMEN:

La excreción fraccional de urea (EF_{urea}) es un marcador útil en la evaluación del estado de perfusión renal en personas con riñón normofuncionante. El valor de este marcador en un paciente bien hidratado es de alrededor del 50%, en una persona con hipoperfusión renal es menor del 35% y en una persona sobrehidratada es mayor del 65%. Estos valores de referencia provienen de estudios en personas jóvenes.

Un estudio reciente demostró que en personas ancianas (edad entre 65-79 años) y muy ancianas (edad mayor a 79 años) sanas y en buen estado de hidratación, la EF_{urea} fue mayor que la observada en jóvenes sanos normohidratados. Esto nos hizo notar que no existen hasta la fecha valores normales conocidos de EF_{urea} en pacientes gerontes cursando estados de alteración de la perfusión renal.

Presentamos los siguientes casos clínicos por ser una buena oportunidad para apreciar el valor de EF_{urea} alcanzado por personas ancianas dementizadas bajo un estado de severa hipoperfusión renal, a raíz de un cuadro de deshidratación con severa hipernatremia.

Conclusión: De los dos casos analizados sólo uno presentó en sus inicios además de severa deshidratación hipotensión arterial, y fue sólo en ese contexto que logró una EF_{urea} baja (EF_{urea} 20%) como la que hubiera logrado una persona joven. Fuera del estado de hipotensión y aun con signos de deshidratación (hipernatremia) ambos pacientes ancianos y dementizados mostraron valores de EF_{urea} más elevados que los que hubiera logrado un paciente joven. Pareciera que nuevos valores de referencia de EF_{urea} son necesarios para la interpretación de los estados de alteración de la perfusión renal en esta población.

INTRODUCTION

Fractional excretion of urea (FE_{urea}) is a useful marker to evaluate renal perfusion and in adult with normal renal function it is 50%, in a low renal perfusion state (dehydration, cirrhosis, cardiac failure, etc) is lower than 35%, and in an over-hydrated states (syndrome of inappropriate

antidiuretic hormone secretion) is higher than 65% ^{1,2}.

A recent study reported that well-hydrated healthy old and very old people had a higher FE_{urea} (60%) than healthy young adults under similar conditions (FE_{urea}: 50%)^{3,4}. There is no information about FE_{urea} values during abnormal renal perfusion states in the elderly.

We present two cases that illustrate that FE_{urea} values in elderly patients with dementia reach to adult levels only during severe dehydration.

Case Report

Case 1: A seventy-three years old female nursing-home patient suffering from severe dementia, immobility syndrome, fecal and urine incontinence, was admitted to our hospital due to a respiratory infection in the context of a recent history of a poor access to water, hypotension, dryness of the tongue and axillae, hypernatremia and acute renal insufficiency. Plasma glucose was in normal range.

She was initially treated with intravenous antibiotics and intravenous normal saline until her blood pressure and renal function improved. We continued to add tap water in her tube feeds to ensure complete rehydration.

She improved and was discharged after six days of admission. We observed that only during severe dehydration she reached a low FE_{urea} (20%) (Table 1).

| Days | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| Serum Sodium (mmol/l) | 173 | 168 | 161 | 156 | 140 |
| Serum Urea (mg/dl) | 174 | 180 | 151 | 107 | 40 |
| Serum Creatinine (mg/dl) | 3.1 | 2.8 | 1.5 | 2.2 | 1 |
| Fractional Excretion of Urea (%) | 20 | 32 | 41 | 65 | 76 |
| Fractional Excretion Of Sodium (%) | 1.1 | 1 | - | - | 0.8 |
| Serum Urea / Serum Creatinine | 56 | 64 | 101 | 48 | 40 |

TABLE 1: Laboratories of Case 1

Case 2: A ninety-seven years old male nursing-home patient suffering from severe dementia and immobility syndrome was admitted to our hospital due to a respiratory infection. He had hypersomnia, a recent history of a poor access to water, dryness of the tongue and axillae, orthostatic drop in blood pressure, hypernatremia and acute renal insufficiency. Plasma glucose was in normal range.

The patient was on no medication and nourished by tube-feeding. He was started on intravenous antibiotics (ampicilin + sulbactam) and water was added to his tube-feeds. He was discharged after six days of admission (Table 2).

| Days | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| Serum Sodium (mmol/l) | 157 | 150 | 148 | 145 | 136 |
| Serum Urea (mg/dl) | 85 | 68 | 60 | 55 | 45 |
| Serum Creatinine (mg/dl) | 1.7 | 1.3 | 1.2 | 1 | 0.8 |
| Fractional Excretion of Urea (%) | 44 | 56 | 60 | -- | 64 |
| Fractional Excretion of Sodium (%) | 1.6 | 2.2 | 0.9 | 0.8 | -- |
| Serum Urea / Serum Creatinine | 50 | 52 | 50 | 55 | 56 |

TABLE 2: Laboratories of Case 2

DISCUSSION

Urea is almost exclusively synthesized in the liver and excreted by the kidney, and this substance constitutes the way by which the organism eliminates the nitrogen that comes from the amino-acids. In the kidney urea undergoes many processes such as filtration, reabsorption, secretion and excretion, resulting finally in a FE_{urea} of 50% ⁵. Urea reabsorption takes place mostly in the proximal tubules as a consequence of passive forces such as the peritubular capillary oncotic pressure and the osmotic pressure generated by the reabsorption of sodium. The alteration of all the above mentioned proximal factors can increase the FE_{urea} value, as is the case when an osmotic diuretic is used^{5,6}. Moreover, there is urea reabsorption in the papillary collecting tubules because vasopressin hormone stimulates the local urea channels (UT1). The proximal and distal tubular urea handling shows the tight relationship between urea and water reabsorption along the nephrons⁵.

During renal hypoperfusion urea reabsorption is increased, reaching the FE_{urea} values lower than 35%. On the other hand during situations of water overload (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion) FE_{urea} reaches values higher than 65% ^{1,2}. This phenomenon appears to be secondary to urea secretion in the distal segment of the proximal tubules⁵.

Higher values of FE_{urea} in healthy elderly respect to those found in young people have been reported^{3,4}. However, the FE_{urea} in the elderly people during renal hypoperfusive states is not yet described. In the present report it could be appreciated that the values of FE_{urea} reached by severe dehydrated elderly patient with dementia were higher than those that would have been reached by young adults. Only one of the two patients who was severely hypotensive was able to reach a low FE_{urea} as a young patient. It appears that the aged kidney would be able to reach low FE_{urea} values only under an extreme stimulus such as shock secondary to severe dehydration. For instance, when our patient was hypotensive she was able to reach a low FE_{urea} (FE_{urea}:20%), but then when she was normotensive but still dehydrated, she showed a high FE_{urea}: 40-65%.

Classical urinary indices such as fractional excretion of sodium, urinary osmolality, and plasma urea / plasma creatinine ratio are not reliable indices to distinguish between renal hypoperfusion and acute tubular necrosis in the elderly. The reason for this phenomenon is that the renal physiology changes secondary to the senescence process lead old people to tubular frailty, salt wasting and reduced capability to water reabsorption^{7,8}.

Following mechanism is speculated to explain the high FE_{urea} seen in the elderly, a high FE_{urea} could be secondary to an elevated urea secretion or a reduced urea reabsorption. Since recent renal physiologic studies demonstrated that the proximal tubular function is preserved in healthy old people⁴, it is unlikely that urea secretion and proximal urea reabsorption would explain this phenomenon. Conversely, it was documented that the function of the distal nephron is reduced in the elderly⁴, a reduced urea reabsorption in the papillary collecting tubules could explain the elevated FE_{urea} . Other factors that could explain an elevated FE_{urea} are: a high protein diet, an osmotic diuretic, and a water diuresis⁵. Our studied patients were neither on a high protein diet nor received osmotic diuretics. However, water diuresis can result in high FE_{urea} and could be another explanation. This phenomenon appears to be more so related to the ageing process than to severe dementia, as the characteristic medullary hypotonicity of the old people reduced their capability of water reabsorption⁹, and water metabolism studied in severe dementia showed a trend towards water retention and than its loss¹⁰.

CONCLUSION

It appears that the fractional excretion of urea in dehydrated elderly patients with dementia shows higher values compared to the young adults, except for severe dehydration with hypoperfusion in which the elderly patient could reach values that are seen in young. Further studies are required in order to define the expected fractional excretion of urea values in the elderly population during altered renal perfusion states.

REFERENCES

1. Kaplan A, Kohn O. Fractional excretion of urea as a guide to renal dysfunction. *Am J Nephrol*. 1992;12:49-54.
2. Bazerque F. Síndromes hipoosmolares e hiperosmolares. In Pacin J (Ed). *Terapia Intensiva*. Buenos Aires. Panamericana 1995:389-376.
3. Musso CG, Macías Núñez JF, Musso CA, et al. Fraccional excretion of sodium in the old people. *FASEB J*. 2000;14:A659-60
4. Musso CG, Fainstein I, Kaplan R, Macias Nunez J. Funcion tubular en el muy anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2004 (in press).
5. Bankir L, Tinh-Trang-Tan M. Urea and the kidney. In Brenner B (Ed) *The Kidney*. Philadelphia. W.B.Saunders. 2000:637-679.
6. Carvounis CP, Nisar S, Guro-Razuman S. Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney Int*. 2002;62:2223-2229.
7. Musso CG, Macías Núñez JF, Mayorga M. Worth of the urinary sodium in the differential diagnosis between renal and pre-renal acute renal failure in the elderly. *Rev Arg Ger y Ger* 1996;16:129-136.
8. Macías Núñez JF, López Novoa JM, Martínez Maldonado M. Acute renal failure in the aged. *Semin Nephrol*. 1996;16:330-338.
9. Musso CG. Geriatric nephrology and the "nephrogeriatric giants". *Int Urol Nephrol*. 2002;34:255-256.
10. Musso CG, Macías Núñez JF, Musso CA, et al. Water metabolism in severe dementia. *FASEB J*. 2000;14:A659-60

Comment of the reviewer, Malvinder S. Parmar, MD, FRCPC, FACP
Associate Professor, Northern Ontario Medical School, Lakehead and Laurentian Universities, Ontario, Canada.

Musso et al present two elderly patients with dementia who were dependent on others for their water intake and developed severe dehydration with resulting hypernatremia and were able to reach the low FE_{urea} only during severe dehydration, as seen in young individuals with dehydration. They describe the pathophysiologic processes in the ageing kidney and suggest that it is the alterations in the distal tubular function in the elderly kidney that likely is responsible for the high FE_{urea} . However, the distal urea absorption is dependent, not only on the urine flow rates but also on vasopressin activity. Although plasma vasopressin levels are elevated in the elderly but increased vasopressin secretion/unit increase in plasma tonicity reflects a decrease in collecting tube sensitivity to vasopressin. Authors suggest that water diuresis, related to ageing, can result in high FE_{urea} and could be another explanation but less likely. It is important to note that the patients presented here are unique, in the sense that both have dementia and problems with immobility where the oral intake is dependent on the others and these observations may not be applied to other elderly patients and the current data is limited. I agree that further evaluation of FE_{urea} in elderly patients is required because of the age related changes in renal function, poor muscle mass and possibly associated malnutrition - for effective assessment of the elderly patients with volume depletion.

Comment of the reviewer Prof. Marta Sofía López Rodríguez.
Assistant Professor in Anesthesiology of Higher Institute of Medical Science. Cira García Reyes Clinic. Havana City. Cuba

Fractional excretion of urea (FE_{urea}) has been used to distinguish between the failure prerenal and acute tubular necrosis. Musso and collaborators highlight in the presented cases, the modifications of the FE_{urea} in the elderly with renal hypoperfusion underline that the classic approaches of fractional excretion of sodium, urinary osmolarity, and plasma urea/plasma creatinine ratio lose utility for the diagnosis in these patients for the physiological changes that happen. The high level of FE_{urea} are explained by a reduced urea reabsorption in the papillary collecting tubules but new investigations should be carried out to ratify this discovery..

Comment of the reviewer Dr. Secundino Cigarrán Guldrís.
Servicio de Nefrología. Hospital Meixoeiro. Vigo (Pontevedra). España

Musso et al report, shows two elderly patients with dementia and they developed acute renal failure by water depletion. They shows that FE_{urea} could be a useful index to evaluate and manage ARF in these situations. As comment, FE_{urea} to a great extent relates inversely to the proximal reabsorption water. Thus, this increases when renal perfusion decreases and filtration fraction increases. For this reason the use of indexes that reflect proximal tubular function in ARF are valuable as lithium and acid uric clearance. FE_{urea} is affected by body composition in elderly patients with high variability, so nutritional and hydration state should be established in this population. Finally, Musso et al. describe an very interesting management in elder patients with ARF, using FE urea as reference index.

Received November 6, 2004.
Published January 7, 2005



ISSN: 1697-090X

[Inicio Home](#)

[Indice del volumen](#)
[Volume index](#)

[Comité Editorial](#)
[Editorial Board](#)

[Comité Científico](#)
[Scientific Committee](#)

[Normas para los](#)
[autores](#) [Instruction to](#)
[Authors](#)

[Derechos de autor](#)
[Copyright](#)

[Contacto/Contact:](#)

EXCRECIÓN FRACCIONAL DE UREA EN ANCIANOS DEMENTES SEVERAMENTE DESHIDRATADOS

Musso CG¹, Caceres J², Peralta M², Luque K¹, Varela F¹, Farias E¹, Algranati L¹.

Departamento de Nefrología¹ y Medicina Interna²
Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2005;1:36-39

[Comentario del revisor, Malvinder S. Parmar, MD, FRCPC, FACP.](#) Associate Professor, Northern Ontario Medical School, Lakehead and Laurentian Universities, Ontario, Canada.

[Comentario del revisor Prof. Marta Sofía López Rodríguez.](#) Profesor Principal de Anestesia. Hospital Joaquín Albarrán. Ciudad de La Habana, Cuba

[Comentario del revisor Dr. Secundino Cigarrán Guldris.](#) Servicio de Nefrología. Hospital Meixoeiro. Vigo (Pontevedra). España

ABSTRACT

Fractional excretion of urea (FE_{urea}) is a useful marker to evaluate renal perfusion in people with normal renal function. The value of this marker in a well hydrated person is around 50%, in a low renal perfusion state is lower than 35%, and in an over-hydrated state is higher than 65%.

A recent study reported that well-hydrated healthy old and very old people had FE_{urea} higher than young people under the same conditions. That faced us with the fact that there is no information about FE_{urea} values during abnormal renal perfusion states in the elderly.

We present two dehydrated elderly patients with dementia that provided us with an opportunity to evaluate the FE_{urea} .

Conclusion: We observed that only during severe dehydration an old patient with dementia reached a low FE_{urea} (20%) as a young person. When these patients were dehydrated (hypernatremic) but not hypotensive they showed FE_{urea} higher than a young patient. It seems that new FE_{urea} values are needed in this age group to interpret altered renal perfusion states.

RESUMEN:

La excreción fraccional de urea (EF_{urea}) es un marcador útil en la evaluación del estado de perfusión renal en personas con riñón normofuncionante. El valor de este marcador en un paciente bien hidratado es de alrededor del 50%, en una persona con hipoperfusión renal es menor del 35% y en una persona sobrehidratada es mayor del 65%. Estos valores de referencia provienen de estudios en personas jóvenes.

Un estudio reciente demostró que en personas ancianas (edad entre 65-79 años) y muy ancianas (edad mayor a 79 años) sanas y en buen estado de hidratación, la EF_{urea} fue mayor que la observada en jóvenes sanos normohidratados. Esto nos hizo notar que no existen hasta la fecha valores normales conocidos de EF_{urea} en pacientes gerontes cursando estados de alteración de la perfusión renal.

Presentamos los siguientes casos clínicos por ser una buena oportunidad para apreciar el valor de EF_{urea} alcanzado por personas ancianas dementizadas bajo un estado de severa hipoperfusión renal, a raíz de un cuadro de deshidratación con severa hipernatremia.

Conclusión: De los dos casos analizados sólo uno presentó en sus inicios además de severa deshidratación hipotensión arterial, y fue sólo en ese contexto que logró una EF_{urea} baja (EF_{urea} 20%) como la que hubiera logrado una persona joven. Fuera del estado de hipotensión y aun con signos de deshidratación (hipernatremia) ambos pacientes ancianos y dementizados mostraron valores de EF_{urea} más elevados que los que hubiera logrado un paciente joven. Pareciera que nuevos valores de referencia de EF_{urea} son necesarios para la interpretación de los estados de alteración de la perfusión renal en esta población.

INTRODUCCIÓN

La excreción fraccional de urea (EF_{urea}) es un marcador útil en la evaluación del estado de perfusión renal en personas con función renal normal. El valor de este marcador en un paciente bien hidratado es de alrededor del 50%, en una persona con hipoperfusión renal (deshidratación, cirrosis, insuficiencia cardíaca, etc.) es menor al 35% y en un persona sobrehidratada (síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

(SIHAD) es mayor del 65%. Estos valores de referencia provienen de estudios en personas jóvenes^{1,2}.

Sin embargo, un estudio reciente demostró que en personas ancianas (edad entre 65-79 años) y muy ancianas (edad mayor de 79 años) sanas y en buen estado de hidratación, la EF_{urea} fue mayor (EF_{urea}: 60%) que la observada en jóvenes sanos normohidratados (EF_{urea}: 50%)^{3,4}. Esto nos hizo notar que no existían hasta la fecha valores normales conocidos de EF_{urea} en pacientes gerontes cursando estados de alteración de la perfusión renal.

Presentamos los siguientes casos clínicos por ser una buena oportunidad para apreciar el valor alcanzado por la EF_{urea} en personas ancianas bajo un estado de hipoperfusión renal severa, a raíz de un cuadro de deshidratación con severa hipernatremia.

Caso Clínico 1:

Paciente sexo femenino de 73 años de edad, domiciliada en un geriátrico, portadora de demencia severa, síndrome de inmovilidad e incontinencia fecal y urinaria, que fue internada en nuestro hospital a raíz de infección respiratoria en el contexto de antecedente reciente de escaso acceso al agua, hipotensión, sequedad de boca y axilas, hipernatremia, y falla renal aguda. Su glucemia era normal. La paciente carecía de medicaciones crónicas y estaba siendo alimentada por sonda enteral.

Inicialmente fue tratada con antibióticos (ampicilina + sulbactam) y solución fisiológica endovenosa hasta ser compensada hemodinámicamente, y luego se continuó su hidratación sumando agua a su esquema de alimentación enteral. El tratamiento fue exitoso y la paciente pudo ser externada a los 6 días de su internación (Tabla 1). Pudimos documentar que sólo durante la etapa de deshidratación severa (hipotensión secundaria a la deshidratación) la paciente logró alcanzar una EF_{urea} baja (20%) como la que hubiese logrado un paciente joven.

| Días | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|-----------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| Natremia (mmol/l) | 173 | 168 | 161 | 156 | 140 |
| Uremia (mg/dl) | 174 | 180 | 151 | 107 | 40 |
| Creatininemia (mg/dl) | 3.1 | 2.8 | 1.5 | 2.2 | 1 |
| Excreción Fraccional de Urea (%) | 20 | 32 | 41 | 65 | 76 |
| Excreción Fraccional de Sodio (%) | 1.1 | 1 | - | - | 0.8 |
| Uremia / Creatininemia | 56 | 64 | 101 | 48 | 40 |

TABLA 1: Laboratorios del Caso 1

Caso Clínico 2:

Paciente sexo masculino de 97 años de edad, domiciliado en un geriátrico, portador de demencia severa, síndrome de inmovilidad e incontinencia fecal y urinaria, que fue internado en nuestro hospital a raíz de infección respiratoria en el contexto de hipersomnia, sequedad de boca y axilas, ortostatismo, pañales secos, hipernatremia, y falla renal aguda. Su glucemia era normal. El paciente carecía de medicaciones crónicas y estaba siendo alimentado por sonda enteral.

Fue tratado con antibióticos (ampicilina + sulbactam) y agregado de agua a su esquema de alimentación enteral. El tratamiento fue exitoso y el paciente pudo ser externado a los 6 días de su internación (Tabla 2)

| Días | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|-----------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| Natremia (mmol/l) | 157 | 150 | 148 | 145 | 136 |
| Uremia (mg/dl) | 85 | 68 | 60 | 55 | 45 |
| Creatininemia (mg/dl) | 1.7 | 1.3 | 1.2 | 1 | 0.8 |
| Excreción Fraccional de Urea (%) | 44 | 56 | 60 | -- | 64 |
| Excreción Fraccional de Sodio (%) | 1.6 | 2.2 | 0.9 | 0.8 | -- |
| Uremia / Creatininemia | 50 | 52 | 50 | 55 | 56 |

TABLA 2: Laboratorios del Caso 2

DISCUSIÓN

La urea es casi exclusivamente sintetizada en el hígado y excretada por vía renal, siendo la forma en que el organismo elimina el nitrógeno proveniente de los aminoácidos no empleados en la síntesis de biomoléculas. A nivel nefronal la urea sufre varios procesos: filtración, secreción, reabsorción y excreción, y en condiciones basales el resultado final de todos estos procesos es una EF_{urea} del 50%⁵. El proceso de reabsorción tubular de urea se lleva a cabo en su mayor parte en los túbulos proximales como consecuencia del accionar de fuerzas pasivas tales como el aumento de la presión oncótica de los capilares peritubulares y la presión osmótica generada por la reabsorción de sodio. Por este motivo la alteración de los factores proximales antes mencionados puede incrementar la EF_{urea}, como ocurre con los diuréticos osmóticos^{5,6}. Por otra parte, también hay reabsorción de urea a nivel de los túbulos colectores papilares, lugar donde dicha reabsorción es estimulada por la presencia de la vasopresina a raíz de la estimulación ejercida sobre los canales locales de urea (UT1). El manejo de la urea en los túbulos proximales y distales antes descripto muestra la estrecha relación existente a nivel renal entre la reabsorción de agua y la de urea⁵.

Durante los estados de hipoperfusión renal se incrementa la reabsorción de urea llegando la EF_{urea} a ser menor del 35%. Por otra parte, en situaciones opuestas de sobrehidratación como el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética la EF_{urea} es mayor del 65%^{1,2}. Este último fenómeno se debería a que la urea sería secretada en la porción más distal de los túbulos proximales⁵.

En la población anciana se ha documentado en situación basal valores de EF_{urea} mayores a los que presentaría un jóven^{3,4}. Sin embargo hasta el presente no se había documentado el valor normal de la EF_{urea} en ancianos cursando estados de alteración de la perfusión renal. En los dos casos clínicos que reportamos pudimos apreciar como uno de los pacientes, pese a pertenecer a un grupo etario anciano, el cual basalmente maneja una EF_{urea} más elevada, logró reducir la EF_{urea} a un rango similar al que lograría una persona joven en el contexto de una hipotensión arterial. No obstante sus valores de EF_{urea} pasaron a ser más elevados que los esperados en un joven cuando ya no estaba hipotensa pese a seguir severamente deshidratada. Pareciera que sus riñones fueron capaces de alcanzar valores bajos de EF_{urea} solamente bajo la influencia de un estímulo extremo como es una deshidratación severa que conlleva a hipotensión arterial, pero no fueron capaces de obtener una EF_{urea} baja cursando un estado de deshidratación moderado a leve. Así por ejemplo, cuando nuestra paciente estaba severamente deshidratada su EF_{urea} fue baja (EF_{urea}:20%), pero luego cuando estuvo moderada-levemente deshidratada su EF_{urea} fue entre 40-65 %, cuando una persona joven en dicho contexto hubiera mostrado una EF_{urea} menor del 35%.

Los índices urinarios clásicos tales como la excreción fraccional de sodio (EFNa), la osmolaridad urinaria y/o el cociente urea/creatinina pierden valor en el diagnóstico diferencial entre hipoperfusión renal y necrosis tubular aguda en los gerentes. Esto se debe a los cambios que el envejecimiento produce en la fisiología renal (menor reabsorción de sodio y agua, fragilidad tubular) haciendo que el resultado de los índices urinarios se alteren: por ejemplo una insuficiencia pre-renal secundaria a deshidratación en un anciano puede cursar con EFNa elevada, osmolaridad urinaria baja y cociente urea/creatinina bajo^{7,8}. Esto explica porqué en nuestros pacientes índices como la excreción fraccional de sodio o el cociente urea/creatinina no dan los valores teóricamente esperados durante un estado de contracción de volumen.

En cuanto a la causa por la cual los ancianos manejan EF_{urea} más altas que los jóvenes, tanto en estado basal como en estado de hipoperfusión renal, podríamos pensar en la siguiente hipótesis explicativa: la EF_{urea} elevada puede ser consecuencia de un aumento de la secreción tubular de urea o de una reducción en su reabsorción. Dado que estudios fisiológicos recientes han demostrado que en personas ancianas sanas la función tubular renal proximal está respetada⁴, podríamos especular que tanto la secreción proximal como la reabsorción proximal de urea podrían estar respetadas en el gerente. Por el contrario los estudios fisiológicos antes mencionados han documentado una disminución en la función de la nefrona distal en los ancianos⁴, de modo que podríamos especular que tal vez una reducción de la reabsorción tubular distal de urea explicaría la elevada EF_{urea} de los ancianos.

Otros factores que pueden elevar el valor de la EF_{urea} son la dieta hiperproteica, la diuresis osmótica y acuosa⁵. Mientras que los dos primeros factores no se hallaban en los pacientes descriptos, la diuresis acuosa podría ser otro de los mecanismos explicativos de la elevada EF_{urea} documentada en nuestros pacientes. Este parecería ser un fenómeno más secundario a la vejez que a la demencia, debido a que por un lado está descripto que la hipotonía medular del anciano reduce su capacidad reabsortiva de agua a nivel de los túbulos colectores⁹, y por otro lado se ha estudiado el metabolismo del agua en ancianos dementes severos, encontrándose en ellos una tendencia a la retención de agua libre más que a su pérdida¹⁰.

CONCLUSIÓN: La excreción fraccional de urea en los ancianos deshidratados con demencia tendría valores más elevados que en un joven, salvo en estados de hipoperfusión renal severa donde podrían igualarse. Futuros estudios deberán realizarse a fin corroborar estos hallazgos.

REFERENCIAS

1. Kaplan A, Kohn O. Fractional excretion of urea as a guide to renal dysfunction. Am J Nephrol. 1992;12:49-54.
2. Bazerque F. Síndromes hipoosmolares e hiperosmolares. In Pacin J (Ed). Terapia Intensiva. Buenos Aires. Panamericana 1995:389-376.
3. Musso CG, Macías Núñez JF, Musso CA, et al. Fraccional excretion of sodium in the old people. FASEB J. 2000;14:A659-60
4. Musso CG, Fainstein I, Kaplan R, Macias Nunez J. Funcion tubular en el muy anciano. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2004 (in press).
5. Bankir L, Tinh-Trang-Tan M. Urea and the kidney. In Brenner B (Ed)The Kidney. Philadelphia. W.B.Saunders. 2000:637-679.
6. Carvounis CP, Nisar S, Guro-Razuman S. Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. Kidney Int. 2002;62:2223-2229.
7. Musso CG, Macías Núñez JF, Mayorga M. Worth of the urinary sodium in the differential diagnosis between renal and pre-renal acute renal failure in the elderly. Rev Arg Ger y Ger 1996;16:129-136.
8. Macías Núñez JF, López Novoa JM, Martínez Maldonado M. Acute renal failure in the aged. Semin Nephrol. 1996;16:330-338.
9. Musso CG. Geriatric nephrology and the "nephrogeriatric giants". Int Urol Nephrol. 2002;34:255-256.
10. Musso CG, Macías Núñez JF, Musso CA, et al. Water metabolism in severe dementia. FASEB J. 2000;14:A659-60

Comentario del revisor Malvinder S. Parmar, MD, FRCPC, FACP
Associate Professor, Northern Ontario Medical School, Lakehead and Laurentian Universities, Ontario, Canada.
(traducción del [texto original](#))

Musso y col. presentan dos pacientes ancianos con demencia que eran dependientes de otros para la ingesta de agua, y desarrollaron deshidratación severa con hipernatremia, y podían alcanzar baja excreción fraccional de urea (EF_{urea}) solamente durante la deshidratación severa, como puede verse en individuos jóvenes con deshidratación. Ellos describen el proceso fisiopatológico en el riñón anciano y sugieren que son las alteraciones en la función tubular distal en el riñón del anciano las que parecen responsables de la EF_{urea} elevada. Sin embargo, la absorción distal de la urea es dependiente, no solamente del caudal de orina, sino también de la actividad de la vasopresina. Aunque los niveles del vasopresina plasmáticos se elevan en los ancianos, el aumento de secreción de vasopresina /unidad de aumento en tonicidad del plasma, refleja una disminución de la sensibilidad del túbulos colector a la vasopresina. Los autores sugieren que la diuresis del agua, relacionada con la edad, puede dar lugar a alta EF_{urea} y podría ser otra explicación pero menos probable. Es importante observar que los pacientes presentados aquí son

únicos, en el sentido que ambos tienen demencia y problemas de inmovilidad, con ingesta oral dependiente de terceros, y estas observaciones no se pueden aplicar a otros pacientes mayores y los datos actuales son limitados. Estoy de acuerdo en que se requiere una evaluación adicional de EF_{urea} en pacientes mayores, debido a los cambios relacionados con el envejecimiento en la función renal, la escasa masa muscular y la desnutrición posiblemente asociada, para una valoración eficaz de los pacientes ancianos con deplección de volumen.

Comentario del revisor Prof. Marta Sofía López Rodríguez. Profesora Asistente en Anestesiología Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana. Clínica Central Cira García Reyes. Ciudad Habana. Cuba

La excreción fraccional de urea (EF_{urea}) ha sido utilizada para diferenciar entre el fallo prerenal y la necrosis tubular aguda. Musso y colaboradores destacan en los casos presentados las modificaciones de la excreción fraccional de urea en los ancianos con hipoperfusión renal subrayando que los criterios clásicos de excreción fraccional de sodio, osmolaridad urinaria y el cociente urea/creatinina pierden utilidad para el diagnóstico en estos pacientes por los cambios fisiológicos que ocurren en esta etapa de la vida. Las cifras elevadas de EF_{urea} son explicadas por la reducción de la reabsorción tubular distal de urea, pero se deben realizar nuevas investigaciones para ratificar este hallazgo.

**Comentario del revisor Dr. Secundino Cigarrán Guldrís.
Servicio de Nefrología. Hospital Meixoeiro. Vigo (Pontevedra). España**

Musso y col. exponen dos pacientes ancianos con demencia que desarrollaron un fallo renal agudo por depelcción hídrica. Ellos demuestran que EF_{urea} podría ser un índice útil para evaluar y para manejar la insuficiencia renal aguda (IRA) en estas situaciones. Como comentan, la EF_{urea} en gran parte se relaciona inversamente con la reabsorción proximal de agua. Así, aumenta cuando la perfusión renal disminuye y la fracción de filtración aumenta. Por esta razón el uso de los índices que reflejan la función tubular proximal en la IRA son valorables como el aclaramiento de litio y ácido úrico. La EF_{urea} es afectada por la composición corporal en pacientes mayores con alta variabilidad, así que debe cuidarse el estado nutricional y de hidración en esta población. Finalmente, Musso y col. describen una forma de manejo muy interesante en pacientes ancianos con IRA, usando EF_{urea} como índice de la referencia.

Received November 6, 2004.
Published January 7, 2005



ISSN: 1697-090X

[Inicio Home](#)

[Indice del volumen](#)
[Volume index](#)

[Comité Editorial](#)
[Editorial Board](#)

[Comité Científico](#)
[Scientific Committee](#)

[Normas para los](#)
[autores](#) [Instruction to](#)
[Authors](#)

[Derechos de autor](#)
[Copyright](#)

[Contacto/Contact:](#)

HIGH-LEVEL AMINOGLYCOSIDE RESISTANCE *ENTEROCOCCUS* spp IN A TERTIARY CARE HOSPITAL IN MEXICO.

José Arellano Galindo M. Sc.^{1,2}, Yazmín Garzón Tejada³, Silvia Giono Cerezo Ph. D. ²,
Olga Mateos Salazar³, Efrén Alberto Pichardo Reyes M.D.⁴

¹Laboratorio de Trasplante de Médula Osea, Hospital Infantil de México Federico Gómez. ²Laboratorio de Bacteriología Médica, Departamento de Microbiología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas IPN. ³ Laboratorio de Microbiología, Sección de Patología Clínica Hospital Central Militar Secretaría de la Defensa Nacional. ⁴ Hospital Central Militar, Secretaría de la Defensa Nacional. México

sgiono@yahoo.com

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2005;1:40-45

[Comment of the reviewer, Prof. Jose María Eirós Bouza, MD, PhD.](#) Professor of Microbiology. School of Medicine. University of Valladolid. España.

[Comment of the reviewer Erhan Suleymanoglu PhD.](#) Gazi Universitesi, Eczacilik Fakultesi, Department of Pharmaceutical Chemistry. Gazi Mahalesi, Ankara. Turkey

ABSTRACT

Enterococcus is one important cause hospital-acquired infections. High levels of resistance for aminoglycosides (HLAR) as gentamicin (HLGR) and streptomycin (HLSR) in Enterococcus isolates in a tertiary clinical care in Mexico City were studied.

Identified using Microscan® system. Resistance to ampicillin, streptomycin, gentamicin and vancomycin according to NCCLS. HLGR and HLSR were confirmed using disks. 91 strains were isolated and identified from clinical samples from January 1998 to January 1999. Two species were identified. 83 (91.2 %) *E. faecalis* and 8/91 (8.8 %) were *E. faecium*. *E. faecalis* in urine samples were 67/91 (73.6%). Neither showed vancomycin or ampicillin resistance; 1/8 *E. faecium* was ampicillin resistant. 30/83 (36%) *E. faecalis* and 3/8 *E. faecium* were gentamicin resistant; while 39/83 (47.0%) *E. faecalis* and 4/8(50%) *E. faecium* were streptomycin resistant. 14/83 (16%) *E. faecalis*, 3/8 *E. faecium* showed sensitive pattern for

gentamicin and streptomycin. None strains were β -lactamases producer. *E. faecalis* 12/83 (14.4%) were HLGR and 28/83 (33.7%) were HLSR. *E. faecium* 2/8 were HLGR and 2/8 were HLSR. HLAR 33/83 (39.7%) were *E. faecalis* and 3/8(37.5%) were *E. faecium* isolated from urine. *E. faecalis* was more frequent than *E. faecium* and show that HLAR in Enterococci is high and could be a serious problem if spread as nosocomial infection.

Keywords: Enterococcus, High level aminoglycoside resistance, HLAR, HLGR, HLSR.

RESUMEN:

Enterococcus es una causa importante de infección intrahospitalaria. Se determinaron los niveles altos de resistencia para aminoglucósidos(HLAR), gentamicina (HLGR) y estreptomicina (HLSR) en *Enterococcus* aislados de diversos casos clínicos en un hospital de tercer nivel en México, D.F.

La identificación se realizó usando el sistema de Microscan® y la resistencia a ampicilina, estreptomicina, gentamicina, vancomicina, HLGR y HLSR de acuerdo a la NCCLS. 91 cepas fueron aisladas de muestras clínicas de Enero de 1998 a Enero 1999, se identificaron dos especies. 83 (91.2%) *E. faecalis* y 8/91 (8.8%) fueron *E. faecium*. 67/91 (73.6%) *E. faecalis* se aislaron de muestras de orina. Ninguna cepa mostró resistencia a vancomicina; 1/8 *E. faecium* fue ampicilina resistente. 30/83 (36%) *E. faecalis* y 3/8 *E. faecium* fueron resistentes a gentamicina, mientras que 39/83 (47.0%) *E. faecalis* y 4/8(50%) *E. faecium* fueron resistentes a estreptomicina. Además 14/83(16%) *E. faecalis* y 3/8 *E. faecium* fueron sensibles para

ambos aminoglucósidos (gentamicina y estreptomicina). Ninguna cepa fué productora de β -lactamasas. 12/83 (14.4%) *E. faecalis* mostraron HLGR y 28/83 (33.7%) HLSR. 2/8 *E. faecium* fueron HLGR y 2/8 fueron HLSR. De los aislamientos de orina 33/83 (39.7%) *E. faecalis* fueron HLAR y 3/8(37.5%) *E. faecium*. *E. faecalis* fue más frecuente que *E. faecium*. Este trabajo muestra que *Enterococcus* spp. HLAR se aísle y podría ser un problema en brotes de infección nosocomial.

INTRODUCTION

Enterococci are normal inhabitants of intestinal tract of human and colonize oral and vaginal cavity¹. *Enterococcus* can be found in soil, food, water, plants animals, birds and insects^{2,3}.

Infections can be found in elderly patients and immunocompromised hospitalized patients that had received antimicrobial therapy and others risk factors as the administration of immunosuppressive drugs, circulatory failure or clinical invasive procedures⁴⁻⁶.

β -lactamic or aminoglycoside monotherapy often results in clinical failure because Enterococci strains show intrinsic low-levels of resistance⁶. Therefore the treatment in a combination between β -lactamases and aminoglycosides is often used, but this combination can select high levels resistance aminoglycosides (HLRA) strains^{6,7}. Enterococci β -lactamases producer is not observed but laboratory β -lactamic pattern needs to be made on clinical samples⁸, synergy between β -lactamases and aminoglycosides must be predicted for enterococci by screening test specially streptomycin and gentamicin in order to predict high levels aminoglycosides resistance (HLAR) in Enterococcus strains⁹⁻¹².

The increasing incidence of vancomycin resistance in enterococci strains (VRE) is necessary to report because the epidemiological impact at the hospital. VRE has been related with outbreaks in many centers in several countries¹³⁻¹⁷. High risk of vancomycin resistance has been observed in HLAR strains¹⁸.

HLAR and VRE had been report in Mexico for enterococci in hospitals where the use of these antibiotics are frequently^{19, 20}. In this report we showed an analysis of the high levels of resistance for aminoglycosides and vancomycin resistance in *Enterococcus* isolates in a tertiary adults care in Mexico City.

MATERIAL AND METHODS

Clinical samples and control strains. Throughout a year, we obtained strains of Enterococci from several clinical samples of hospitalized and outpatients of Hospital Central Militar in Mexico City in 1998, strains were isolated and identified using Microscan® system and species identification was carry out as Faklam's criteria²¹. Controls strains were *E. faecalis* ATCC 29212, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Pseudomonas aeruginosa* 27853, *E. coli* 25922, *Haemophilus influenzae* ATCC 35540 and *E. faecalis* ATCC 51299.

Antimicrobial susceptibility test. All strains were tested with Kirby-Bauer disk diffusion method on Mueller-Hinton agar according to NCCLS using BBL® disks of 10 μ g for ampicillin, streptomycin, gentamicin and 6 μ g for vancomycin. Results were observed after incubation period at 35°C for 24-48 h²².

β -lactamases detection. The β -lactamases producer strains were tested using cefinase disks (BBL®), according to the manufacturer.

High levels aminoglycosides resistance test. HLGR and HLSR were screening for gentamicin and streptomycin using susceptibility test Microscan® with pos combo 4 I microplate dehydrated panels according to the manufacturer's and were confirmed using disks of HLGR and HLSR as describing by NCCLS²². Briefly, two or three colonies from a blood agar base (BAB) plus 5% sheep blood plate culture of 24-48 h at 35°C, were inoculated on brain heart infusion (BHI) and incubated 35°C until reach the 0.5 tube of Mac Farland and 10 ml from this suspension, Mueller-Hinton plates were inoculated²². BBL® disks were use to select high level resistance criteria, growth selection was observed with HLGR disk with 120 μ g of gentamicin and 300 μ g HLSR disk for streptomycin. The plates were incubated at 35°C 24 h and the size in mm of inhibition was measured. The results were evaluated according to NCCLS²².

RESULTS

Clinical Isolation. A total of 91 strains were isolated and identified as *Enterococcus* spp, from several clinical samples from January 1998 to January 1999, at Clinical Pathology laboratory, Microbiology Department in Hospital Central Militar in Mexico City. Two species were identified, 83 (91.2%) strains were *E. faecalis* and 8 (8.8%) were *E. faecium*. Most of them, *E. faecalis* (67/91) and *E. faecium* (7/8), were isolated from urine samples (table 1).

Table 1. Enterococci species and samples where the strains were isolated.

| Sample | <i>E. faecalis</i> (N=53) | <i>E. faecium</i> (N=6) | <i>E. faecalis</i> (N=30) | <i>E. faecium</i> (N=2) |
|-----------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Hospitalized patients | | Outpatients | | |
| Urine | 37 | 5 | 30 | 2 |
| skin abcess | 11 | 1 | 0 | 0 |
| Blood | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Bone | 1 | 0 | 0 | 0 |
| CSF | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Hepatic abcess | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Catheter | 1 | 0 | 0 | 0 |

Antimicrobial resistance. None strains of *E. faecalis* showed vancomycin or ampicillin resistance, but only 1/8(12.5%) *E. faecium* strain, was ampicillin resistant. *E. faecalis* 30/83 (36%) were gentamicin resistant, which 21/30 (70%) from urine samples with 16/30 (53.3%) of hospitalized patients and 5/30 (16.6%) were from outpatients. *E. faecium* gentamicin resistant were 2/8 from hospitalized patients and only 1 was from a outpatient disease 39/83 (47%) were streptomycin resistant, 31/39 (79.48%) were from urine. 28/39(70%) from hospitalized patients and 5/39(7%) from outpatients. *E. faecium* streptomycin resistant were 3/8 from hospitalized patients and only 1 was from a outpatient disease. (table 2a, 2b,2c).

Table 2a. Number of strains with resistance for each antibiotic by specie

| Specie | Ampicillin | Gentamicin | Streptomycin |
|--------------------|------------|------------|--------------|
| <i>E. faecalis</i> | 0/83. | 30/83(36%) | 39/83(48%) |
| <i>E. faecium</i> | 1/8. | 28(12%) | 4/8(37.5%) |

Table 2b. samples were gentamicin resistants strains were isolated

| | <i>E. faecalis</i> | <i>E. Faecium</i> | <i>E. faecalis</i> | <i>E. faecium</i> |
|-------------|-----------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| Sample | Hospitalized patients | | Outpatients | |
| Urine | 16 (19.2%) | 2(2%) | 5(6%) | 1 |
| skin abcess | 4(4.8%) | 0 | 0 | 0 |
| Blood | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Bone | 1 | 0 | 0 | 0 |
| CSF | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Liver CSF | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Catheter | 1 | 0 | 0 | 0 |

Table 2c. samples were streptomycin resistants strains were isolated

| | <i>E. faecalis</i> | <i>E. faecium</i> | <i>E. faecalis</i> | <i>E. Faecium</i> |
|--------------|-----------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| Sample | Hospitalized patients | | Outpatients | |
| Urine | 28(33%) | 2(25%) | 3(3.6%) | 1(12.5%) |
| skin abcess | 3(3.6%) | 1 | 0 | 0 |
| Blood | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Bone | 1 | 0 | 0 | 0 |
| CSF | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Liver abcess | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Catheter | 1 | 0 | 0 | 0 |

β -lactamases production. None enterococci spp. strains were β -lactamase producer.

High level aminoglycoside resistance. *E. faecalis* 33/83 were HLAR, 12/83 (14.4%) were HLGR, 28/83 (33.7%) were HLSR. While *E. faecium* 3/8 HLAR, 2/8 (25%) showed HLGR and 2/8 HLSR (table 3). Wich *E. faecalis* 5/83 (6.0%) were HLGR and 21/83 (25%) were HLSR alone, 7/83 (8.4%) showed resistance for both gentamicin and streptomycin resistance. While *E. faecium* 1/8 (12.5%) showed HLGR and 1/8 (12.5%) HLSR alone, 1/8 (12.5%) were for both gentamicin and streptomycin resistance (figure 1).

Table 3. Strains with HLGR and HLSR

| Specie | HLGR | HLSR | Total HLAR strains |
|--------------------|--------------|--------------|--------------------|
| <i>E. faecalis</i> | 12/83(14.4%) | 28/83(33.7%) | 33/83(48.1%) |
| <i>E. faecium</i> | 2/8(25%) | 2/8(12.5%) | 3/8 (37.5%) |

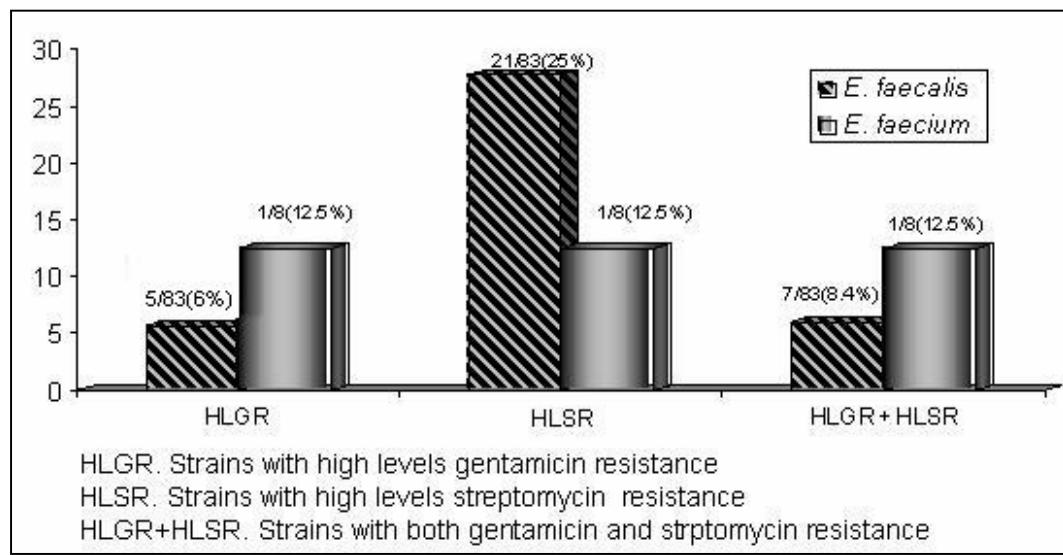


Figure 1.- Percentage obtained of strains HLSR, HLGR or HLSR+HLGR isolated on a year in a Tertiary clinical care

DISCUSSION

Antimicrobial resistance in Enterococcus has been increasing prevalence mainly in hospitalized patients²³⁻²⁵. Few studies have been performed in Mexico about the species and antimicrobial resistance. In 1996, Sifuentes-Osornio et al.¹⁹, described the susceptibility in a tertiary-care adults center with a total of 407 enterococci strains identified. 162 from outpatients; 171 (42%) from urine as main isolate site. 325 (80%) were *E. faecalis*

and 61 (15%) were *E. faecium*. As we no β -lactamases production were detected and 12% HLGR, all were susceptible vancomycin¹⁹. In a tertiary-care pediatric hospital in Mexico City 289 isolates, 38% from urine, 30% from catheter tips, 13.8% from surgical wounds, 11.8% from blood, 3.1%

from peritoneal fluid, 2.1% from CSF and 3.3% from others showed *E. faecalis* 76.1%, *E. avium* 10%, *E. faecium* 5.2%, *E. hirae* 1.4%, *E. malodoratus* 1.4% and *E. casseliflavus* 0.6%. Ampicillin resistance were 29%, imipenem 17% and vancomycin 3%. None isolate had intermediate resistance to vancomycin. HLGR were 5.1% from 15 isolates, 6 were *E. faecalis*, 4 *E. avium*, 3 *E. faecium* and 2 *E. casseliflavus*. From 6 isolates HLSR none were resistant to vancomycin and one was β -hemolytic²⁰.

We detected in a year in a tertiary-care hospital 91 strains from different clinical samples from hospitalized 59/91 and outpatients 32/91, which were 83 (91.2%) *E. faecalis* and 8 (8.8%) *E. faecium*. The main site of isolation of strains was urine 67/83 *E. faecalis* and 7/8 *E. faecium*. These results were in accordance with others studies²³⁻²⁵. The emergence of enterococcus infection has related with urologic catheter in immunocompromised patients. Also *Enterococcus* have been implicated as nosocomial pathogen²⁶.

All *E. faecalis* were ampicillin susceptible and only 1 *E. faecium* strain showed ampicillin resistance. Actually vancomycin resistance to enterococci (VRE) is investigated in several countries¹³⁻¹⁷, but in this none vancomycin resistance were observe. We suspected that vancomycin is restricted to use in this hospital. We did not observe none strain β -lactamases producer neither *E. faecalis* nor *E. faecium* showed β -lactamases detection that it was included as surveillance program.

The rate of aminoglycosides resistance were gentamicin 21/83 (25%) *E. faecalis* and 3/8 (37.5%) *E. faecium*. Streptomycin 31/83 (37.3%) *E. faecalis* and 3/8 (37.5%) *E. faecium* were isolate from urine samples. Only 1/11 strains came from blood cultures; this was resistant for gentamicin and streptomycin (figure 1).

Overall *E. faecalis* HLGR were 12/30, HLSR was 28/40. *E. faecium* was in low frequency than *E. faecalis* but we can suppose more level of HLAR for *E. faecium* because despite the isolation were less than *E. faecalis* the HLAR percentage observed for *E. faecium* was higher (HLGR: 12/83, 14.45% vs 2/8, 25%; HLSR: 28/83, 33.73% vs 2/8, 25%).

Other authors has showed that HLAR can be two-folds higher in VRE isolates than in isolates of VSE¹⁸ but vancomycin resistance was not observe in these isolates, instead resistance for both aminoglycosides was observe. It is important to detect HLRG and HLRS because this would also help to limit the intrahospitalary dissemination of resistance and establish a surveillance program about the use of vancomycin and aminoglycosides for management of enterococci infections.

This study show that HLAR in Enterococci is high and could be a serious problem in enterococci spread as nosocomial infection and HLGR is a possible risk and must be examined in the antibiotic susceptibility pattern including HLAR detection and glycopeptide screening.

REFERENCES

1. Murray B. The life and times of the Enterococcus. Clin Microbiol Rev 1990;1:46-65.
2. Ben O, Castro A, Lucas R, Abriouel H, Yousif N, Franz C, Holzapfel W, Perez-Pulido R, Martinez-Canamero M, Galvez A. Functional and safety aspects of Enterococci isolated from different Spanish foods. Syst Appl Microbiol. 2004 27:118-130.
3. Franzetti L, Pompei M, Scarpellini M, Galli A. Phenotypic and genotypic characterization of Enterococcus spp. of different origins. Curr Microbiol 2004 49:255-260.
4. Titze-de-Almeida R, Rollo Filho M, Eira CA, Rodriguez IP, Eudes-Filho J, Nascimento RS, Ferreira-li R, Moraes LM, Boelens H, Van Belkum A, Felipe MS. Molecular epidemiology and antimicrobial susceptibility of Enterococci recovered from Brazilian intensive care units. Braz J Infect Dis. 2004 8:197-205.
5. Khan MA, Siddiqui BK, Shamim A, Yosuf MA, Ahmed U, Zakiullah N, Burney IA. Emerging bacterial resistance patterns in febrile neutropenic patients: experience at a tertiary care hospital in Pakistan. J Pak Med Assoc 2004 54:357-360.
6. Levinson E, Sudhakar M. Increasing antimicrobial resistance: Therapeutic implications for Enterococcal infections. Curr Infec Dis Rep 2000 2:417-423.
7. Haller M, Brandis M, Berner R. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and rationale for empirical intravenous therapy. Pediatr Nephrol 2004 19: 982-6.
8. Markowitz M, Wells V, Williams D, Stuart C, Coudron P, Wong E. Antimicrobial susceptibility and molecular epidemiology of B-lactamase-producing, aminoglycoside-resistant isolates of Enterococcus faecalis. Antimicrob Agents Chemother 1991 35:1075-1080.
9. Tsakris A, Pournaras S, Maniatis N, Douboyas J, Antoniadis A. Increasing prevalence of high-level gentamicin resistance among Enterococci isolated in Greece. Chemotherapy 2001 47:86-89.
10. Ronconi C, Merino L. Prevalence of Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium with high resistance to aminoglycosides in the cities of Resistencia and Corrientes, Republic of Argentina. Enferm Infec Microbiol Clin 2000 18:271-273.
11. Zouain M, Araj F. Antimicrobial resistance of Enterococci in Lebanon. Int J Antimicrob Agents 2001 17:209-213.
12. Tejedor-Junco MT, Alonso-Rodriguez O, Martin-Barrasa JL, Gonzalez-Martin M. Antimicrobial susceptibility of Enterococcus strains isolated from poultry faeces. Res Vet Sci 2005 78:33-38.
13. Cirak M, Sultan N. Prevalence of high level aminoglycoside and vancomycin resistance among enterococci in Turkey. Acta Microbiol Pol 1998 47:267-273.
14. Tambyah PA, Marx JA, Maki DG. Nosocomial infection with vancomycin-dependent enterococci. Emerg Infect Dis 2004 10:1277-1281.

15. Muratani T, Matsumoto T. Bacterial resistance to antimicrobials in urinary isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24 Suppl 1:28-31.
16. Sanchez-Molina MI, Martin D, Valladares C, Gastanares MJ, Torres C, Borque L. Susceptibility of Enterococcus genus to new antimicrobial agents *Rev Esp Quimioter* 2004 17:184-188.
17. Treitman A, Yarnold P, Warren J, Noskin G. Emerging incidence of Enterococcus faecium among hospital Isolates (1993 to 2002). *J Clin Microbiol*. 2005 42:462-4
18. Yazgi H, Ertek M, Erol S, and Ayyildiz A. A comparison of high-level aminoglycoside resistance in vancomycin-sensitive and vancomycin resistant Enterococcus species. *J Int Med Res* 2002 30:529-534.
19. Sifuentes-Osornio J, Ponce De León A, Munoz T, Villalobos Y, Ontiveros C, Gómez C. Antimicrobial susceptibility patterns and high level gentamicin resistance among enterococci isolated in a mexican tertiary care center. *Rev Invest Clin* 1996 48:91-96.
20. Miranda, G, Lee L, Kelly C, Solórzano F, Leaños B, Muñoz O, Patterson J. Antimicrobial resistance from enterococci in a pediatric hospital. Plasmids in Enterococcus faecalis isolates with high-level gentamicin and streptomycin resistance. *Arch Med Res* 2001 32:159-163
21. Facklam R, Hollis D, Collins M. Identification of gram positive coccal and coccobacillary vancomycin-resistant bacteria. *J Clin Microbiol* 1989 4:724-30.
22. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for dilution antimicrobial tests for bacteria that grow aerobically; M7-A5. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne PA 52000, 2003
23. Udo E, Sweih A, Phillips A, Chugh T. Species prevalence and antibacterial resistance of enterococci isolated in Kuwait hospitals. *J Med Microbiol* 2003 52:163-168.
24. Molokacova M, Vaculikova A. Monitoring of antibiotic resistance in bacterial isolates from bacteremic patients. *J Chemother*. 2004 16:269-272.
25. Jones ME, Draghi DC, Thornsberry C, Karlowsky JA, Sahm DF, Wenzel RP. Emerging resistance among bacterial pathogens in the intensive care unit a European and North American Surveillance study (2000-2002). *Ann Clin Microbiol Antimicrob(on line)* 2004. Vol 3, No.14. Available: <http://www.ann-clinmicrob.com/content/3/1/14>. ISSN: 1476-0711.
26. Dworniczek E, Kuzko K, Mroz E, Wojciech L, Adamski R, Sobieszczanska B, Seniuk A. Virulence factors and in vitro adherence of Enterococcus strains to urinary catheters. *Folia Microbiol* 2003 48:671-678.

Acknowledgments

We thanks to the clinical Pathology Service at the Hospital Central Militar and Laboratorio de Bacteriología Médica ENCB IPN by the facilities for performed this work. This work was supported by grant CGPI 2004753.

Corresponding author: Dra. Silvia Giono Cerezo.

Laboratorio de Bacteriología Médica, Departamento de Microbiología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas IPN.
Apartado Postal CON-174 CP 06400 México DF.
E-mail: sgiono@yahoo.com. Tel. 57296300 ext. 62374.

Comment of the reviewer, Prof. Jose María Eirós Bouza, MD. PhD.
Professor of Microbiology. School of Medicine. University of Valladolid. España.

enterococci are important nosocomial agents and serious infections caused by them are often treated with a combination of cell wall inhibitor and aminoglycoside. However, the presence of high level aminoglycoside resistance in these isolates makes this treatment combination ineffective. The prevalence of such isolates in a tertiary care set up has important diagnostic and therapeutic implications.

This study was conducted in a tertiary clinical care in Mexico City. The isolates were studied, identified using Microscan® system according to NCCLS, ampicillin, streptomycin, gentamicin and vancomycin. The number of clinical samples is low, nevertheless the authors emphasizes the importance to make routine testing of the enterococcal isolates for high level aminoglycoside resistance. Alternative treatment regimens need to be sought, besides prudent use of antibiotics.

Comment of the reviewer Erhan Süleymanoglu PhD. Gazi Universitesi, Eczacilik Fakultesi, Department of Pharmaceutical Chemistry. Gazi Mahallesi, Ankara. Turkey
The role of *Enterococcus* spp. in acquiring antimicrobial resistance, particularly towards penicillins or vancomycin, as well as to aminoglycosides, is well established. Nosocomial infections caused by *Enterococcus* spp. are growing in importance and the frequency of nosocomial enterococcal bacteremia has risen continuously since 1990's worldwide according to National Nosocomial Infections System of the Centers for Disease Control and Prevention. Even though the basic molecular mechanisms concerning aminoglycoside resistance, such as reduced uptake, alterations at the ribosomal binding sites, or production of aminoglycoside modifying enzymes, have been proposed, more epidemiological data is needed in order to establish a strain-specific prognosis and management of patients.

Within this respect, it is important to evaluate the drug susceptibility of these bacterial strains isolated from hospitalized patients. Using Microscan® assay, which is a highly sensitive and preferred screening method, as approved by the National Committee for Clinical Laboratory Standards for detection of high-level aminoglycoside resistance in enterococci, the authors compare the epidemiological, microbiological, clinical, and prognostic characteristics of bacteremias caused by *Enterococcus* spp. with and without high-level antibiotic resistance, comprising an original study performed in a tertiary adults care facilities in Mexico City. An analysis of the high levels of aminoglycosides and vancomycin

resistance in *Enterococcus* isolates is clearly presented. The results are statistically significant and in agreement with other relevant studies. In conclusion, the experimental design undertaken for this study is highly recommended for following the bacterial multidrug-resistant profiles in medical centers and represents an important step in controlling the emergence and spread of vancomycin-resistant enterococci.

Received December 28, 2004.
Published January 14, 2005



ISSN: 1697-090X

[Inicio Home](#)

[Indice del volumen](#)
[Volume index](#)

[Comité Editorial](#)
[Editorial Board](#)

[Comité Científico](#)
[Scientific Committee](#)

[Normas para los](#)
[autores](#) [Instruction to](#)
[Authors](#)

[Derechos de autor](#)
[Copyright](#)

[Contacto/Contact:](#)

ENCAINIDE REDUCES HEART RATE VARIABILITY FRACTAL DIMENSION AMONG ARRHYTHMIC PATIENTS WHO SUFFERED ACUTE MYOCARDIAL INFARCT.

José Luis Hernández Cáceres¹, Eduardo Tejera¹, Kiria Valdés Crespo¹, Miguel Sautié Castellanos¹, Carlos Martínez Ortiz¹, and Luis García Domínguez²

¹Centro de Cibernetica Aplicada a La Medicina (CECAM), ISCMH, La Habana, Cuba.

²Hospital for Sick Children, Brain and Behaviour Programme and Division of Neurology, Toronto, Canada.

[caceres @ cecam.sld.cu](mailto:caceres@cecam.sld.cu)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2005;1:46-49

[Comment of the reviewer, Lev Guzman.](#) Unidad Profesional Interdisciplinaria en Ingeniería y Tecnologías Avanzadas, Instituto Politécnico Nacional, Mexico D.F. Mexico. Currently at Department of Chemical and Biological Engineering. Northwestern University, Evanston IL, USA

[Comment of the reviewer D.C. Bill Lin.](#) Associate Professor. Department of Mechanical and Industrial Engineering. Ryerson University. Toronto, Ontario, Canada

ABSTRACT

The Autoregressive Dimensional Index (ARDI) was measured in a subset of R-R recordings corresponding to 257 patients from the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST)-study, both before, and during treatment with the anti-arrhythmic drug Encainide (E). Encainide induced an average ARDI increase of 47% ($P<0.001$, paired t-test). <>A similar analysis with 127 patients treated with Flecainide (F) did not reveal statistical differences related to treatment. Since ARDI is negatively correlated to the Fractal Dimension (FD) of HRV data (Hernández et al, Electron J Biomed 2004;1:4-15) we conclude that E exerts a reduction in FD among these patients. Since changes suggesting FD reduction are predictive of health worsening and sudden death, our results may provide an explanation for the reported increase in mortality induced by E among CAST patients. The lack of effect from F may be in agreement with recent reports suggesting that this drug does not increase the risk of sudden death.

Keywords: Encainide, Heart Rate Variability, Complexity, Fractal dimension

RESUMEN

El Índice Dimensional Autorregresivo (Autoregressive Dimensional Index ARDI) fue evaluado sobre un subconjunto de registros de intervalos R-R correspondientes a 257 pacientes incluidos en el estudio "CAST", un conocido ensayo de supresión de arritmia en pacientes que sufrieron infarto agudo del miocardio. Los registros fueron obtenidos tanto antes como durante el tratamiento con el medicamento antiarrítmico Encainida (E). La Encainida inducía un incremento en el valor de ARDI de aproximadamente un 47% ($P<0.001$, prueba de la "t" pareada).

Un análisis similar realizado con 127 pacientes tratados con Flecainida (F) no mostró ningún cambio significativo asociado al tratamiento. Por cuanto ARDI se correlaciona negativamente con la Dimensión Fractal (FD) de los datos de variabilidad de la frecuencia cardíaca (Hernández et al, Electrón J Biomed 2004;1:4-15), concluimos que E ejerce una acción reductora de la FD en ese grupo de pacientes. Por cuanto la reducción de la FD predice acerca del empeoramiento de la salud y de muerte súbita, nuestros resultados pudieran brindar una explicación al incremento de la mortalidad asociada a E entre los pacientes participantes del estudio CAST. La ausencia de efecto por parte de F puede concordar con reportes recientes que sugieren que este medicamento no aumenta el riesgo de muerte súbita.

Palabras clave: Encainida, Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca, complejidad, dimensión fractal.

INTRODUCTION

Recently, the ARDI index was introduced as a complexity measure capable of discriminating between both clinically¹ and physiologically² different conditions assessed from Heart Rate Variability (HRV) data.

It was previously shown that ARDI is negatively correlated to the fractal dimension of both "pure fractal time series" and HRV data². On the other hand, we still lack an explanation for the paradoxical increase in mortality among acute myocardial infarction patients who were treated with the anti-arrhythmic drugs Encainide (E) and Flecainide (F)³⁻⁵.

There is mounting evidence suggesting that reduction in fractal dimension of HRV data is a strong predictor of severe health condition worsening⁶⁻¹².

Thus it seems plausible to explore how the ARDI index changes with anti-arrhythmic treatment of patients who suffered acute myocardial infarct.

MATERIALS AND METHODS**Data.**

Long term (24 hr.) R-R intervals were downloaded from the site <http://www.physionet.org>. It corresponds to a subset of survivors of myocardial infarction who participated in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST)¹². All recordings were scanned by an experienced research arrhythmia analyst, using standard Holter analysis procedures. Beat annotation files were edited in a second pass to identify improperly measured RR intervals to be excluded from further analysis. From the whole data base we selected only those recordings where traces were available for the same individual both before and during treatment E (n=257), as well as 127 pairs of recordings corresponding to patients treated with F.

For further details about the data the reader is referred to Ref. 12. The protocol followed with the doses of E and F for achieving an Arrhythmia Suppression is described in¹⁶.

From the whole trace only the first 5000 data points were used for index estimation.

Autoregressive Dimension Index (ARDI).

For ARDI estimation a recording of duration N = 5000 was divided into 25 non overlapping segments 200 data points long each. To each segment the following non-linear autoregressive model was fit:

$$I_n = f(I_{n-1}, I_{n-2}, \dots, I_{n-m}) + \varepsilon_n \quad (1)$$

Where $I_{n-1}, I_{n-2}, \dots, I_{n-m}$ are the $Z_{n-1}, Z_{n-2}, \dots, Z_{n-m}$ intervals in the sequence.

We denote with f a multivariate non-linear function relating the nth interval to the M preceding intervals in the sequence. Under our assumptions,

$\{\varepsilon_n\}$ corresponds to a random, independent, identically distributed variable. The parameter m is defined as the order of the non-linear autoregressive model. The function f is estimated non-parametrically^{2, 14}. According to this method, the estimate at an arbitrary point $Z_{n-1}, Z_{n-2}, \dots, Z_{n-m}$ of the state space is obtained as a weighted average of the data^{2, 13},

$$\hat{f}(z_{t-1}, z_{t-2}, \dots, z_{t-m}) = \frac{\sum_{i=m+1}^N x_i \prod_{j=1}^m K\left(\frac{|z_{t-j} - x_{i-j}|}{h}\right)}{\sum_{i=m+1}^N \prod_{j=1}^m K\left(\frac{|z_{t-j} - x_{i-j}|}{h}\right)} \quad (2)$$

Here, $K(\cdot)$ is the kernel function, and the parameter h is some positive real number ("bandwidth" of the kernel). Kernel function K is required to satisfy

$$\int K(u)du = 1, \quad (3)$$

$K(\cdot) \geq 0$ Specifically, we selected for our calculations the so called "Gaussian" kernel.

$$K(u) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}u^2} \quad (4)$$

The bandwidth parameter h determines the weight of each neighboring point in the phase space. If h is large, all data points have a similar weight, just as in a simple averaging. If h is very small only close neighbors will account. A minimal cross validation error criterion has been used for selecting the bandwidth parameter^{2, 13}. After computing the optimal order m for each segment of the whole trace it is possible to compute ARDI as the proportion of m -values equal or higher than 18.

$$\text{ARDI} = \frac{\text{Number of segments with optimal order higher than 18}}{\text{Total number of segments.}}$$

Statistical analysis. For comparing groups a paired t-test was performed.

RESULTS AND DISCUSSION

Table I. changes in ARDI values due to treatment with E and F.

| Drug | Before | After | n | % Increase | P (Paired t-test) |
|------------|---------------|--------------|-----|------------|-------------------|
| Encainide | 16.88+- 15.88 | 24.88+-18.56 | 257 | 47% | <0.001 |
| Flecainide | 21.24+-16.56 | 24.0+-12.28 | 127 | 13% | n.s. |

We obtained that ARDI is increased as patients were submitted to treatment with E. (see table I).

On the other hand, we could not demonstrate an increase of ARDI among patients treated with F.

All together these results indicate that anti-arrhythmic treatment reduces the complexity of HRV data among patients with acute myocardial infarction. This conclusion is supported by the previously demonstrated negative correlation between ARDI and the Fractal Dimension².

In our opinion, these results are encouraging for further research about the effect of anti-arrhythmic drugs on heart rate variability and the possible connection with health worsening risk. As a first priority we suggest to address whether the anti-arrhythmic effect is or not independent from the cardiac arrhythmia suppression effect. If the answer is positive, the initial hypothesis of the CAST study might be right.

It is interesting that the effects of F were less notable than those from E. Some recent reports indicate lack of evidence for a deleterious effect of F on certain groups of elderly patients. In particular, there is no evidence for an increased risk of sudden death with F¹⁵

Thus we conclude that treatment with the anti-arrhythmic E reduces the fractal dimension of HRV data among these patients. Since FD reduction is associated with increased risk of mortality, this could provide an explanation for the increased mortality of patients treated with antiarrhythmic drugs, as is was found from CAST.

REFERENCES

1. Enzmann G, Garcia Lanz A, Hernandez Caceres JL, Garcia Dominguez L, Gonzalez A. Un nuovo indice di complessità per la valutazione della variabilità della frequenza cardiaca in pazienti in trattamento emodialitico. In: Timio M, Wizemann V, Venazi S (Eds) Cardionefrology Ed. Bios, Roma, 1999. 283-285.
2. Hernández Cáceres JL, Foyaca Sibat H, Hong R, García L, Sautié M, Namugowa Towards the estimation of the fractal dimension of heart rate variability data. Electron J Biomed 2004;1:4-15. Available on line at <http://biomed.uninet.edu/2004/n1/hcaceres.html>
3. CAST Investigators Myocardial infarction: arrhythmia: flecainide and encainide increased the risk of death. New England Journal of Medicine 1989; 321: 406-412
4. Craig M. Pratt, MD; Lemuel A. Moyé, MD, PhD The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial Casting Suppression in a Different Light Circulation. 1995;91:245-247
5. Sidney Goldstein, Maria Mori Brooks, Robert Ledingham, Harold L. Kennedy, Andrew E. Epstein, Yudi Pawitan, J. Thomas Bigger. Association Between Ease of Suppression of Ventricular Arrhythmia and Survival Circulation. 1995;91:79-83.
6. Heikki V. Huikuri, Timo H. Mäkkitalo, K. E. Juhani Airaksinen, Tapio Seppänen. Power-Law Relationship of Heart Rate Variability as a Predictor of Mortality in the Elderly Circulation. 1998;97:2031-2036.
7. Makikallio TH, Ristimae T, Airaksinen KE, Peng CK, Goldberger AL, Huikuri HV. Heart rate dynamics in patients with stable angina pectoris and utility of fractal and complexity measures. Am J Cardiol. 1998;81:27-31.
8. Bigger JT, Jr., Steinman RC, Rolnitzky LM, Fleiss JL, Albrecht P, Cohen RJ. Power law behavior of RR-interval variability in healthy middle-aged persons, patients with recent acute myocardial infarction, and patients with heart transplants. Circulation. 1996;93:2142-51
9. A. L. Goldberger, L. A. N. Amaral, J. M. Hausdorff, P. Ch. Ivanov, C.-K. Peng, and H. E. Stanley. Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging. PNAS, February 19, 2002; 99(90001): 2466 - 2472.
10. Tapanainen JM, Thomsen PE, Kober L, Torp-Pedersen C, Makikallio TH, Still AM, Lindgren KS, Huikuri HV. Fractal analysis of heart rate variability and mortality after an acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 2002;90:347-352.
11. Iyengar N, Peng CK, Morin R, et al. Age-related alterations in the fractal scaling of cardiac interbeat interval dynamics. Am J Physiol 1996;271:1078-1084
12. The CAST RR Interval Sub-Study Database. PhysioBank.physiologic signal archives for biomedical research. Available from www.physionet.org.
13. Haerdle W (1993) Applied Nonparametric Regression. Cambridge University Press.
14. Tjostheim D, Auestad B. Nonparametric identification in non-linear time series: Projections. JASA 1994;79:1398-1402.
15. Kaufman, ES (2004) Risk of proarrhythmic events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. Journal of the American College of Cardiology, Vol. 44, pp. 1276-1282
16. Goldstein S, Brooks M M, Ledingham R., Kennedy H L, Epstein A E., Pawitan Y, Bigger J. T. Association Between Ease of Suppression of Ventricular Arrhythmia and Survival. Circulation. 1995; 91:79-83

Comment of the reviewer, Lev Guzman. Unidad Profesional Interdisciplinaria en Ingeniería y Tecnologías Avanzadas, Instituto Politécnico Nacional, Mexico D.F. Mexico. Currently at Department of Chemical and Biological Engineering. Northwestern University, Evanston IL, USA

The authors study the possible relation between the changes in the complexity of HRV series and the administration of drugs like Encainide (E) and Flecainide (F) in patients with a specific illness (acute Myocardial Infarct). The statistics of the Autoregressive Dimensional Index (ARDI) that

they present is representative but they may be extended by using additional tools from non linear dynamics to obtain an accurate assessment of the complexity.

Comment of the reviewer D.C. Bill Lin. Associate Professor. Department of Mechanical and Industrial Engineering. Ryerson University. Toronto, Ontario, Canada

Heart rate variability (HRV) has become one of the major indexes to assess cardiovascular health. While the research of HRV in different physiological states has advanced significantly in the past decades, the database for HRV under cardiovascular drug treatment is still lacking.

This study provides the reference for HRV under the influence of anti-arrhythmic drugs, Encainide and Flecainide. In particular, the authors attempted to relate the paradoxical increase of mortality in myocardial infarct patients under anti-arrhythmic drugs treatment to the well-known HRV phenomenology: reduction of fractal dimension of HRV in general heart diseased condition. They were successful in using Autoregressive Dimensional Index (ARDI) for this purpose. Since details of the population used in this study were unavailable, future study on larger and more designated groups should be considered. In addition, ARDI should also be compared with other approaches used in the HRV study in recent years, such as DFA and multifractal analysis.

Received January 25, 2005.

Published March 31, 2005



Revista Electrónica de Biomedicina

Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

[Inicio](#)
[Home](#)

[Indice del volumen](#)
[Volume index](#)

[Comité Editorial](#)
[Editorial Board](#)

[Comité Científico](#)
[Scientific Committee](#)

[Normas para los autores](#)
[Instruction to Authors](#)

[Derechos de autor](#)
[Copyright](#)

[Contacto/Contact:](#)



MEDICAL PROFESSIONAL RESPONSIBILITY IN VIH CONTAGION AFTER BLOOD TRANSFUSIONS

Aitor M. Curiel López de Arcaute, M. Domínguez-Gil González, J.M. Eiros Bouza, R. Ortiz de Lejarazu Leonardo

Pathology, Microbiology and Legal and Forensic Medicine Department. Medicine Faculty. Universidad de Valladolid. Spain

[martadg @ hotmail.com](mailto:martadg@hotmail.com)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2005;1:50-54

[Comment of the reviewer Mario C. Salinas-Carmona, MD.](#) Department of Immunology, Faculty of Medicine and University Hospital, Monterrey. Nuevo Leon, Mexico.

[Comment of the reviewer Beatriz Cuevas Ruiz MD, PhD.](#) Servicio de Hematología. Hospital General Yagüe. Burgos. España

[Comment of the reviewer Prof. Marta Sofía López Rodríguez MD, PhD.](#) Assistant Professor in Anesthesiology of Higher Institute of Medical Science. Cira García Reyes Clinic. Havana City. Cuba

SUMMARY

In Spain a million and a half blood transfusions by year are carried out, that supposes between 2 and 10 cases of infection of VIH by year. The present state of science invites to do something more with tests to detect other virological and immunological markers, in order to identify seronegative carriers and thus avoid HIV transmission by them. We must consider the possibility to incur in professional responsibilities if we do not report adequate of this risk or if we do not provide patients all the cares that require, according to the state of the science so called *lex artis*.

Keywords: HIV Infection, *lex-artis*, seronegative carriers, transmission.

RESUMEN

En España se realizan un millón y medio de transfusiones de sangre al año, lo que supone un riesgo de entre 2 y 10 casos de infección de VIH a través de las mismas. El estado actual de la ciencia invita a hacer algo más pudiéndose ampliar los estudios de marcadores víricos e inmunológicos, para identificar a portadores seronegativos y así tratar de evitar la transmisión del virus de inmunodeficiencia humana a través de ellos. Debemos considerar la posibilidad de incurrir en responsabilidades profesionales si no informamos adecuadamente de este riesgo o si no proporcionamos a los pacientes todos los cuidados que requieren, según el estado actual de la ciencia, lo que denominamos *lex artis*.

Palabras Clave: Infección por VIH, transmisión, lex-artis, portadores seronegativos.

INTRODUCTION

In 1981 began the history of the illness that subsequently was called AIDS (acquired immune deficiency syndrome) or SIDA (Síndrome de inmunodeficiencia adquirida) from there many legal medicine and ethical problems have been presented around this illness¹⁻⁶. There are a lot of ethics, legal and legal-medicine bibliography, fundamentally about the information, but there is an important legal-medicine problem that still remains without resolving. The history is repeated^{7, 8}.

The World Medical Association established guidelines to orient the professional responsibilities in the AIDS with a provisional statement in October of 1987 and the Statement on professional Responsibility of the doctors in the processing of patients with SIDA adopted by the 40 World Medical Assembly of Vienna, Austria, in September of 1988^{1,2}.

The control of the donations was not obligatory in all the Spanish territory until February of 1987, in spite of the fact that from the middle of 1985 the media to perform the analysis were already available and existing a general conviction, vouched by the international experience, on the convenience of establishing the HIV detection in blood donations. Around 1500 patients were infected in Spain during that period and there were juridical sentences even in criminal law⁸.

In conclusion, would be able to consider that not to do the control of donations since the moment in which the scientific community it shares extensively that is necessary, since is considered that they are efficient and that should be done, since the scientific knowledge exists or analysis were already available and existing a general conviction, vouched by the international experience, on the convenience of establishing the HIV detection in blood donations can constitute an imprudence in criminal law in Spain.

The HIV screening in the blood units is still performed today with indirect techniques, on the basis of specific demonstration of antibodies, producing a known risk of contagion evaluated around 1/150.000 and 1/750.000 depending on different epidemiological circumstances⁹⁻¹¹. Several countries have jumped the alarm by cases of HIV contagion after blood transfusions before the general ignorance of the risk, having created social states of alarm that in many of those cases have been closed in false with information not of the every wise.

In Spain a million and a half blood transfusions by year are carried out, that supposes between 2 and 10 cases of infection by year. Cases of contagion have been already described and judicial sentences exist in both directions^{8, 11-13}.

The science knows that some individuals infected are not positive in anti-HIV antibody detection tests. Already since 1986 individuals with VIH infection have been described that not present positive serological diagnosis of HIV infection^{12,14-18}.

Investigators have thought the higher sensitivity of EIA tests using synthetic peptides justifies its generalization for sample screening in blood banks, have been tried second and third generation ELISA assays for the serodiagnosis trying to shortening of the diagnostic window and study in order to determine the most sensitive method for the early detection of HIV infection, polymerase chain reaction (PCR) and serology^{12,14-18}.

There are a lot of circumstances in which patients infected by VIH have negative serology, and it is important to apply the PCR technique together with tests to detect other virological and immunological markers, in order to identify seronegative carriers and thus avoid HIV transmission by them⁹⁻¹¹ (Table 1).

Table 1. Cause of PCR positive with False negative antibody test results:

- Window period
- Replacement transfusions
- Bone marrow transplantation
- Laboratory contamination
- Hypogammaglobulinemia
- Early treated with antiretroviral therapy
- Dysfunction of immune function, no production of antibody, defect virus,...

We are in face of a situation in which the present state of science invites to do something more, being been able to offer in a wider manner HIV tests that can reduce the window period and other circumstances trying to minimize the risk of Transfusion-associated HIV infection^{14,16-18} We must consider the possibility to incur in professional responsibilities if we do not report adequate of this risk.

The W.H.O estimated that blood transfusion saves millions of lives but is unfortunately an efficient route of transmission of HIV and other transfusion transmissible infections (TTIs). Today, a new generation of test kits for HIV are available (which are, for example, able to detect simultaneously HIV antigen and HIV antibody), biological technique are also important, enabling the early detection of infection. This is a crucial line of defence in blood safety. In addition, increasing numbers of HIV test kits are produced in developing countries. However, adequate data is lacking for many of these test kits which have varying capacities to detect different variants and strains of HIV^{8,14,16-18}.

The W.H.O. also estimated that 5-10% of the global HIV infections are caused by unsafe blood and blood products. Thus, it is vital that all donated blood be screened using high quality, appropriate diagnostic tests. Those donations identified as infectious must be properly discarded to safe guard the blood supply.

Recently Catalonia (Spain) has extended the execution of the techniques of molecular biology that reduce the risk. Test that are not obligatory in Spain although if are advised for the EU since 1999. The history is repeated.

Doctors in its professional exercise are obliged not only to cure patients, but to provide them all the cares that require, according to the state of the science so called *lex artis*. The medical responsibility should be based on clear fault that reveal an ignorance of responsibilities, according to the present state of the science.

REFERENCES:

1. Méjica J: Régimen jurídico del SIDA. Legislación y Jurisprudencia. Ed. Comares. 1999
2. Sanz Cid M, Vega Gutiérrez J, Martínez Baza, P: Sida: Aspectos médico-legales y deontológico. Universidad de Valladolid. 1999
3. Bajo Arenas, J, Begoña Pereira, A., Gómez Sánchez, A., Martín Rubio, M^a I., Pérez Cortes, S: Vih/Sida: Necesidad de una coordinación multidisciplinaria e intersectorial. Farmapress. Madrid. 1996.
4. Delgado Rubio, A. Sida: Todo lo que la Sociedad necesita saber. Fundación Wellcome. España.1994.
5. Guardiola, J.M., Soriano V.: Tratamiento de la infección por VIH/SIDA. Fármacos y combinaciones. 5^a edición. Publicaciones Permanyer. 2002
6. Peio López De Munain. Manual práctico: lo que debe saber la persona que vive con el VIH-SIDA.

7. Villalta Nicuesa, E., Méndez Tomas, R.: **Responsabilidad Médica**. Ed. Bosch. Barcelona. 2003.
8. Curiel, A., Domínguez-Gil M., Martínez M., Queipo, D : Un grave problema ético y médico-legal en el diagnóstico de VIH. Comunicación en el III Congreso Latinoamericano de Derecho médico. II Congreso ibérico de medicina legal y X Jornadas de la Sociedad Española de Medicina Legal y forense. 2003.
9. Gatel J.M.; Clotet B.; Podzamczer, D; Miró, Jm; Mallolas J. **Guía Práctica Del Sida. Clínica, Diagnóstico Y Tratamiento**. 7^a Edición. Masson. 2002.
10. Merle A, Sande, Paul A. Volberding: **The Medical Management of AIDS**. 6TH Edition. PhilSWLPHI, Pennsylvania. 1999.
11. Vicenc Soriano, Juan González-La Hoz: **Manual del Sida**. 3^a edición. IDEPSA. 1999.
12. Minardi S, Victoria I, Ortega M.P.: "Aids in Spain: Incidence by autonomous communities, transmisión rules and sex. (1981-1998). Ars Pharmaceutica, 40:4; 253-264,1999.
13. Informe semestral de Vigilancia epidemiológica del Sida en España Nº 2, año 2002 de la Secretaría del Plan Nacional sobre SIDA. 2002.
14. Barlow KI, Tosswill Jh, Parry J.V., Clewley Jp,: "Performance of the Amplicor human immunodeficiency virus type 1 PCR and analysis of specimens with false-negative results". J.Clin. Microbiol. 1997. Nov ; 35(11) 2846-53.
15. Borghi V, Lami G, Frigieri G, Cecchi, Mt, Zoboli G, Tavio M, Pecorari M, Mongiardo N, Cossarizza A, De Rienzo B : « Polymerase chain reaction in the early diagnosis of HIV-1 infection in high risk subjects ». New Microbiol. 1993 Ap.; 16(2):181-4.
16. Busch Mp, Lee LI, Satten Ga, Henrard Dr, Farzadegan H, Nelson Ke, Read S, Dodd Ry, Petersen Lr: " Time course of detection of viral and serologic markers preceding human immunodeficiency virus tipe 1 seroconversion: implications for screening of blood and tissue donors". Transfusion. 1995. Feb; 35(2):91-7.
17. Cunningham,P, Marrito D, Harris C, Hancock S, Carr A, Cooper D.: "False negative HIV-1 proviral DNA polymerase chain reaction in a patient with primary infection acquired in Thailand".J. Clin. Virol. 2003 Feb; 26(2):163-9.
18. Gorrino Mt, Campelo C, Suarez Md, Santamaría A, Malave C, Cisterna R., Detection of human immunodeficiency virus type 1 by PCR before seroconversion in high-risk individuals who remain seronegative for prolonged periods. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. Mar;13(3):271-6. 1994.

Comment of the reviewer Mario C. Salinas-Carmona, MD. Department of Immunology, Faculty of Medicine and University Hospital, Monterrey, Nuevo Leon, Mexico.

The paper deals with the remote but possible transmission of HIV by blood transfusion. Information or concern to use of blood derived products such as albumin, gammaglobulin, plasma, clotting factors, etc is not provided. The paper focus the attention to a legal responsibility because the risk of HIV transmission is not taken in consideration during blood transfusion in certain parts of Spain

Technology to minimize the mentioned risk is already available even though its cost is high in economic figures.

Comment of the reviewer Beatriz Cuevas Ruiz MD, PhD. Servicio de Hematología. Hospital General Yagüe. Burgos. España

The recommendations of the WHO in 1989 in the safety report "Global blood safety initiative: Consensus statement on accelerated strategies to reduce the risk of transmisión of VIH by blood transfusión", establishes that the transfusional security will only be achieved by means of the design of procedures of quality assurance that affect three points specially:

- Safer donors.
- Blood components safer.
- Reduction of the number of units transfused.

The first point implies the promotion of voluntary donors who were repeat donors, altruistic, anonymous donation; an exhaustive, oral and written information has to be given to the donor before each donation and the possibility of self-exclusion; also a confidential questionnaire will exist that allows the elimination of donors with risk practices. To obtain safer blood components supposes, as the application of techniques of NAT for the early detection of viral infections author points out. And the third point is achieved through campaigns to train clinical staff to reduce the inappropriate use of the blood components, to stimulate the predeposit autologous transfusion and to harness alternatives to the transfusion. Therefore we must stress these three points to diminish the transmission of infections by blood transfusion.

Comment of the reviewer Prof. Marta Sofía López Rodríguez MD, PhD. Assistant Professor in Anesthesiology of Higher Institute of Medical Science. Cira García Reyes Clinic. Havana City. Cuba

Transfusion transmission of HIV, the virus that causes AIDS, has been almost completely eradicated; since blood banks began interviewing donors about at risk behaviours and a blood test became available in early 1985. The HIV/ AIDS pandemic have focused particular attention on the importance of preventing transfusion-transmitted infections. Between 5% and 10% of HIV infections worldwide are transmitted through the transfusion of contaminated blood and blood products In fact, the chances that someone who has received a transfusion with HIV blood will infected are estimated to be over 90 percent, but the risk can be reduced by minimizing unnecessary transfusions through the effective clinical use of blood and blood product and the appropriate use simple alternatives to transfusion which are safe. Transfusion medicine specialists are continually researching new technologies to further reduce the transmission of HIV.

Curiel et al. shows the rise of a molecular genetics technique, the polymerase chain reaction (PCR), technology essentially permits the detection of a single viral genome during the early phase of HIV infection, prior to positivity in a test for anti-HIV; PCR assays can define the actual presence of the virus in appropriate samples. There is still considerable concern about the potential for transmission of HIV from seronegative blood donors in the window period. Finally, they must consider the possibility to incur in professional responsibilities if the doctors in its professional exercise do not report the risk of transfusion-associated HIV infection.

Received January 25, 2005.
Published April 8, 2005



ISSN: 1697-090X

[Inicio Home](#)

[Indice del volumen](#)
[Volume index](#)

[Comité Editorial](#)
[Editorial Board](#)

[Comité Científico](#)
[Scientific Committee](#)

[Normas para los](#)
[autores](#) [Instruction to](#)
[Authors](#)

[Derechos de autor](#)
[Copyright](#)

[Contacto/Contact:](#)

LINFOMA T DE TIPO ANGIOINMUNOBLASTICO: Estudio clínico-patológico del Grupo de Estudio de Linfomas de Jujuy (GELJ)

Oscar Marín¹, Viviana Gloria Hope², Gabriela Lamas Hernández³, Rebeca Mérida³, Eugenia Fandiño⁴, Ana Paula Gaite⁴, Liliana Quispe⁴, Graciela Berlingieri⁵, Ana Carolina Ituarte⁵, Ana Laura Reynaud⁶.

¹Servicio de Anatomía Patológica, ⁴Residencia de Clínica Médica y ⁵ Servicio de Oncología, Hospital "Pablo Soria".

²Clínica Médica, Sanatorio Quintar. ³Laboratorio de Bioquímica CAMING. ⁶ Laboratorio Privado de Patología y Citopatología.
Integrantes del Grupo de Estudio de Linfomas de Jujuy (GELJ). San Salvador de Jujuy. Argentina

[omarin100 @ hotmail.com](mailto:omarin100@hotmail.com)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2005;1:55-63

[Comentario del revisor, Dr. Antonio Felix Conde Martín.](#) Hospital Infanta Cristina. Badajoz. España.

[Comentario del revisor, Dr. Rodrigo Valdés Annunziata.](#) Laboratorio de Patología Histonor. Antofagasta. Chile

[Comentario del revisor, Dr. Hernan Molina Kirsch](#) Laboratorio de Patología. Ciudad de Guatemala. Guatemala.

ABSTRACT

Jujuy have a high incidence of lymphomas and among these a high number of T-cell lymphomas is observed. However the Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma once a best characterized T-cell lymphomas, was not studied in Jujuy in both, incidence and clinicopathologic features. These lymphoma present a characteristic clinical findings and a distinctive histopathological picture with T-cell immunophenotype that permit a clear differentiation from other peripheral T-cell lymphomas.

Angioimmunoblastic Peripheral T-cell lymphoma represent the 9,1% of our cases of lymphomas, registered between 1985 and July 2004, when we consider nodal and extranodal cases, but represent 18% among the nodal lymphomas. All the cases studied presenting the distinctive histopathologic picture, with effacement of the lymph node architecture, absence of germinal centers, polymorphic cytology, marked increase of arborizing vessel PAS-positive and accumulations of Follicular Dendritic Reticular Cells, CD21+. Clinically we observed generalized lymphadenopathy, skin lesions, pulmonary manifestations, systemic symptoms and aggressive behavior.

Keywords: T-cell lymphoma, Angioimmunoblastic T-cell lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, Peripheral T-cell Lymphomas.

RESUMEN:

Jujuy es una zona de alta incidencia de linfomas y entre ellos se registra un elevado número de linfomas de células T. Pese a esto el linfoma T tipo linfadenopatía Angioinmunoblastica, uno de los mejor caracterizados linfomas de células T, no ha sido estudiado, tanto en su incidencia, como en sus caracteres clínico-patológicos. Estos linfomas presentan un cuadro clínico característico y un distintivo cuadro histopatológico e inmunofenotípico, que permiten su diferenciación de otros tipos de linfomas T.

Este linfoma representa el 9,1% de los casos registrados en nuestro hospital entre 1985 y julio de 2004, cuando se consideran casos ganglionares y extraganglionares y el 18% de los casos ganglionares. Presentan el característico cuadro histopatológico con borramiento de la histoarquitectura ganglionar linfática, citología polimorfa, marcado incremento de vénulas postcapilares y mantos de células reticulares dendríticas positivas para CD21. Clínicamente se observó poliadenopatía generalizada, lesiones cutáneas, manifestaciones pulmonares, fenómenos alérgicos, síntomas sistémicos, estadio avanzado de enfermedad y una agresiva evolución clínica

Palabras clave: Linfoma de células T, linfoma T angioimmunoblastico, Linfoma no Hodgkin, Linfoma T periférico.

INTRODUCCION:

La provincia de Jujuy; localizada en el noroeste de Argentina, es una zona de alta incidencia de linfomas y entre ellos a diferencia de lo reportado para países occidentales, un importante número de linfomas T es observado. Pese a ello; el linfoma T tipo linfadenopatía Angioinmunoblastica - uno de los mejor caracterizados linfomas de células T- no ha sido estudiado, tanto en sus caracteres clínico-patológicos, ni en su incidencia en nuestra provincia. Quizás opacado por la presencia de linfomas T considerados infrecuentes en países occidentales como Linfomas T relacionados a HTLV-1 (Human T-cell Lymphoma/Leucemia Virus Type-1), denominados ATLL (Adult T-cell lymphoma/Leukaemia) y linfomas de células T/Natural Killer que han focalizado nuestra atención.^{1, 2}

El linfoma de tipo Linfadenopatía Angioinmunoblastica (AILT) es una afección linfoproliferativa neoplásica maligna, de células linfoides T periféricas, caracterizada por enfermedad sistémica, afectación predominantemente ganglionar con prominente proliferación de vérulas epitelioides y de células foliculares dendríticas³. Ocurre en pacientes de edad media o en adultos añosos, con igual incidencia de sexos y usualmente con linfadenopatía generalizada, hepatosplenomegalia y frecuente rash cutáneo^{3, 4}. En general los pacientes presentan estadio avanzado de enfermedad, con síntomas sistémicos, prurito e hipergammaglobulinemia polyclonal. Otros síntomas descritos son edema, efusión pleural, artritis y ascitis^{3, 4}.

En 1971 en un Workshop en Nagoya, Dorfman describió una entidad distinta, observada en 4 pacientes, publicado luego por Liao y col⁵. Otros autores participando en el mismo Workshop reportaron luego similares lesiones bajo diferentes nombres. Lennert la denominó Linfogranulomatosis X (LgrX)⁶, mientras que Lukes y Tindle la denominaron como Linfadenopatía Inmunoblastica (IBL)⁷ y finalmente Frizzera y col. propusieron el término Linfadenopatía Angioinmunoblastica con disproteínaemia (AILD)⁸. Todos estos autores describieron esta afección como un proceso reactivo atípico de naturaleza autoinmune. Transformación en incuestionables casos de linfoma inmunoblastico, fue reportada en varias publicaciones en un porcentaje de casos de AILD y entonces esta entidad comenzó a considerarse como una afección probablemente preneoplásica⁹.

En 1979, Shimoyana y col. en Tokio describieron una lesión similar, pero la interpretaron esta vez como un linfoma y denominándolo Linfoma T tipo-Linfadenopatía Angioinmunoblastica (IBL-Like T-cell Lymphoma)¹⁰, debido a la similitud con el proceso denominado IBL y desde entonces reconocido como un linfoma, con abundante descripción en la literatura dentro y fuera de Japón, reportando su naturaleza clonal¹¹⁻¹⁷.

Actualmente mas del 90% de casos de AILD han demostrado ser proliferaciones T monoclonales y es ahora uno de los linfomas T mejor caracterizados, integrando los linfomas a predominio ganglionar linfático (node-based lymphomas), junto al linfoma de Grandes Células Anaplásicas (ALCL) y a los linfomas de Lennert y Linfoma de la Zona T, ambos incluidos ahora dentro de los Linfomas T periféricos de tipo no especificado (PTCL-NOS), en la nueva clasificación de la OMS¹⁸ y previamente reconocido como tales en la clasificación de Kiel (1975)¹⁹ y también incluidos como PTCL-NOS en la clasificación de REAL (Revised European American Lymphoma classification)(1994)²⁰.

Se reporta en la literatura la transformación de un porcentaje de Linfoma T tipo AILT, en linfomas agresivos de células B a partir de oligoclonales de células B presentes en estos linfomas y que pueden dar lugar a la formación de monoclonales de células B implicándose al virus de Epstein-Bar en estos casos^{21, 22}.

En nuestro servicio se encontraban 7 casos con diagnóstico de linfoma T tipo AILT identificados luego de un trabajo de reclasificación de toda la patología linfoide de nuestro hospital, tarea que demandó 10 años. Opacados por la presencia de casos de ATLL y de linfomas Natural Killer, no habíamos profundizado los estudios sobre este linfoma. La llegada de 4 nuevos casos consecutivos de linfomas T AILT, motivó la formación de un grupo interdisciplinario para conocer las características clínico-patológicas de estos linfomas en nuestro medio. Si bien 7 de estos casos ya tenían diagnóstico de linfoma AILT, solo habían sido estudiados en su anatomía patológica, desconociéndose la clínica y datos de laboratorio de estos pacientes y su evolución. Por lo tanto se centro la atención de estos casos hacia aspectos anatomico-clínicos. La intención de este trabajo entonces es analizar la incidencia y las características clínico-patológicas de casos de Linfoma T tipo AILT registrados en el hospital cabecera de la provincia de Jujuy. Y primordialmente conocer si la evolución de estos era la de un linfoma agresivo o un proceso hiperinmune. Para ello se creó un grupo multidisciplinario constituido por anatomicopatólogos, bioquímicos, médicos oncólogos y médicos clínicos, quienes se encargaron de revisar el material histológico e inmunohistoquímico, la incidencia, los datos de laboratorio, las características clínicas de este grupo de pacientes y su respuesta a la terapéutica y curso clínico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre julio de 1985 y julio de 2004 se registran en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital "Pablo Soria" de Jujuy, 428 casos de linfomas diagnosticados de acuerdo a la clasificación de la OMS para neoplasias hemolinfoideas (2001) (World Health Classification of Tumours, Pathology and Genetics, Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue, IARC press 2001). La distribución porcentual de estos resultó: 62 (15%) casos de linfomas de Hodgkin (Enfermedad de Hodgkin) y 366 casos de linfomas no-Hodgkin, incluyendo 123 (28%) casos de linfomas T y 243 (56%) casos de linfomas B. Entre los linfomas T se encuentran 11 casos, con diagnóstico de linfomas T de tipo AILT, que son la base de este estudio. Se tomó además del archivo un caso para su comparación, con similares características histológicas en un paciente pediátrico, que procedía como interconsulta, del medio privado con diagnóstico de linfoma, no incluyéndose en nuestra serie como linfoma. Entre los casos de linfoma; uno procedía también como interconsulta del ámbito privado y los restantes pertenecían al hospital Pablo Soria.

Para este linfoma utilizamos la definición de la OMS quien lo define como un linfoma de células T periféricas, caracterizado por enfermedad sistémica, infiltrado polimorfo, involucrando ganglio linfático, con prominente proliferación de vérulas de endotelio alto y células foliculares dendríticas.

Los criterios histológicos utilizados en este trabajo para ser considerados casos de linfomas AILT, tomados de Lennert¹⁹ son los siguientes:

- 1) Borramiento total de la histoarquitectura con infiltración de la cápsula y tejido circundante. Ausencia de centros germinales.
- 2) Citología Polimorfa, de pequeño, mediano y gran diámetro, con un porcentaje de células claras.
- 3) Presencia de células reactivas como plasmocitos, granulocitos eosinófilos, histiocitos y células epitelioides.
- 4) Marcado incremento de vérulas epitelioides, arborescentes con engrosamiento PAS positivo de la membrana basal.
- 5) Nidos o mantos de Células Reticulares Dendríticas (DRC).
- 6) inmunofenotipo de células T. Cuando al menos 5 de estos criterios fueron satisfechos los casos se incluyeron en este trabajo.

El material histológico fue fijado en fijador acetificado (formol 200cc, Ácido Acético 50 cc y Alcohol Absoluto 750cc) según Lennert¹⁹ e incluido en parafina y estudiado en forma rutinaria con: Hematoxilina-Eosina, Giemsa, PAS y Reticulina según Gomori.

Se realizó estudio inmunohistoquímico en los primeros 7 casos durante una investigación de casos de ATLL. Se neutralizó la peroxidasa endógena por incubación de las secciones en H202 al 3% en metanol por 30 minutos. Recuperación antigénica fue realizada por incubación de secciones en 0,01 mol/L buffer citrato a pH 6,0, seguido por 5 minutos en autoclave. Las secciones han sido expuestas a los anticuerpos primarios por 2 horas, utilizando los siguientes: CD3 (Dako®-CD3, A0452), CD4 (NCL-CD4-IF6-novocastra), CD8 (CD8 L8/144B Dako®, Glostrup, Denmark), CD20 (CD20cy L26-Dako®), CD21 (clone 1F8-Dako®) y CD30 (NCL-CD30-clon Ber-H2; Dako®). En algunos casos se estudiaron además las cadenas livianas de inmunoglobulinas Kappa y Lambda (Immunotech®; Marseilles-France). La unión con anticuerpos primarios fue visualizada por Elite ABC Method (Vector laboratory®, Burlingame, CA, USA) y reacción DAB-H202. Luego de contratinación nuclear, se deshidrataron a través de series de etanol graduado y lavados en xileno. Las secciones fueron montadas en medio plástico. Este proceso fue realizado en la Universidad de Kagoshima, Japón realizados sobre un amplio grupo de linfomas T algunos de los cuales tenían diagnóstico previo de AILT y pertenecían a casos de ATLL, habiendo quedado en archivo, ya que los estudios se orientaban hacia otro tipo de linfomas. Los restantes 4 casos fueron enviados la Fundación para la Medicina de la ciudad de Córdoba-Argentina, donde se realizó inmunohistoquímica mediante sistema de tinción automática (Autostainer DAKO), con anticuerpos primarios DAKO, al carecer nuestro servicio de inmunohistoquímica actualmente se terceriza este servicio en Córdoba.

Se revisaron los datos clínicos y de laboratorio contenidos en la historia clínica, orientados a buscar datos relacionados a edema, prurito, fármacoderma, manifestaciones pulmonares, anemia, hipergammaglobulinemia y fenómenos alérgicos. Además de pérdida de peso, anorexia, astenia y fiebre. Así también la evolución clínica de los mismos.

RESULTADOS**a) Hallazgos Clínicos y de Laboratorio:**

El rango de edad de los pacientes fue de 23 a 64 (media de 41), salvo un caso masculino de 23 años de edad el resto de los casos con edad superior a 50 años. Un caso pediátrico con cuadro histológico similar, examinado para su comparación tenía 10 años.

Los pacientes presentaron poliadenopatías en todos los casos, fiebre, pérdida de peso, anorexia, astenia y prurito. Otros hallazgos fueron los siguientes: hepatomegalia, esplenomegalia, alteraciones mediastinales (hilos aumentados de volumen), tos crónica, micosis superficiales, muget oral, y edema de miembros inferiores

Se encontró además presencia de exantemas cutáneos, prurigo y eccemas. también se registra un caso con fármacodermia. Los datos clínicos se resumen en Tabla 1.

Tabla 1. Caracteres Clínicos.

| Caracteres Clínicos | Porcentaje. |
|------------------------------|-------------|
| Poliadenopatía. | 100 % |
| Fiebre | 100 % |
| Astenia | 100 % |
| Tos crónica | 100 % |
| Hepatomegalia | 50 % |
| Pérdida de peso (10-20 kg) | 75 % |
| Prurito | 50 % |
| Esplenomegalia | 50 % |
| Alteraciones mediastinales | 50 % |
| Exantema | 50 % |
| Eccema | 50 % |
| Edema de Miembros inferiores | 40 % |
| Edema de Miembros Superiores | 20 % |
| Micosis superficial | 25 % |
| Maget Oral | 25 % |
| Prurigo | 25 % |

Las adenopatías más frecuentes fueron: inguinales, axilares, cervicales, supra-clavículares y sub-mandibulares. La ubicación topográfica de estas se resume en Tabla 2.

Tabla 2. Ubicación topográfica de adenopatías.

| Ubicación Topográfica de Ganglios | Porcentaje. |
|-----------------------------------|-------------|
| Inguinales | 100 % |
| Axilares | 75 % |
| Sub-mandibulares | 50 % |
| Laterocervicales | 50 % |
| Retroperitoneales | 25 % |

Entre los hallazgos de laboratorio se encuentran anemia e hipogammaglobulinemia severa como factores destacados, estudiándose en algunos casos HIV y HTLV-1 que fueron negativos en todos ellos. LDH se presentó elevada en todos los pacientes estudiados.

Se encontraron alteraciones de laboratorio positiva para Tuberculosis y VDRL positiva en un caso cada uno respectivamente. Los datos de laboratorio se resumen en la tabla 3.

Tabla 3. Datos de laboratorio.

| Alteración | Porcentaje |
|------------------------------|-----------------------|
| Anemia | 75 % |
| Hipogammaglobulinemia severa | 75 % (2/3) |
| HIV negativo | 100 % (3/3) |
| HTLV-1 negativo | 100 % (3/3) |
| LDH elevada | 100 % (NE 3 casos) |
| VDRL positiva | 1 caso |

Mientras que la incidencia de estos linfomas entre nuestros casos de linfomas T es comparada incluyendo casos ganglionares y extraganglionares, en tabla 4.

Tabla 4. Linfomas T, 1985-2004, Hospital Pablo Soria Jujuy

| Linfomas de estirpe celular T, tipos histológicos | Linfomas T Ganglionares y extraganglionares nº de casos (%) | Linfoma T ganglionares nº de casos (%) |
|--|---|---|
| PTCL.NOS | 33 (26 %) | 20 (33 %) |
| T/NK tipo Nasal | 29 (23 %) | 1 (1.6 %) |
| ATLL | 18 (14 %) | 11 (18 %) |
| AILT | 11 (9 %) | 11 (18 %) |
| ALCL | 9 (7,3 %) | 9 (15 %) |
| Linfoblastico | 5 (4 %) | 5 (8,4 %) |
| Micosis Fungoideas | 5 (4 %) | - |
| EATL | 4 (3,2 %) | - |
| ALCL, cutáneo | 2 (1,6 %) | - |
| T-Citotóxico | 2 (1,6 %) | - |
| SCPTCL | 2 (1,6 %) | - |
| T-CLL | 1 (0,8 %) | 1 (1.6 %) |
| Reticulosis polimorfa | 1 (0,8 %) | - |
| T Hepatoesplenico | 1 (0,8 %) | - |
| Leucemia Agresiva de células NK | 1 (0,8 %) | - |
| TOTAL | 123 (100 %) | 59 (100 %) |

Abreviaturas: PTCL.NOS (Peripheral T-cell Lymphoma-no other specified), SCPTCL (Subcutaneous Panniculitis-Like T-cell Lymphoma), EATL (Enteropathy Associated T-cell Lymphoma), ALCL (Anaplasia Large Cell Lymphoma), ATLL (Adult T-cell Lymphoma)

b) Hallazgos Histológicos:

Se observó en todos los casos, el característico cuadro histológico con reemplazo de la histoarquitectura ganglionar linfática por proceso proliferativo, con patrón histológico difuso formado por linfocitos de pequeño y mediano diámetro, con caracteres nucleares poco agresivos, con núcleos levemente irregulares y nucleolos inconspicuos. Y la característica presencia de prominentes vasos sanguíneos arborescentes de endotelio alto, reconocidos como vénulas post-capilares, mejor observados con técnicas que PAS (Fig.1) y cuyas membranas basales son positivas con esta coloración.

En algunas áreas se observan nidos de células claras (fig.2) y es característico el frecuente hallazgo de grupos celulares, de células fusiformes eosinofílicas que en ocasiones se presentan como nidos celulares y menos frecuentemente en algunos casos, presentan caracteres de folículos linfoides de tipo "Burned-out".

Estos grupos celulares han sido identificados como células reticulares dendríticas, mediante inmunomarcación para CD21 (Fig.3), siendo un hallazgo característico y constante en estos linfomas. La mencionadas células reticulares dendríticas (DRC) se expanden en el estroma, por fuera de folículos linfoides, característicamente a partir de un vaso sanguíneo.

En alguno de estos casos se observaron células de mayor diámetro y morfología similar a células de Reed-Sternberg. Un hallazgo frecuente es el de células gigantes de tipo cuerpo extraño (Fig. 4).

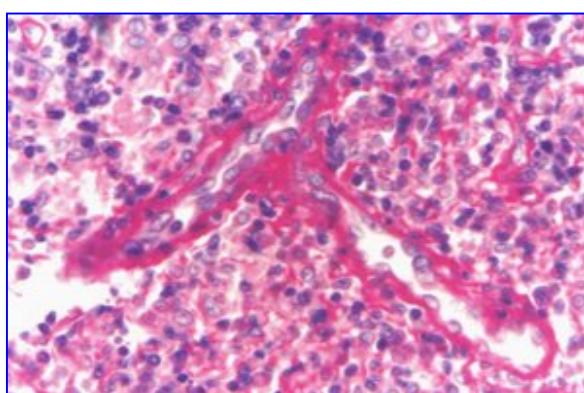


Figura 1. Vénulas epiteloides PAS+

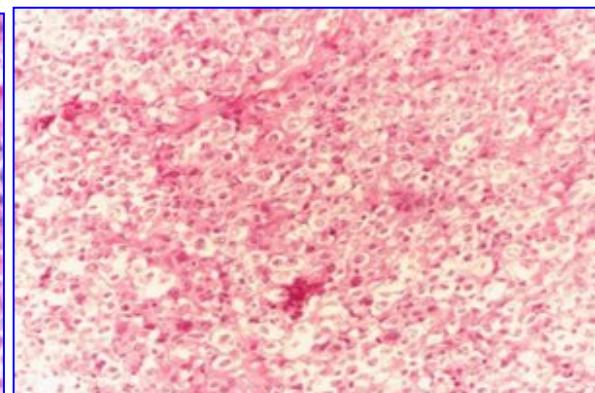


Figura 2. Células claras (PAS).

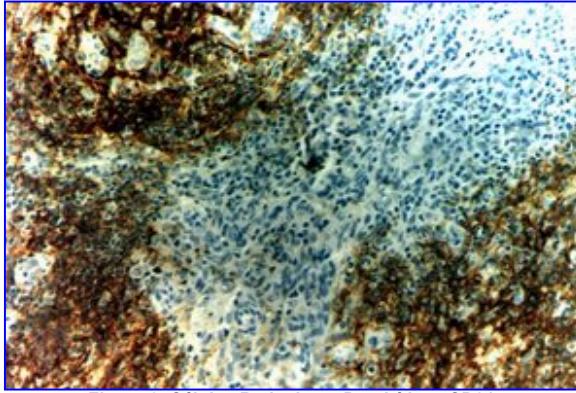


Figura 3. Células Reticulares Dendríticas CD21+

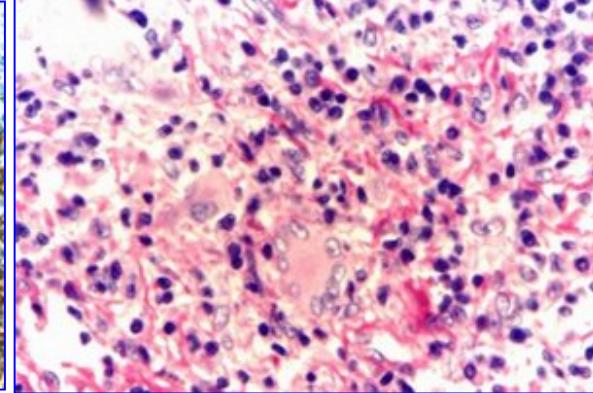


Figura 4. Célula gigante tipo cuerpo extraño.

El estudio inmunohistoquímico demostró que las pequeñas y medianas células son positivas para CD3 (Fig. 5) y CD4, mientras que células de mayor diámetro son reconocidas como CD8 (Fig. 6) positivas, identificables como linfocitos de estirpe celular T, con una mezcla de tipos celulares "helper" y "supresor". En todos los casos se identificaron además grupos celulares positivos para CD20, a manera de nódulos (Fig. 7), coincidiendo en general con áreas de células reticulares dendríticas (DRC) marcadas con CD21 y pertenecientes entonces a células linfoides de linaje B.

Uno de los casos registrados en nuestro archivo y tomado para comparación, corresponde a un paciente pediátrico de diez años de edad, y que presenta sin constituir un linfoma, similares caracteres histológicos a los mencionados previamente con la excepción, de la presencia de folículos linfoides reactivos con centros germinales en actividad, y constituyendo el estadio de hiperplasia folicular reactiva en fase II, con su característico aspecto del cielo estrellado y presencia de corona de manto linfocitario. Su evolución fue buena sin tratamiento.

Solo un caso de linfoma presenta caracteres histológicos diferentes a los descritos; habiéndose obtenido del mismo tres biopsias. La primera de ellas, realizada en 1987 presentaba, además del cuadro histopatológico ya descrito, un extraordinario número de granulocitos eosinófilos, tanto en la biopsia ganglionar como en el estudio de médula ósea. La segunda biopsia efectuada en 1990 presentaba un elevado número de células epitelioideas (Fig.8), habiendo desaparecido los granulocitos eosinófilos. La tercera biopsia también realizada en 1992 presentaba el típico cuadro de un linfoma AILT. El caso fue tratado solamente con corticoides falleciendo poco después de la tercera biopsia. Excepto éste, los restantes casos de linfomas tipo AILT, presentaron el cuadro histológico ya descrito.

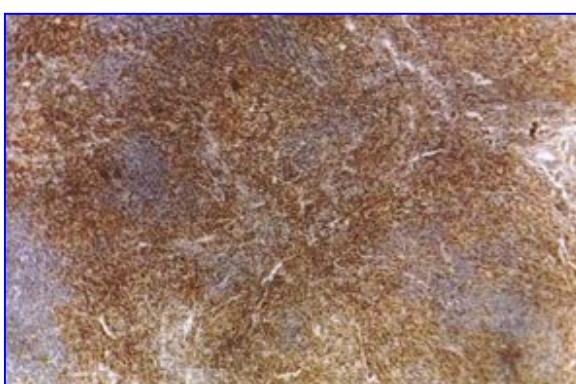


Figura 5. Linfocitos T marcados con CD3.

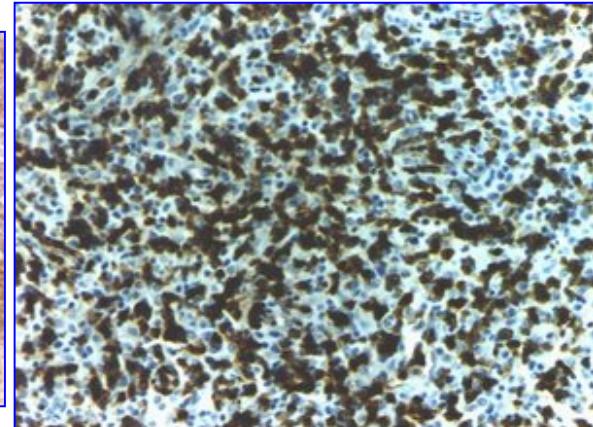


Figura 6. Células T, CD8+ (Supresoras)

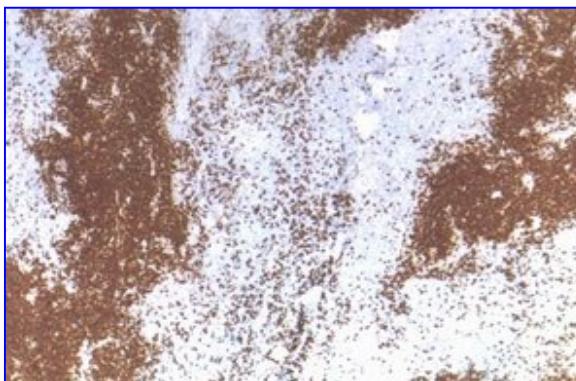


Figura 7. Nódulos de células B, CD20+

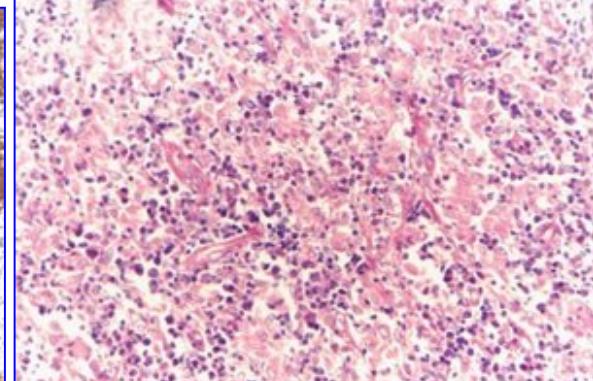


Figura 8. Células epitelioideas.

c) Incidencia:

Entre 123 casos de linfomas de células T al linfoma tipo AILT, le corresponde el 9% de los linfomas T, cuando se incluyen las formas ganglionares y las extraganglionares, sin embargo entre las formas ganglionares puras constituyen el 18%, superados por el linfoma PTCL-NOS e igualando los casos de ATLL y superando al linfoma tipo ALCL. La alta incidencia de linfomas extraganglionares (63%) entre nuestros casos de linfomas T, hace que dentro del espectro de linfomas observados en nuestro estudio, AILT no represente un gran porcentaje, pero es el segundo tipo de linfoma T entre aquellos de ubicación ganglionar, superado solo por PTCL-NOS e igualando a los casos de ATLL. (Tabla 4). Es necesario aclarar que se trata de incidencia hospitalaria, pero al recibir nuestro hospital la casi totalidad de biopsias de la provincia, las cifras de este estudio en alguna manera, pueden dar una idea de la incidencia relativa de los linfomas en la provincia.

d) Distribución por sexos: Si bien se reporta una distribución por sexos hombre: mujer de 1,2:1 en nuestros casos 10 de los pacientes (90%) han sido masculinos y un solo caso femenino, llama atención la gran desproporción entre sexos, siendo una de las más marcadas diferencias entre los diferentes subtipos de linfomas T, en nuestro archivo.

f) Tratamiento:

El tratamiento quimioterápico instituido en 9 casos consistió en esquema CHOP, falleciendo de 8 de estos pacientes entre 3 y 4 meses luego del diagnóstico original y lográndose remisión completa en uno de ellos. Uno de los casos (ya mencionado) fue tratado solamente con corticoides y falleció cinco años después del diagnóstico original mientras uno de los casos falleció a los quince días del diagnóstico sin poder recibir tratamiento de quimioterapia.

DISCUSION

Si bien se considera en la literatura a este tipo de linfoma, como uno de los más frecuentes y mejor caracterizados entre los linfomas de células T, sólo representa en nuestra serie el 9 % de los casos de linfoma de células T, en el período de tiempo estudiado. Siendo superados por linfomas de células T de tipo periférico-NOS (sin otra especificación), por el linfoma de tipo nasal NK/T y Linfomas de tipo ATLL (Adult T-cell Lymphoma /Leucemia) asociados a virus de HTLV-1 (Human T-cell Lymphoma/leukemia Virus, Type-1). Sin embargo superando a otros linfomas representativos de células T como la Micosis Fungoidea y el linfoma Linfoblastico T. Pero cuando se consideran solo los linfomas ganglionares de células T su porcentaje asciende al 18% superado solo por los casos de PTCL-NOS e igualando a los casos de ATLL. El alto número de casos extraganglionares y la distribución porcentual de subtipos es más similar en nuestro caso a las series Asiáticas que occidentales²³, parece indicar esto un patrón genético que condicione su incidencia, condicionando la presencia de estos linfomas en población amerindia autóctona con rasgos antropomorfos de tipo mongoloide¹ siendo además la presencia de casos de ATLL y linfomas de células NK/T responsables de esta frecuencia relativa disminuida.

El linfoma tipo AILT tiene descriptas características clínico-patológicas que nos interesaron en su estudio. Entre ellas la presencia de fenómenos asociados de tipo hiperinmune o autoinmune, como ser presencia de hipergammaglobulinemia, rash cutáneo, exantemas y reacciones autoinmunes o alérgicas a diferentes fármacos entre ellos antibióticos y quimioterápicos, que deseábamos evaluar si eran presentados entre nuestros pacientes. Entre nuestros casos no pudo constatarse la presencia de hipergammaglobulinemia, debido a que en muchos casos esta no fue estudiada, siendo imposible de evaluar en este estudio dado el carácter retrospectivo del mismo, debido al fallecimiento de la mayoría de los pacientes. Sin embargo en los últimos tres casos esta fue estudiada encontrándose en 2/3 pacientes, en forma inversa a lo esperado, una hipogammaglobulinemia severa. En la mayoría de los casos pudo constatarse la presencia de alteraciones cutáneas de tipo exantemas, prurigo, eccemas y en uno de los casos pudo documentarse la existencia de fármacodermia. La alergia a diversos fármacos fue documentada en tempranos artículos^{7,24}, pero luego en la literatura este dato no es encontrado.

Se encontraron la mayoría de los signos y síntomas descritos en estos linfomas, como ser múltiples adenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia, prurito, compromiso pulmonar, edema de miembros inferiores y lesiones cutáneas.

Un elevado porcentaje de pacientes presenta síntomas B. De los pacientes que presentaban compromiso pulmonar, con manifestaciones como tos crónica, expectoración e imágenes radiológicas anormales, sólo uno de ellos fue estudiado mediante biopsia pulmonar presentando infiltrado linfocitario compatible con afección linfomatosa.

Los hallazgos histológicos han sido remarkablemente constantes con presencia de linfocitos de diámetro pequeño a mediano, con morfología ligeramente irregular y frecuente presencia de células con citoplasma claro. En dos de nuestros casos el número de células claras fue muy elevado. Un hallazgo constante fue el de grandes "mantos" o agregados proliferativos de células reticulares dendríticas marcadas positivamente mediante CD21.

En algunos de estos casos las células reticulares dendríticas son encontradas constituyendo folículos de tipo "Burned-out".

Muy constante y característico es el hallazgo de numerosas vérulas de endotelio alto, con marcado carácter arborescente reconocibles como una hiperplasia de vérulas post-capilares de tipo epitelioide, mejor observables con técnica de PAS. Los hallazgos morfológicos hacen de este linfoma uno de los más característicos en su evaluación histológica, permitiendo ser diferenciados de otros tipos de linfomas, ya en base al estudio morfológico. Sin embargo en casos "borderline" su diagnóstico puede ser difícil.

El estudio inmunohistoquímico también ha sido muy constante demostrando las células neoplásicas inmunofenotipo de células T, con una mezcla de linfocitos CD3, CD4 positivos y otros CD8 positivos, de mayor diámetro e identificables estos últimos como linfocitos T de tipo "supresor". Esta expresión resulta muy característica del linfoma AILT ya que los restantes linfomas T/NK son CD4+ CD8- o CD4- CD8+, pudiendo ser doble negativos, pero esta doble positividad es un elemento que los diferencia de otros linfomas T periféricos. En todos los casos se ha observado nódulos de células linfoides de estirpe celular B, caracterizadas por la expresión inmunohistoquímica de CD20 y por coincidir el área topográfica donde ellas se encuentran, con las regiones identificadas mediante CD21 y constituidas por células reticulares dendríticas, constituyendo probablemente folículos linfoides remanentes, que han perdido su estructura histológica normal. Se conoce que las células reticulares dendríticas son las encargadas de constituir el micro-ambiente ganglionar linfático donde viven las células de linaje B y por lo tanto parecen representar folículos linfoides en involución cuyo estadio final es el que se describe frecuentemente en la literatura como folículos "burned-out".

En sólo dos casos de este estudio el patrón histológico presenta variantes a lo descrito. En uno de ellos la estructura histológica es admirablemente similar a la descrita con la excepción de la presencia de folículos linfoides bien constituidos, con centros germinales activos y presencia de corona de manto linfocitario. Se trata de un caso pediátrico de diez años de edad, que procedía de interconsulta, con diagnóstico de linfoma y cuya evolución sin tratamiento fue favorable, pareciendo representar una hiperplasia ganglionar atípica. Este caso fue tomado del archivo para su comparación histológica y resulta sorprendente la similitud con los casos de linfoma. El resto del caso presenta tres estudios de biopsia, con diferentes patrones celulares predominando en el estudio histológico y caracterizados por un extraordinario número de granulocitos eosinófilos en la primera biopsia, que planteaba diagnóstico diferencial con Linfoma de Hodgkin. Un muy elevado número de células epitelioideas en la segunda biopsia con diagnóstico diferencial con Linfoma de Lennert y Linfoma de Hodgkin. En la tercera biopsia recién se pudo observar, el cuadro morfológico característico de un linfoma de tipo AILT. Por lo tanto solo uno de los casos de linfomas presentó variación en su patrón histológico, pudiendo tratarse de estadios tempranos, antes de constituir el característico cuadro histológico.

En todos los casos estudiados a excepción de aquellos mencionados como poseedores de caracteres y histológicos diferentes, la presentación clínica fue con estadio avanzado y mala evolución clínica, que salvo en un caso culminó con la muerte de los pacientes en un período de tiempo de entre quince días y cinco meses a partir del diagnóstico original.

Interesante es el hecho de que estos linfomas hayan sido descritos como afecciones reactivas o fenómenos ganglionares hiperinmunes, cuando la evolución clínica de los pacientes, tanto en nuestros casos como lo que se describe en la literatura, es notoriamente agresiva. Estos linfomas presentan características clínicas e histopatológicas que pueden llevar a la confusión de estos linfomas, con fenómenos reactivos hiperinmunes con la consecuencia de terapéutica inapropiada.

Si bien la interpretación inicial de estos linfomas como un proceso reactivo ha sido largamente desacreditada en la literatura, algunos autores insisten en la posibilidad de la existencia de un número de casos, que pueden pertenecer realmente a procesos reactivos²⁵. Otros autores consideran que estos linfomas, o algunos de estos pueden ser precedidos de la fenómenos pre-neoplásicos, con proliferaciones oligoclonales antes de constituir un verdadero linfoma. La presencia en nuestro archivo de un caso pediátrico con similar cuadro histológico a estos linfomas, con buena evolución clínica a pesar de no haber tenido tratamiento, sugiere que en pacientes pediátricos la posibilidad de fenómenos hiperinmunes puede ser cierta. Es necesario aclarar que este caso no esta en nuestro archivo diagnosticado como linfoma, sino que fue enviado en interconsulta como este, y tomado para comparación histológica, ya que presentaba un cuadro morfológico similar al observado en linfomas. Lo que indica la peligrosidad de realizar un diagnóstico de este tipo en niños o en casos donde se desconoce la edad del paciente.

En adultos lesiones histológicas con características de un linfoma de tipo AILT, con presencia de folículos linfoides reactivos debe ser interpretada con mucha prudencia y a la luz de una completa información clínica. Máxime cuando se han reportado casos de Linfoma T tipo AILT con presencia de folículos linfoides^{25, 26}, mientras que algunos autores reportan que en estudios incipientes un linfoma AILT puede presentar folículos linfoides reactivos.⁴ lo cual complica aún más el espectro diagnóstico. Este caso fue evaluado por diversos anatómopatólogos de nuestra provincia y la biopsia referida para consulta a centros en Buenos Aires, USA y Japón. Sin la información clínica de buena evolución sin tratamiento, salvo por un patólogo que consideró a este proceso una hiperplasia linfoides atípica, los restantes consideraron que se trataba de un caso de Linfoma T tipo AILT, lo cual remarca la importancia de adecuada información clínica.

También la existencia entre nuestra serie, de un caso con numerosas células de carácter reactivo (granulocitos eosinófilos y células epitelioideas), con una evolución clínica más prolongada que en aquellos casos con ausencia de estas células; pese a haber recibido únicamente terapia con corticoides. Parece indicar que algunos casos pueden ser precedidos de fenómenos pre-neoplásicos descriptos antes de disparar un linfoma agresivo.

Llamativo resulta que en este caso la muerte del paciente se haya producido poco tiempo después de aquella biopsia en la cual desaparece la marcada celularidad inflamatoria y se constituye finalmente un cuadro histológico típico de linfoma AILT.

Creemos importante resaltar que a nivel clínico los fenómenos observados no deben llevar a la confusión con un fenómeno reactivo. A nivel histológico la presencia de células de diámetro pequeño con citología poco agresiva, acompañada por células inflamatorias no debe al patólogo confundirlo con un fenómeno hiperinmune. También la presencia de células de mayor diámetro con caracteres morfológicos semejantes a células de Reed-Sternberg no debe confundirse con un linfoma de Hodgkin, especialmente en aquellos casos, donde células inflamatorias acompañan a este linfoma.

Los casos con numerosas células epitelioideas deben ser incluidas en el diagnóstico diferencial de ambos, linfoma de Hodgkin de la variedad a Celularidad Mixta y el linfoma de tipo Linfoepitelial o linfoma de Lennert. Otros linfomas de células T pueden presentar vénulas epitelioideas prominentes, aunque no son tan marcadas como en el linfoma tipo AILT y no presentan el característico cuadro arborescente. Especialmente difícil puede ser el diagnóstico diferencial con linfomas T de tipo ATLL y en nuestro caso algunos de los linfomas ATLL de nuestra hospital, fueron diagnosticados como linfomas T tipo AILT, previamente a estudios para virus de HTLV-1 y fueron reclasificados luego de estos como ATLL, dando lugar a la descripción de los primeros casos de estos linfomas en nuestra provincia. En ninguno de nuestros casos se pudo documentar la transformación de éstos linfomas, en linfomas agresivos de células B como se documenta en la literatura, si bien solo en un caso se ha realizado biopsias repetidas durante la evolución de la enfermedad.

En resumen en nuestra experiencia se trata de un grupo de linfomas con un distintivo cuadro histológico (presencia de vénulas epitelioideas abundantes) y expresión inmuno-histoquímica (combinación de linfocitos T CD4+ y CD8+ y nidos de células reticulares dendríticas-CD21 positivas) y con características clínicas peculiares, estadio avanzado, síntomas sistémicos y evolución agresiva.

REFERENCES

- 1) Marin O, Hasui K, Remondegui C, Sato E, Aye MM, Takenouchi N, Izumo S, Tajima K. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Jujuy, north-west Argentina. Pathol Int 2002;52:348-357.
- 2) Besuschio S, Marin O, Bertoli R, Pianzola H, Diebold J, Adouin J. Découverte d'un foyer de lymphomes leucémies T de l'adulte HTLV-1 positif dans une population indienne du Nord-ouest argentin. Hématologie 2003; n° 4, vol 9 :345-347.
- 3) Jaffe E, Ralfkiaer E. Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma en World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics, Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Edited by Jaffe E, Harris NL, Stein H, Vardiman J. 2001; 225-226.
- 4) Feller AC, Diebold J. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma. en Histopathology of Nodal and Extranodal Non-Hodgkin's Lymphomas. Based on the Who classification. Springer. 2004; 132-144.
- 5) Liao K, Rosai J, Daneshbod K. Malignant histiocytosis with Cutaneous involvement and eosinophilia. Am J Clin Pathol. 57:438-448.
- 6) Lennert K, Radaszkiewicz T. Lymphogranulomatosis-X (LgrX). Dtsch Med Wochenschr 1975;100:1157-1163.
- 7) Lukes R, Tindle BH. Immunoblastic Lymphadenopathy. A hyperimmune entity resembling Hodgkin's disease. N Eng J Med. 1975;292:1-8.
- 8) Frizzera G, Moran EM, Rappaport H. Angio-immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemias. Diagnosis and clinical course. Lancet. 1974;1:1070-1073.
- 9) Nathwani B, Rappaport H, Moran E. Malignant lymphoma arising in Angioimmunoblastic lymphadenopathy. Cancer. 1978;41:578-606.
- 10) Shimoyama M, Minato K, Saito H, y col. Immunoblastic lymphadenopathy (IBL)-like lymphoma. Jpn J Clin Oncol. 1979;9(supp):347-356.
- 11) Weiss L, Strickler J, Dorfman R, y col. Clonal T-cell populations in angioimmunoblastic lymphadenopathy and angioimmunoblastic-like lymphoma. Am J Pathol. 1986;122:392-397.
- 12) O'Connor NT, Crick JA, Waincoat JS y col. Evidence for monoclonal T-lymphocyte proliferation in angioimmunoblastic

lymphadenopathy. *J Clin Pathol* 1986;39:1229-1232.

13) Lipford EH, Smith HR, Pittaluga S, y col. Clonality of angioimmunoblastic lymphadenopathy and implications for its evolution to malignant lymphoma. *J Clin Invest*. 1987;79:637-42.

14) Feller AC, Griesser H, Schilling CV, y col. Clonal gene rearrangement patterns correlate with immunophenotype and clinical parameters in patients with angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Am J Pathol* 1988;133:549-556.

15) Namika R, Suchi T, Ueda R, Ito G, Koike K, Ota K, Takatsuki T. Phenotyping of proliferating in angioimmunoblastic lymphadenopathy and related lesion by the double immunoenzymatic staining technique. *Am J Pathol*. 1987; 127:279-287.

16) Aozasa K, Ohsawa M, Fujita M, Kanayama Y, Tominaga N, Yonezawa T, Matsubuchi T, Hirata M, Uda H, Inada E, Nakayama S. Angioimmunoblastic Lymphadenopathy: review of 44 patients with emphasis on prognostic behavior. *Cancer* 1989; 63:1625-1629.

17) Watanabe S, Sato Y, Shimoyama M, Minato K, Shimosato Y. Immunoblastic lymphadenopathy, angioimmunoblastic lymphadenopathy and IBL-like T-cell lymphoma: A spectrum of T-cell neoplasia. *Cancer* 1986;58:2224-2232.

18) E. Ralfkiaer, HK. Müller-Hermelink, E.S. Jaffe. Peripheral T-cell Lymphoma, unspecified. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics, Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman J editores. pp 227-229

19) Lennert K, Feller AC. *Histopathologie der Non-Hodgkin-Lymphome (nach der aktualisierten Kiel-Klassifikation)*. Springer-Verlag. 1990.

20) Chan JK, Banks P, Stein H, Müller-Hermelink HK, Isaacson PG, Harris NL, y col. Knowles D, Mason D, Piris MA, Ralkaier E, Pileri S, Fallini B, Jaffe E, Wranke R, De Wolff-Peeters C, Delsol G, Gatter K, Grogan T. A revised European-American Classification of the Lymphoid Neoplasms proposed by the International Lymphoma Study Group. *Am J Clin Pathol*. 1995;543-560.

21) Anagnostopoulos L, Hummel M, Finn T y col. Heterogeneous Epstein-Bar virus infection patterns in peripheral T-cell Lymphoma of Angioimmunoblastic lymphadenopathy type. *Blood* 1992;80:1804-1812.

22) Abruzzo LV, Schmidt K, Weiss L y col. B-cell lymphoma after angioimmunoblastic lymphadenopathy: a case with oligoclonal gene rearrangement associated with Epstein-Barr virus. *Blood* 1993;82:241-246.

23) Besuschio SC, Marin O, Bertoli R, Pianzola R, Diebold J, Audouin J. Comparación de la frecuencia relativa de las diferentes variedades de linfomas malignos no-Hodgkin en tres provincias argentinas, mostrando una prevalencia de Linfomas malignos T en ocasiones asociados a HTLV-1 en algunas poblaciones. *Pren Med Argent*, 2003;90:350-353.

24) Frizzera G, Moran EM, Rappaport H. Angioimmunoblastic lymphadenopathy. Diagnosis and clinical course. *Am J Med*. 1975;59:803-818.

25) Frizzera G. Angioimmunoblastic Lymphadenopathy en Knowles.D *Neoplastic Hematopathology*. Second edition. 2001. Lippincott-Willimas&Wilkins. Chapter 16. Atypical Lymphoproliferative Disorders. 2001: 569-579.

26) Ree HJ, Kadin M, Kikuchi M, y col. Angioimmunoblastic Lymphoma (AILD-Type) with hyperplastic germinal centers. *Am. J Surg. Pathol.* 1998; 22:643-655.

Dirección para la correspondencia: Dr. Oscar Marín.
Coronel Dávila 1027, piso 1. San Salvador de Jujuy (4600). Argentina.
E-mail: omarin100@hotmail.com.

Comentario del revisor, Felix Conde MD. Hospital Can Misses. Ibiza. España.

El Dr Oscar Marín nos presenta un interesante estudio en el que describe con excelente detalle las características clínico-patológicas del linfoma T angio-inmunoblástico en la provincia de Jujuy, al norte de Argentina. Se trata de una región geográfica con una distribución peculiar en el tipo de patología linfoidal, más similar a la observada en Asia que a la observada en occidente quizás debido, sugiere el autor, a similitudes genéticas entre la población indígena de esta zona de América con la población asiática.

Comentario del revisor, Rodrigo Valdés Annunciata MD. Antofagasta. Chile

El estudio efectuado por el Dr. Oscar Marín y cols. contiene una interesante selección de casos de una entidad que ha generado continua controversia en Hematopatología. Algunos autores, como se menciona en el artículo, han considerado la entidad como un proceso preneoplásico o reactivo de potencial neoplásico. Esta serie apoya el punto de vista mayoritario de considerar la entidad como un proceso neoplásico y no reactivo, verificándose en todos estos casos un curso clínico claramente desfavorable. La caracterización de los casos se ajusta a los criterios diagnósticos aceptados, según el estado de conocimiento actual de la enfermedad. Se ha planteado que los AILT linfomas difieren fuertemente de otros linfomas de Hodgkin en sus características clínicas y de laboratorio, lo que tendría importancia pronóstica. Resulta siempre necesario enfatizar lo afirmado por los autores, acerca de la importancia para el patólogo de contar con la información clínica para correlacionarla con los hallazgos histopatológicos.

Ref: Siegert W, Neri C, Agthe A, et al. Angioimmunoblastic lymphadenopathy (AILD) type T-cell lymphoma: prognostic impact of clinical observations and laboratory findings at presentation. *Ann Oncol* 1995; 6:659-664.

Comentario del revisor, Dr. Hernan Molina Kirsch Laboratorio de Patología. Ciudad de Guatemala. Guatemala.

Es encomiable la labor de los autores en su intento por tipificar de la manera más exacta este tipo de Linfomas T, que presentan una enorme diversidad morfológica con fenotipo complejo, y es de felicitarlos por su capacidad de obtener seguimientos clínicos adecuados en sus pacientes, situación que, para los que laboramos en los trópicos, representa una tarea titánica, ya que no existe en el clínico la cultura de aportar al patólogo una historia clínica y los hallazgos del examen físico como información pertinente a cada caso.

En mi opinión, sería recomendable investigar en estos Linfomas la presencia del virus de Epstein Barr.

Agradezco la realización de este estudio tan interesante y valioso para el conocimiento de la casuística de los diferentes tipos de Linfomas en América Latina.

Recibido, 11 de marzo de 2005.

Publicado, 11 de abril de 2005

Revista Electrónica de Biomedicina Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

[Inicio Home](#)

[Indice del volumen](#)
[Volume index](#)

[Comité Editorial](#)
[Editorial Board](#)

[Comité Científico](#)
[Scientific Committee](#)

[Normas para los](#)
[autores](#) [Instruction to](#)
[Authors](#)

[Derechos de autor](#)
[Copyright](#)

[Contacto/Contact:](#) 

LOW FRACTIONAL EXCRETION OF UREA IN HYPOTHYROIDISM INDUCED HYponatremia

Musso CG, Macías Núñez JF*, Imperiali N, Algranati L.

Servicio de Nefrología - Hospital Italiano de Buenos Aires (Argentina) y
* Servicio de Nefrología - Hospital Universitario de Salamanca (España)

carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2005;1:64-67

[Comment of the reviewer, Prof. Hélio Teixeira](#). Titular e libre docente. Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia (MG), Brazil

[Comment of the reviewer Prof. Jeyaraj Balasubramaniam](#). Resident Director. Kidney Care Centre. Tirunelveli. Tamilnadu, India.

RESUMEN:

El hipotiroidismo puede causar alteraciones del metabolismo del agua, los electrolitos, la hemodinamia e histología renales, siendo la hiponatremia y la reducción del filtrado glomerular sus consecuencias más significativas, pero poco prevalentes. Todos estos cambios son corregibles con el suministro de hormona tiroidea exógena.

La excreción fraccional de urea (FEU) es un índice útil en la evaluación de la hiponatremia, pero no se ha descripto aun el valor que este índice alcanza en la hiponatremia inducida por hipotiroidismo. En el presente reporte mostramos que la FEU y excreción fraccional de sodio (EFNa) fueron baja (FEU: 29%) y alta (EFNa: 2.2%) respectivamente en un paciente que padecía hipotiroidismo severo. El tratamiento con hormona tiroidea normalizó el valor de ambos índices.

ABSTRACT

Hypothyroidism can cause disturbance of renal hemodynamics, kidney histology, water and electrolyte metabolism, being hyponatremia and glomerular filtration reduction their low prevalent but most significant consequences. All these changes are largely corrected by substitution of exogenous thyroid hormone.

Fractional excretion of urea (FEU) is a useful index in the evaluation of hyponatremia. However, it was not still reported in the literature the FEU value in hyponatremia induced by hypothyroidism. Because of that we presented a case report showing that the value of FEU and fractional excretion of sodium (FENa) were low (FEU: 29%) and high (FENa: 2.2 %) respectively in a severe hypothyroid patient. Treatment based on thyroid hormone normalized both indeces.

INTRODUCTION

Hypothyroidism can cause disturbance of renal hemodynamics, kidney histology, water and electrolyte metabolism, being hyponatremia and glomerular filtration reduction their most significant consequences. All these changes are largely corrected by substitution of exogenous thyroid hormone¹.

One of the main points in the evaluation of hyponatremia is to determine the state of the extracellular volume (ECV). However, this evaluation is not always easy to perform clinically, specially to distinguish a normal ECV from a modestly contracted one².

Fractional excretion of urea (FEU) is a useful index in the evaluation of hyponatremia and it is expected to be high (FEU > 65%) in hyponatremia with normal ECV, and low (FEU < 35%) in renal hypoperfusion states such as hyponatremia with low or high ECV³.

However, it is not reported in the literature how is the FEU in hyponatremia induced by hypothyroidism. Because of that we presented a case report describing the value of FEU in this entity and analyzing its physiopathological bases.

Case Report

A seventy seven- year-old man was referred to our nephrology department to investigate renal failure deterioration: plasma creatinine 2 mg/dl (normal in male: 0.6-1.3 mg/dl) and hyponatremia: plasma sodium 133 mmol/l (normal: 135-145 mmol/l). This patient had a previous history of:

- 1) Gout currently treated with allopurinol 300 mg/day
- 2) Hypertension treated with low sodium diet and atenolol 50 mg/day.
- 3) Aortic biological valvular replacement four years before

During the first encounter the patient presented many signs and symptoms compatibles with hypothyroidism such as increased tiredness, edematous non-elastic and dry skin, hoarse voice, low speech pattern and loss of lateral eyebrows. All these findings were long dating.

Biochemistry results included high plasma thyrotrofin (TSH): 100 IU/ml (normal up to: 4 IU/ml), normal glucose, total cholesterol, triglycerides, albumin, hemoglobin and creatinine kinase. Antithyroglobulin antibodies were negative. Urinalysis showed no proteinuria or hematuria, and urine sediment contained no cast. Thyroid ultrasound showed no goiter.

After hypothyroidism was confirmed, hormonal replacement was started. Initially, a low thyroxin hormone dose was prescribed (0.25 mcg/day), being this dose progressively increased until the patient was on 150 mcg/day six months later. At that moment the patient had normalized most of his previous physical signs and symptoms of hypothyroidism, plasma sodium (137 mmol/l) and TSH levels (4 IU/ml). A significant improvement in his renal failure was documented: new plasma creatinine 1.2 mg/dl.

Since before and after starting the hormonal substitution urea, creatinine, sodium, and potassium were measured in plasma and urine samples, fractional excretion of these substances were calculated. It was observed that before the thyroxin prescription our patient had a low FEU (29%) and a high FENa (2.2%), while after the hormonal substitution there was an increase in the FEU and a reduction in the FENa respect to the initial values (Table 1)

TABLE 1

| | March | April | July | Agost | September |
|--------------|-------|-------|-------|-------|-----------|
| PNa (mmol/l) | 132 | 138 | 138 | 135 | 137 |
| PK (mmol/l) | 4.5 | 4.3 | 4.7 | 4.7 | 4.7 |
| PU (mg/dl) | 74 | 74 | 56 | 51 | 51 |
| PC (mg/dl) | 1.8 | 1.6 | 1.4 | 1.3 | 1.2 |
| PG (mg/dl) | 88 | --- | --- | 87 | --- |
| UNa (mmol/l) | 92 | 94 | 121 | 115 | 149 |
| UU (g/l) | 6.79 | 8.78 | 26.60 | 21.23 | 32.80 |
| UC (mg/dl) | 57 | 73 | 175 | 123 | 131 |
| FENa | 2.2 | 1.5 | 0.7 | 0.9 | 1 |
| FEU | 29 | 26 | 38 | 44 | 59 |
| TSH (IU/ml) | 100 | 26.1 | 4.1 | | |

PNa: plasma sodium, PK: plasma potassium, PU: plasma urea,
 PC: plasma creatinine, PG: plasma glucose, UNa: urine sodium,
 UU: urine urea, UC: urine creatinine FENa: fractional excretion of sodium,
 FEU: fractional excretion of urea, TSH: Thyrotrofin hormone,

DISCUSSION

At least one of the following components is needed to develop hyponatremia: a positive balance of free water or a negative balance of sodium ⁴.

Hypothyroidism induced hyponatremia is classically described as a disturbance secondary to a mechanism alike to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)⁵. Some authors consider that the bases of hypothyroidism induced hyponatremia have not been yet understood⁶, in fact there are several facts that do not support this hyponatremia as secondary to a SIADH-like mechanism. Let's have a look at them:

1) The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion characteristically has an increased urea excretion. Even more, it was proposed that urea could be secreted in this syndrome since many patients suffering from SIADH have FEU above 100%. Conversely, a reduced urea excretion was documented in hypothyroid rats ⁸. Moreover, in our hypothyroid patient the FEU before starting hormonal replacement was low (FEU: 29%), but it became normal after hormonal substitution was initiated (FEU: 59%) (Table 1). This could be interpreted as a diminution of the hypoperfusion state after thyroid hormone restitution due to a decrease in the intrarenal vasoconstriction and an increase in sodium reabsorption capability.

2) Patients suffering from SIADH are expected to have high plasma vasopressin level². However, not all the trials showed plasma vasopressin elevated in patients suffering from hypothyroidism induced hyponatremia ⁹.

3) The efficiency of vasopressin is reduced in hypothyroid patients due to a diminished concentration of medullary solutes, leading to urinary concentration deficit and polyuria¹⁰.

This phenomenon was attributed to a dysfunction in sodium reabsorption in the ascending loop of Henle⁸. Even more, studies performed in hypothyroid animal models have demonstrated low levels of aquaporin channels and vasopressin receptors V2 in the collecting tubules^{8,11}.

All the above data are against a SIADH-like inducing mechanism of hyponatremia in hypothyroidism. Two other mechanisms appear to be crucial

in the induction of hyponatremia secondary to hypothyroidism: an altered free water clearance and a negative sodium balance. On one hand, low free water clearance can be caused by a reduced solute delivery to the diluting nephron segments^{10,12}. This phenomenon could be secondary to the low cardiac output, reduced glomerular filtration rate and renal vasoconstriction usually present in hypothyroid patients^{8,12,13}. However, the trend to high proximal sodium loss suffered by these patients could diminish the impact of this mechanism. Besides, there is a trial that have demonstrated a dysfunction in the sodium reabsorption in the ascending loop of Henle, situation that affects the production of free water clearance since this is the tubular area where it is generated⁸. Although, other study in rats found no changes in the number of sodium luminal transporters of this nephron segment, this does not mean that their function is preserved¹¹.

On the other hand, there is an increase in sodium loss in hypothyroid patients¹⁴.

It was reported that rats receiving antithyroid drugs together with a sodium-deficient diet were rapidly dying from negative sodium balance. One of the mechanisms resulting in the reabsorptive defect was suggested to be the dependency of tubular sodium reabsorption on the activity of Na-K-ATPase in proximal and collecting tubules which is known to be reduced in hypothyroid rats. Nevertheless, it has been demonstrated that the reduced activity of Na-K-ATPase alone can not account for the transport changes observed in hypothyroidism. The influence of thyroid hormone in the two major sodium transporters of the proximal tubule: type 3 Na/H exchanger and type 2 Na-Phosphate cotransporter has shown that both protein are directly regulated by this hormone^{8,11,14}.

In addition, thyroid hormone has a permissive role on the action of aldosterone. This is another reason that explains the reduced sodium reabsorption capability in hypothyroid states¹¹.

In our patient we observed that when he was suffering from hypothyroidism his FENa was high (FENa: 2.2), even he was on a low sodium diet. After starting hormonal replacement this index showed lower values (FENa: 0.9). This could be interpreted as a recovery of the tubular sodium reabsorption capability after thyroid hormone prescription.

Our patient was also an old man, and it has been described that in aged people there is a tendency to tubular sodium loss¹⁵. However, since his sodium loss resolved after thyroid hormone prescription this phenomenon seemed to be related to the endocrinological disturbance.

Even though, there is an important urinary sodium loss and contracted intravascular space in hypothyroidism, total body sodium content is increased and specially redistributed mostly to the the interstitial space⁹. This is due to the fact that hypothyroid patients have a leak of proteins (albumin) from the intravascular space to the interstitial one, and at the same time they have a low removal of proteins from the interstitial space by the linfatic system. Consequently, there is an increase in the oncotic pressure in the interstitial compartment that attracts water and sodium locally resulting in the characteristic non-pitting edema called mixedema¹⁶.

As a consequence, all the above mentioned physiological modifications lead to an increase urinary sodium loss, reduced intravascular volume and expanded interstitial space explaining the combined pattern of high fractional excretion of sodium and low fractional excretion of urea of the hypothyroid hyponatremia.

CONCLUSION:

Fractional excretion of urea has low values in hypothyroidism induced hyponatremia. An altered free water clearance and sodium loss could be the main generating hyponatremia mechanism in hypothyroid patients.

REFERENCES

- 1.- Makino Y, Fujii T, Kuroda S, Inenaga T, Kawano Y, Takishita S. Exacerbation of renal failure due to hypothyroidism in a patient with isquemia nephropathy. *Nephron* 2000; 84: 267-269.
- 2.- Kokko JP. Disorders of fluid volume, electrolyte, and acid-base balance. In Bennet C, Plum F (Eds). *Cecil Textbook of Medicine*. Philadelphia. W.B. Saunders Company.1996: 534-537
- 3.- Bazerque F. 'Hypoosmolar and hyperosmolar syndroms'. In Pacin J, Dubin A, Gallesio A, Laffaire E, Maskin B, San Roman E (Eds). 'Intensive Care'. Buenos Aires. Panamericana. 1995: 369-384.
- 4.- Halperin ML, Goldstein MB. Hyponatremia. In Halperin ML, Goldstein MB (Eds). *Fluid, electrolyte, and acid-base physioloy*. Philadelphia. W.B. Saunders Company. 1999: 283-328.
- 5.- Dillmann W. The thyroid. In Bennet C, Plum F (Eds). *Cecil Textbook of Medicine*. Philadelphia. W.B. Saunders Company.1996:1237-1239
- 6.- Rose BD, Post TW. Hyposmolar syndromes. In Rose BD, Post TW (Eds). *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. Madrid. Marbán. 2002: 710
- 7.- Bankir L. Urea and the kidney. In Brenner BM (Ed). *The kidney*. Philadelphia. W.B. Saunders company.1996: 571-606
- 8.- Cadnapaphornchai MA, Kim YW, Gurevich AK, Summer SN, Falk S, Thurman JM, Schrier R. Urinary concentrating defect in hypothyroid rats: role of sodium, potassium, 2-chloride co-transporter, and aquaporins. *J Am Soc Nephrol* 14: 566-574, 2003
- 9.- Wooddrow G, Brownjohn AM, Turney H. Acute-on-chronic renal failure and hyponatremia associated with severe hyponatremia. *Nephrol Dial Transplant* 8: 557-559, 1993
- 10.- Rossi N, Schrier R. Hyponatremia. In Maxwell MH, Kleeman CR, Narins RG. (Eds). *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*. Buenos Aires. Panamericana. 1991: 417
- 11.- Schmitt R, Klussmann E, Kahl T, Ellison D, Bachmann S. Renal expression of sodium transporters and aquaporin-2 in hypothyroid rats. *Am J Physiol* 284: F1097-1104. 2003
- 12.- Nakahama H, Sakaguchi K, Horita Y, Sasaki O, Nakamura S, Inenaga T, Takishita S. Treatment of severe hypothyroidism reduced serum creatinine levels in two chronic renal failure patients *Nephron* 2001; 88: 264-267

- 13.- Kreisman S, Hennessy JV. Consistent reversible elevations of serum creatinine levels in severe hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1999; 159: 79-82
- 14.- Shah M, Quigley R, Baum M. Maturation of proximal straight tubule NaCl transport: role of thyroid hormone. *Am J Physiol Renal Physiol* 278: F596-F602, 2000
- 15.- Musso C. Geriatric nephrology and the "nephrogeriatric giants". *International Urology and nephrology* 34:255-256, 2002
- 16.- Rose BD, Post TW. Edematous states. In Rose BD, Post TW (Eds). *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. Madrid. Marbán. 2002: 484
-

Comment of the reviewer Prof. Hélio Teixeira.

Titular y libre docente del Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia (MG), Brazil

The fractional excretion of urea (FEU) is an important marker of renal perfusion in persons with normal renal function and it is an useful index to differentiate pre-renal and parenchymal acute renal failure. The authors present the clinical course of a 77 year-old. hypertensive male, with associated gout, hypothyroidism, diminished renal function and hyponatremia.

The initial fractional excretion of urea (FEU) was low (29%) and fractional excretion of sodium (FENa) was high (2.2%). In one paper, FEU was below 50% in the majority (82%) of salt depleted patients with normal thyroid function, and, curiously, so it was in 48% of patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormon secretion (SIADH). But, in all salt depleted patients and almost half of SIADH patients FENA was below 0.5% (*Int Urol Nephrol*. 2001;32:475-93). The authors suggest that, in this patient, hypothyroidism per se – and not SIADH - is responsible for excessive urinary salt lost and hyponatremia. After terapeutic thyroid hormon replacement there was a significant decrease of serum creatinine, normalization of sodium in blood and correction of FEU and FENa. They conclude that hyponatremia in patients with hypothyroidism is due to enhanced free water clearance and augmented tubular loss of sodium. It is an elegant theory, but I believe, we have to consider that many age related changes in renal function are present in this case, besides hypothyroidism. So, further evaluation of a greater number of similar patients will be necessary to better clarify the intrinsic mechanisms of tubular salt losing that such patients may present.

Comment of the reviewer Prof. Jeyaraj Balasubramaniam.

Resident Director. Kidney Care Centre. Tirunelveli. Tamilnadu, India.

Dr. Musso has made an earnest attempt to elucidate the cause of hyponatremia in Hypothyroidism. In the reported case he has convincingly argued that it is not SIADH like situation which causes hyponatremia, as generally believed, using the renal indices like FENa and FEUrea. It would have been apt if only he had chosen a case of hypothyroidism without renal failure or any dietary Na restriction. Presence of these two extraneous factors (outside hypothyroidism) may prevent us from generalising the conclusions drawn to all cases of hypothyroidism.

Received January 18, 2005.
Published February 9, 2005



ISSN: 1697-090X

[Inicio Home](#)

[Indice del volumen](#)
[Volume index](#)

[Comité Editorial](#)
[Editorial Board](#)

[Comité Científico](#)
[Scientific Committee](#)

[Normas para los autores](#)
[Instruction to Authors](#)

[Derechos de autor](#)
[Copyright](#)

[Contacto/Contact:](#)

EXCRECION FRACCIONAL DE UREA BAJA EN HIPONATREMIA INDUCIDA POR HIPOTIROIDISMO

Musso CG, Macías Núñez JF*, Imperiali N, Algranati L.

Servicio de Nefrología - Hospital Italiano de Buenos Aires (Argentina) y
* Servicio de Nefrología - Hospital Universitario de Salamanca (España)

carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2005;1:68-71

[Comentario del revisor, Prof. Hélio Teixeira](#). Titular y libre docente del Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia (MG), Brazil

[Comentario del revisor Prof. Jeyaraj Balasubramaniam](#). Resident Director. Kidney Care Centre. Tirunelveli. Tamilnadu, India.

ABSTRACT

Hypothyroidism can cause disturbance of renal hemodynamics, kidney histology, water and electrolyte metabolism, being hyponatremia and glomerular filtration reduction their low prevalent but most significant consequences. All these changes are largely corrected by substitution of exogenous thyroid hormone.

Fractional excretion of urea (FEU) is a useful index in the evaluation of hyponatremia. However, it was not still reported in the literature the FEU value in hyponatremia induced by hypothyroidism. Because of that we presented a case report showing that the value of FEU and fractional excretion of sodium (FENa) were low (FEU: 29%) and high (FENa: 2.2 %) respectively in a severe hypothyroid patient. Treatment based on thyroid hormone normalized both indices.

RESUMEN:

El hipotiroidismo puede causar alteraciones del metabolismo del agua, los electrolitos, la hemodinamia e histología renales, siendo la hiponatremia y la reducción del filtrado glomerular sus consecuencias más significativas, pero poco prevalentes. Todos estos cambios son corregibles con el suministro de hormona tiroidea exógena.

La excreción fraccional de urea (EFU) es un índice útil en la evaluación de la hiponatremia, pero no se ha descripto aun el valor que este índice alcanza en la hiponatremia inducida por hipotiroidismo. En el presente reporte mostramos que la EFU y excreción fraccional de sodio (EFNa) fueron baja (EFU: 29%) y alta (EFNa: 2.2%) respectivamente en un paciente que padecía hipotiroidismo severo. El tratamiento con hormona tiroidea normalizó el valor de ambos índices.

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo puede causar alteraciones del metabolismo del agua, los electrolitos, la hemodinamia e histología renales, siendo la hiponatremia y la reducción del filtrado glomerular sus consecuencias más significativas, pero de baja prevalencia. Todos estos cambios son corregibles con el suministro de hormona tiroidea exógena¹.

Uno de los puntos principales en la evaluación de la hiponatremia es determinar el estado del volumen extracelular (VEC). Sin embargo, esta evaluación no siempre es fácil de hacer clínicamente, especialmente cuando se desea distinguir entre un VEC normal y uno ligeramente contraído².

La excreción fraccional de urea (EFU) es un índice útil en la evaluación de la hiponatremia, siendo su valor elevado (EFU > 65%) en la hiponatremia con VEC normal, y bajo (EFU < 35%) en los estados de hipoperfusión renal tales como la hiponatremia con VEC alto o bajo³.

Sin embargo, no se ha reportado aun en la literatura el valor de la EFU en la hiponatremia inducida por hipotiroidismo. Por esta razón reportamos un caso describiendo el valor de la EFU en esta entidad y analizamos sus posibles bases fisiopatológicas.

Caso Clínico

Paciente sexo masculino, 77 años de edad que fue derivado al servicio de nefrología para evaluación de su insuficiencia renal: creatininemia 2 mg/dl (valor normal en hombres: 0.6 - 1.3 mg/dl) e hiponatremia: natremia 133 mmol/l (valor normal 135-145 mmol/l). Este paciente tenía una historia previa de:

- 1) Gota recurrente tratada con allopurinol 300 mg/día
- 2) Hipertensión arterial tratada con dieta hiposódica y atenolol 50 mg/día
- 3) Reemplazo valvular aórtico bilógico hace 4 años.

En la primera entrevista el paciente presentaba muchos signos y síntomas compatibles con hipotiroidismo tales como cansancio, edema de aspecto mixedematoso, piel seca, voz ronca, bradipsiquia y caída de la cola de las cejas. Todos estos hallazgos eran de larga evolución.

Desde el punto de vista bioquímico, presentaba TSH: 100 UI/ml (valor normal hasta 4 UI/ml), glucemia, colesterolemia total, triacilgliceridemia, albuminemia, hemoglobinemía y creatinfosfoquinasa sérica normales. Los anticuerpos antitiroideos eran negativos. El sedimento urinario mostró ausencia de proteinuria, hematuria y cilindros. La ecografía de cuello no mostró bocio. Luego de haberse confirmado el hipotiroidismo se inició el reemplazo hormonal con dosis bajas de hormona tiroidea (25 mcg/día), siendo dicha dosis aumentada progresivamente hasta que el paciente quedó tratado con 150 mcg/día durante seis meses. En aquel momento el paciente había normalizado la mayoría de sus signos y síntomas de hipotiroidismo, su natremia y sus niveles plasmáticos de TSH (4 UI/ml). También se documentó una mejoría significativa en su función renal: la creatininemia posterior al reemplazo hormonal llegó a ser de 1.2 mg/dl.

Dado que la urea, creatinina, sodio y potasio fueron medidos en plasma y orina antes y después del reemplazo hormonal la excreción fraccional de estas sustancias fue calculada. Se observó que antes de la sustitución hormonal el paciente tenía una EFU baja (29%) y una EFNa alta (2.2%) mientras que luego de la sustitución hubo un aumento en la EFU y una reducción en la EFNa respecto de los valores iniciales (Tabla 1).

TABLA 1

| | Marzo | Abril | Julio | Agosto | Septiembre |
|--------------|-------|-------|-------|--------|------------|
| NaP (mmol/l) | 132 | 138 | 138 | 135 | 137 |
| KP (mmol/l) | 4.5 | 4.3 | 4.7 | 4.7 | 4.7 |
| UP (mg/dl) | 74 | 74 | 56 | 51 | 51 |
| CP (mg/dl) | 1.8 | 1.6 | 1.4 | 1.3 | 1.2 |
| GP (mg/dl) | 88 | --- | --- | 87 | --- |
| NaU (mmol/l) | 92 | 94 | 121 | 115 | 149 |
| UU (g/l) | 6.79 | 8.78 | 26.60 | 21.23 | 32.80 |
| CU (mg/dl) | 57 | 73 | 175 | 123 | 131 |
| EFNa (%) | 2.2 | 1.5 | 0.7 | 0.9 | 1 |
| EFU (%) | 29 | 26 | 38 | 44 | 59 |
| TSH (UI/ml) | 100 | 26.1 | 4.1 | | |

NaP: sodio plasmático, KP: potasio plasmático, UP: urea plasmática,
 CP: creatinina plasmática, GP: glucosa plasmática, NaU: sodio urinario,
 UU: urea urinaria, CU: creatinina urinaria, EFNa: excreción fraccional de sodio,
 EFU: excreción fraccional de urea, TSH: Tirotropina

DISCUSIÓN

Al menos uno de los siguientes componentes es necesario para desarrollar hiponatremia: un balance positivo de agua libre o un balance negativo de sodio⁴.

La hiponatremia inducida por hipotiroidismo es clásicamente descripta como secundaria a un mecanismo similar al del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIDHA)⁵. Sin embargo algunos autores consideran que las bases fisiopatológicas de la hiponatremia inducida por hipotiroidismo no han sido aún comprendidas⁶, de hecho hay mucha evidencia en contra de la hipótesis de un mecanismo simil-SIDHA para explicar esta entidad.

Veamos algunos de estos hechos:

- 1) El SIDHA característicamente cursa con EFU elevada. Incluso, se ha propuesto que durante esta entidad existe secreción de urea, lo cual explicaría por qué muchos pacientes con SIDHA presentan una EFU mayor del 100%⁷. Por el contrario, en estudios con ratas hipotiroides se ha documentado una reducción en la excreción de urea⁸. Así por ejemplo el paciente por nosotros reportado tenía una EFU baja (29%) antes del reemplazo hormonal que luego normalizó tras el suministro de hormona tiroidea (EFU: 59%) (Tabla 1). Este cambio en el valor de la EFU podría ser interpretado como una mejoría en la perfusión renal producto de una reducción en la vasoconstricción intra-renal e incremento en la capacidad reabsorbtiva de sodio.
- 2) Pacientes portadores de SIDHA se supone que poseen niveles elevados de vasopresinemia². Sin embargo, no todos los pacientes con hiponatremia inducida por hipotiroidismo poseen vasopresinemia elevada⁹.
- 3) La eficiencia de la vasopresina está reducida en los pacientes hipotiroides debido a su menor tonicidad medular, la cual conduce a una menor concentración urinaria y poliuria¹⁰.

Este fenómeno ha sido atribuido a una disminución en la reabsorción de sodio en la rama ascendente de Henle⁸. Incluso estudios llevados a cabo en modelos de hipotiroidismo en animales han demostrado bajos niveles de canales de acuaporina y receptores V2 para vasopresina en los túbulos colectores^{8,11}.

Toda la evidencia antes presentada va en contra de un mecanismo simil-SIDHA como inductor de hiponatremia secundaria a hipotiroidismo.

Otros dos mecanismos parecieran cruciales en la generación de hiponatremia secundaria a hipotiroidismo: la presencia en estos pacientes de una alteración del clearance de agua libre y de un balance negativo de sodio.

Por un lado, el bajo clearance de agua libre podría ser generado por la reducida oferta de sodio a los sectores dilutores nefronales^{10,12}. Este fenómeno podría ser secundario al bajo gasto cardíaco, la hipofiltración glomerular y la vasoconstricción intra-renal siempre presente en el paciente hipotiroideo^{8,12,13}. Sin embargo, la tendencia a una elevada pérdida tubular proximal de sodio sufrida por estos pacientes podría minimizar el impacto final de este mecanismo. Por otra parte, hay un trabajo de investigación que demostró en hipotiroidismo la existencia de una disminución de la reabsorción de sodio en la rama ascendente de Henle, situación que afecta el clearance de agua libre pues es allí donde éste se genera⁸. Aunque un estudio en ratas no encontró cambios en el número de transportadores luminales de sodio de dicho segmento nefronal, ello no significa que su función esté preservada¹¹.

Por otra parte, hay un aumento de la pérdida renal de sodio en los pacientes hipotiroideos¹⁴.

Se ha reportado que ratas recibiendo drogas antitiroideas conjuntamente con una dieta deficiente en sal murieron rápidamente a raíz del balance hidrosalino negativo. Uno de los mecanismos generadores de la alteración en la capacidad tubular reabsortiva de sodio es la menor actividad de la Na-K-ATPasa en los túbulos proximales y colectores documentada en animales hipotiroideos. Sin embargo, ha sido demostrado que la menor actividad de la bomba Na-K-ATPasa no sería la única causa de la pérdida tubular de sodio en el hipotiroidismo. También es importante la influencia de la hormona tiroidea en el funcionamiento de los 2 mayores transportadores de sodio del túbulos proximal: el intercambiador Na/H tipo 3 y el cotransportador Na-Fosfato tipo 2.^{8,11,14}.

Además, la hormona tiroidea tiene un rol permisivo sobre la acción de la aldosterona. Esta es otra razón que justificaría la reducida capacidad reabsortiva de sodio en los estados hipotiroideos¹¹.

En nuestro paciente observamos que cuando estaba hipotiroideo su EFNa era alta (EFNa: 2.2%), estando incluso bajo una dieta hiposódica. Luego de iniciar el reemplazo hormonal este índice alcanzó valores más bajos (EFNa 0.9%). Esto podría ser interpretado como reflejo de una recuperación de la capacidad reabsortiva de sodio después del suministro de hormona tiroidea.

Nuestro paciente era además un anciano, y si bien ha sido descripto que en la gente anciana hay una tendencia a la pérdida tubular de sodio¹⁵, desde el momento que esta pérdida se resolvió luego de iniciarse el tratamiento con la hormona tiroidea, pareciera entonces que la pérdida de sodio estaba más relacionado con la endocrinopatía.

A pesar de haber en el paciente hipotiroideo una importante pérdida de sodio y un espacio intravascular contraído, el contenido total de sodio está incrementado y redistribuido especialmente en el compartimento intersticial⁹. Esto se debe al hecho de que los pacientes hipotiroideos poseen una fuga de proteínas (albúmina) desde el espacio intravascular al intersticial, y al mismo tiempo poseen una baja remoción de proteínas por parte del sistema linfático desde el intersticio. En consecuencia hay un aumento de la presión oncótica en el compartimento intersticial que atrae localmente al sodio y al agua resultando en el edema no depresible característico del hipotiroidismo y conocido como mixedema¹⁶.

Todas las modificaciones expuestas anteriormente conducen a un aumento del sodio urinario, reducción del volumen intravascular, expansión del compartimento intersticial, lo cual podría explicar la combinación de una elevada EFNa con una baja EFU en la hiponatremia secundaria a hipotiroidismo.

CONCLUSIÓN:

La excreción fraccional de urea parecía ser baja en la hiponatremia inducida por hipotiroidismo.

Un aclaramiento de agua libre reducido y una alta pérdida de sodio podrían ser las bases fisiopatológicas de este tipo de hiponatremia.

REFERENCIAS

- 1.- Makino Y, Fujii T, Kuroda S, Inenaga T, Kawano Y, Takishita S. Exacerbation of renal failure due to hypothyroidism in a patient with ischemia nephropathy. *Nephron* 2000; 84: 267-269.
- 2.- Kokko JP. Disorders of fluid volume, electrolyte, and acid-base balance. In Bennet C, Plum F (Eds). *Cecil Textbook of Medicine*. Philadelphia. W.B. Saunders Company.1996: 534-537
- 3.- Bazerque F. 'Hypoosmolar and hyperosmolar syndromes'. In Pacin J, Dubin A, Gallesio A, Laffaire E, Maskin B, San Roman E (Eds). 'Intensive Care'. Buenos Aires. Panamericana. 1995: 369-384.
- 4.- Halperin ML, Goldstein MB. Hyponatremia. In Halperin ML, Goldstein MB (Eds). *Fluid, electrolyte, and acid-base physiolog*. Philadelphia. W.B. Saunders Company. 1999: 283-328.
- 5.- Dillmann W. The thyroid. In Bennet C, Plum F (Eds). *Cecil Textbook of Medicine*. Philadelphia. W.B. Saunders Company.1996:1237-1239
- 6.- Rose BD, Post TW. Hyposmolar syndromes. In Rose BD, Post TW (Eds). *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. Madrid. Marbán. 2002: 710
- 7.- Bankir L. Urea and the kidney. In Brenner BM (Ed). *The kidney*. Philadelphia. W.B. Saunders company.1996: 571-606
- 8.- Cadnapaphornchai MA, Kim YW, Gurevich AK, Summer SN, Falk S, Thurman JM, Schrier R. Urinary concentrating defect in hypothyroid rats: role of sodium, potassium, 2-chloride co-transporter, and aquaporins. *J Am Soc Nephrol* 14: 566-574, 2003
- 9.- Wooddrow G, Brownjohn AM, Turney H. Acute-on-chronic renal failure and hyponatremia associated with severe hyponatremia. *Nephrol Dial Transplant* 8: 557-559, 1993
- 10.- Rossi N, Schrier R. Hyponatremia. In Maxwell MH, Kleeman CR, Narins RG. (Eds). *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*. Buenos Aires. Panamericana. 1991: 417

- 11.- Schmitt R, Klussmann E, Kahl T, Ellison D, Bachmann S. Renal expression of sodium transporters and aquaporin-2 in hypothyroid rats. Am J Physiol 284: F1097-1104. 2003
- 12.- Nakahama H, Sakaguchi K, Horita Y, Sasaki O, Nakamura S, Inenaga T, Takishita S. Treatment of severe hypothyroidism reduced serum creatinine levels in two chronic renal failure patients Nephron 2001; 88: 264-267
- 13.- Kreisman S, Hennessy JV. Consistent reversible elevations of serum creatinine levels in severe hypothyroidism. Arch Intern Med 1999; 159: 79-82
- 14.- Shah M, Quigley R, Baum M. Maturation of proximal straight tubule NaCl transport: role of thyroid hormone. Am J Physiol Renal Physiol 278: F596-F602, 2000
- 15.- Musso C. Geriatric nephrology and the "nephrogeriatric giants". International Urology and nephrology 34:255-256, 2002
- 16.- Rose BD, Post TW. Edematous states. In Rose BD, Post TW (Eds). Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. Madrid. Marbán. 2002: 484
-

Comentario del revisor Prof. Hélio Teixeira.

Titular y libre docente del Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia (MG), Brazil
Traducción del [original](#)

La fracción de excreción de urea (EFU) es un marcador importante de la perfusión renal en personas con la función renal normal y un índice útil para distinguir la insuficiencia renal aguda pre-renal y parenquimatoso. Los autores presentan el caso clínico de un varón hipertenso de 77 años, con gota, hipotiroidismo, función renal disminuida e hiponatremia.

Inicialmente, la fracción de excreción de urea (EFU) era baja (29%) mientras que la fracción de excreción de sodio (EFNa) era alta (2,2%). En una publicación, la EFU estaba por debajo del 50% en la mayoría (el 82%) de los pacientes deplecionados de sal con la función tiroidea normal y, curiosamente, así estaba en el 48% de pacientes con síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Pero en todos los pacientes deplecionados de sal y casi la mitad de los pacientes de SIADH, la EFNa estaba por debajo del 0,5% (Int Urol Nephrol. 2001;32:475-93). Los autores sugieren que, en este paciente, el hipotiroidismo por sí mismo - y no el SIADH - es responsable de la excesiva pérdida urinaria de sal y de la hiponatremia.

Después del reemplazo terapéutico de la hormona tiroidea hubo una disminución significativa de la creatinina plasmática, con normalización del sodio plasmático, de la EFU y de la EFNa. Los autores concluyen que la hiponatremia en pacientes con hipotiroidismo se debe al aclaramiento de agua libre y al aumento de la pérdida tubular de sodio. Es una teoría elegante, pero creo que tenemos que considerar que muchos cambios en la función renal, relacionados con el envejecimiento, están presentes en este caso, además del hipotiroidismo. Así pues, se requiere la evaluación de un mayor número de pacientes similares para clarificar mejor los mecanismos intrínsecos de la pérdida tubular de sal que pueden presentar tales pacientes.

Comentario del revisor Prof. Jeyaraj Balasubramaniam.

Resident Director. Kidney Care Centre. Tirunelveli. Tamilnadu, India.
Traducción del [original](#)

El Dr. Musso hace un serio intento de aclarar la causa de la hiponatremia en el hipotiroidismo. En el caso que presenta, se argumenta de forma convincente que la causa de la hiponatremia no es una situación semejante al del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, como generalmente se acepta, basándose en índices renales como las fracciones de excreción de sodio y urea. Habría sido conveniente elegir un caso del hipotiroidismo sin fallo renal o restricción dietética de sodio. La presencia de estos dos factores extratiroides dificulta la generalización de las conclusiones a todos los casos de hipotiroidismo.

Recibido, 18 de enero de 2005.
Publicado, 9 de febrero de 2005



SÍNDROME DE APNEAS HIPOPNEAS DURANTE EL SUEÑO Y CORAZÓN

ISSN: 1697-090X

[Inicio Home](#)[Indice del volumen](#)[Volume index](#)[Comité Editorial
Editorial Board](#)[Comité Científico
Scientific Committee](#)[Normas para los
autores Instruction to
Authors](#)[Derechos de autor
Copyright](#)[Contacto/Contact:](#)

J. Terán Santos, ML. Alonso Alvarez, J. Cordero Guevara*, JM. Ayuela Azcárate**
 JM. Monserrat Canal***, MJ. Coma del Corral*.

Unidad Respiratoria del Sueño, Unidad de Investigación* y Servicio de Medicina Intensiva** del Hospital General Yagüe de Burgos. Servicio de Neumología Hospital Clínico de Barcelona***. España
[jteran @ hgy.es](mailto:jteran@hgy.es)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2005;1:72-78

[Comentario del revisor, Esteban Larronde, MD.](#) Cardiología. Ex-Jefe de Residentes del Hospital Interzonal General San Martín de La Plata. Neuquén. R. Argentina

[Comentario del revisor Claudio Rabec MD.](#) Service de Pneumologie et Réanimation Respiratoire. Centre Hospitalier et Universitaire de Dijon. Dijon, France

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares son las enfermedades más comunes en la sociedad industrial y se han realizado grandes esfuerzos, para minimizar el impacto en la morbi mortalidad secundaria a estas enfermedades¹.

Desde el punto de vista epidemiológico, numerosos estudios sugieren la existencia de una relación entre las apneas del sueño no tratadas y el deterioro en la calidad de vida, la aparición de complicaciones cardiovasculares, cerebrovasculares, accidentes de tráfico y un exceso de mortalidad^{2,3}.

El conocimiento médico ligado a la cronobiología ha hecho aparecer el concepto de salud "variable", vinculada a acontecimientos muchos de ellos diferentes durante el día y la noche, siendo el síndrome de apneas hipopneas del sueño (SAHS) el gran artífice, por aportar aspectos fisiopatológicos relevantes sobre un proceso que se produce fundamentalmente por la noche, pero cuyas consecuencias vemos durante el día^{4,5}.

Los objetivos principales de este trabajo son revisar las consecuencias fisiológicas de la apnea del sueño en el sistema cardiovascular y revisar someramente los efectos del tratamiento de esta enfermedad sobre las enfermedades cardiovasculares.

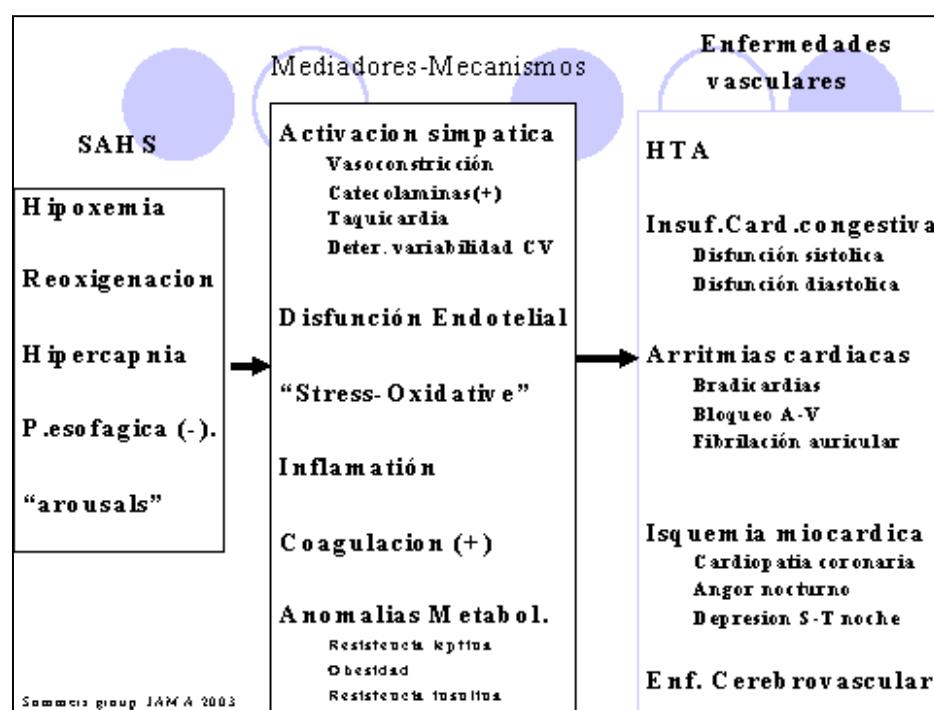


Figura 1.- Mecanismos fisiopatológicos del SAHS y enfermedad vascular

Efectos agudos de los trastornos respiratorios del sueño en el sistema cardiovascular.

En sujetos normales, la presión arterial sistémica disminuye aproximadamente un 15% durante el sueño y las reducciones más importantes se producen en sueño NREM (fase 3,4). Un fenómeno similar se produce en la frecuencia cardíaca, en la actividad del sistema nervioso autónomo y en las resistencias vasculares, condicionando todo ello un estado de "reposo hemodinámico", marcado por una disminución del gasto cardíaco.

La disminución paralela del flujo nervioso simpático y la hipoventilación central respiratoria, está posiblemente ligada a las conexiones de neuronas simpáticas que intervienen en el control respiratorio y cardiovascular situadas en el tronco cerebral.

Por el contrario en sueño REM se produce un incremento en la actividad del sistema nervioso autónomo, en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca, situando su actividad en un nivel similar al de la vigilia y produciéndose por lo tanto una disociación en esta fase de sueño, entre el control respiratorio y el vascular.

En contraste con el efecto fisiológico normal del sueño en el sistema cardiovascular, las apneas producen una serie de [consecuencias hemodinámicas](#), que incluyen hipertensión arterial pulmonar y sistémica, incremento en la poscarga ventricular y disminución del gasto cardíaco, fenómenos todos ellos resultado de la estimulación simpática, del arousal (despertar), de las alteraciones en la presión intratorácica y de la hipoxia e hipercapnia [6](#).

Respuesta neurohormonal

Los eventos apneicos finalizan en aumentos de la actividad nerviosa simpática, vasoconstricción e hipertensión sistémica.

La vasoconstricción sistémica se cree esta mediada por actividad alfa neural simpática, ya que en pacientes con síndrome de Shy Drager, se observan cambios mínimos en la frecuencia cardíaca o en la presión sistémica en relación a las apneas.

Por otro lado varios tipos de arritmias se pueden observar en pacientes con apneas del sueño y así mientras las arritmias supraventriculares son la consecuencia de la alteración en el tono nerviosos simpático, las ventriculares parecen relacionarse con la hipoxia.

Arousal

El arousal es un mecanismo de defensa, que activa los músculos dilatadores de la vía aérea superior y previene la asfixia en pacientes con apneas del sueño. El grado en el que este mecanismo contribuye al aumento de actividad simpática es desconocido, tal y como se ha demostrado en el modelo animal en perros donde la inducción de apneas con y sin arousal tenían un comportamiento irregular, al igual que la presencia de respiración periódica en humanos sin arousal también induce aumentos transitorios en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial sistémica.

Efecto de la presión intratorácica

El efecto del aumento de la presión negativa intratorácica es incrementar la presión transmural en el ventrículo izquierdo y por lo tanto la poscarga. También se produce un aumento en el retorno venoso al ventrículo derecho, llevando a su distensión y una desviación en el septo interventricular, que puede dificultar el llenado del ventrículo izquierdo.

Por otro lado existen evidencias de que la exagerada presión negativa intratorácica, puede impedir la relajación del ventrículo izquierdo contribuyendo también a empeorar su llenado. El efecto total de estos acontecimientos es la reducción del volumen latido y el gasto cardíaco, que además es proporcional a la presión negativa intratorácica existente.

Como consecuencia de todos estos cambios y de los aumentos en las catecolaminas y hormonas circulantes (peptido natriurético auricular, renina angiotensina aldosterona, etc) la presión sistémica se incrementa cíclicamente durante el sueño.

Hipoxia

Los cambios en la tensión arterial de oxígeno son detectados primariamente por los cuerpos carotídeos, los cuales llevan a vasoconstricción del lecho vascular y a incremento en la secreción de catecolaminas.

La vasoconstricción pulmonar se produce en respuesta a la hipoxia alveolar y en pacientes con síndrome de apneas hipopneas del sueño, los episodios recurrentes de hipoxemia durante el sueño producen incrementos repetidos de la presión en la arteria pulmonar. Sin embargo son pocos los pacientes con SAHS que desarrollan hipertensión pulmonar y esta es más frecuente en pacientes que tienen asociado hipoventilación alveolar crónica e hipercapnia [7](#).

Enfermedad cardiovascular y síndrome de apneas hipopneas del sueño

Está bien establecido que la hipertensión arterial conduce a enfermedad cardiovascular, después de años de exposición. Algo similar puede suceder para el síndrome de apneas del sueño. La mejor manera de investigar el impacto potencial del SAHS en el riesgo cardiovascular es utilizando estudios epidemiológicos prospectivos a gran escala y el empleo de modelos animales ya disponibles en la actualidad.

Hipertensión

La hipertensión afecta al 20% de la población adulta y es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca y accidentes cerebrovasculares.

En tan solo un 10% de los casos se encuentra la enfermedad subyacente y es en este contexto en el que toma especial importancia el síndrome de apneas del sueño como causa tratable de hipertensión arterial.

La relación del SAHS y la hipertensión arterial (HTA) ha sido mencionada en la literatura médica desde inicios de los ochenta. Se ha estimado que entre un 40-60% de los pacientes con SAHS son hipertensos y aproximadamente 1/3 de los pacientes con HTA padecen un SAHS. Sin embargo, [esta relación](#) ha sido ampliamente cuestionada debido a que los pacientes que sufren estas enfermedades comparten ciertas características que pueden actuar como factores de confusión (sexo, edad, asociación con obesidad, consumo de alcohol y tabaco, entre otros) [8, 99](#).

En los pacientes con SAHS se producen aumentos cíclicos de la tensión arterial en relación con los eventos respiratorios obstructivos que acontecen durante la noche. En este hecho se hallan implicados los quimiorreceptores centrales y periféricos, barorreceptores y aferentes pulmonares, la hipoxia e hipercapnia, los aumentos en la presión negativa intratorácica y los despertares transitorios, dando lugar a una serie de cambios autonómicos, hemodinámicos y humorales, que se traducen en un efecto presor al finalizar las apneas.

No obstante, el debate radica en si estos aumentos transitorios de la tensión arterial durante la noche pueden llegar a provocar HTA sostenida durante el día. En modelos de experimentación animal se ha demostrado que durante el periodo de sueño, la hipoxia intermitente en ratas, o la oclusión intermitente de la vía aérea superior en perros da lugar a elevaciones mantenidas de la tensión arterial cuando los animales están despiertos y respirando con normalidad. En las ratas, la extirpación de los quimiorreceptores, evita el desarrollo de HTA. De estas experiencias parece obvio deducir que la hipoxia-hipercapnia y los cambios en la presión pleural son algunos de los principales mecanismos fisiopatológicos responsables del aumento del tono simpático vasoconstrictor y de la aparición de HTA diurna.

En los últimos años se ha realizado un esfuerzo considerable para demostrar la asociación entre SAHS e HTA. Este esfuerzo queda reflejado en los resultados obtenidos por los dos mayores estudios epidemiológicos realizados en población general. En ambos la presencia de HTA se asumió cuando la TA > 140/90 o se estaba recibiendo en tratamiento hipotensor. Los sujetos fueron divididos en subgrupos de gravedad en función del IAH. El estudio de Wisconsin¹⁰ es un estudio transversal con un seguimiento de 4 años (n=709), y de 8 años en un subgrupo (n=184). El Sleep Heart Health Study^{11, 12} es un estudio transversal (n=6841). La prevalencia de HTA y la Odds ratio de la asociación entre SAHS e HTA en los diferentes subgrupos de severidad, después de realizar un ajuste por sexo, edad, IMC, circunferencia del cuello y cintura, y consumo de alcohol y tabaco queda reflejado en la tabla 1.

| WISCONSIN SLEEP STUDY | | | SLEEP HEART HEALTH STUDY | | |
|-----------------------|---------------------|----------------------|--------------------------|---------------------|----------------------|
| Punto de corte IAH | Prevalencia HTA (%) | Odds ratio* (95% IC) | Punto de corte IAH | Prevalencia HTA (%) | Odds ratio* (95% IC) |
| 0 | 17 | 1 | < 1.5 | 43 | 1 |
| 0.1 – 4.9 | 28 | 1.39 (1.04-1.84) | 1.5 – 4.9 | 53 | 1.07 (0.91-1.26) |
| 5 – 14.9 | 48 | 1.92 (1.09-3.39) | 5 – 14.9 | 59 | 1.20 (1.01-1.42) |
| ≥ 15 | 60 | 2.66 (1.13-6.25) | 15 – 29.9 | 62 | 1.25 (1.00-1.56) |
| | | | ≥ 30 | 67 | 1.37 (1.03-1.83) |

(*): Odds ratio ajustada por los principales factores de confusión (edad, sexo, obesidad, tabaco y alcohol)

Tabla 1. Asociación entre Síndrome de Apnea-hipopnea durante el Sueño e hipertensión arterial en los grandes estudios poblacionales.

Los autores de ambos estudios concluyen que existe una asociación entre SAHS e HTA independiente de los factores de confusión, que sigue un patrón creciente de dosis / respuesta en función de la severidad del SAHS. En el estudio de Wisconsin, al con un seguimiento de 8 años, se afirma que esta relación es de causalidad. Conclusiones superponibles a las anteriores han sido publicadas por otros autores^{13, 14}, donde además se indica que esta asociación es más relevante en personas jóvenes con normo peso. Por otro lado, también ha sido demostrado que el tratamiento con CPAP frente a placebo, disminuye las cifras de tensión arterial de forma significativa en pacientes sin HTA conocida^{15, 16}, y que este beneficio es mayor en los pacientes con un SAHS más grave, o en aquellos que toman medicación antihipertensiva, independientemente de la cifras basales de presión arterial.

En conclusión, hemos de asumir, fuera de toda duda, que el SAHS es un factor independiente de hipertensión arterial diurna, y ello tendrá implicaciones relevantes en la salud pública.

Cardiopatía isquémica

Diversos estudios, tanto transversales como caso control, han puesto de manifiesto que la presencia de trastornos respiratorios durante el sueño son comunes en pacientes con enfermedad coronaria, en sus diversas manifestaciones, tanto en hombres como en mujeres¹². Estos trabajos muestran que más de un 30% de los pacientes con cardiopatía isquémica tienen un SAHS asociado. Así, Schafer¹⁷ encuentra una alta prevalencia de SAHS en pacientes con enfermedad coronaria angiográficamente demostrada, concluyendo que la existencia de una SAHS moderada (IAH >20) es un factor de riesgo independientemente asociado con infarto miocardio (OR 2.0, IC 1.0-3.8).

Un estudio epidemiológico, observacional, multiétnico, recientemente publicado¹², (Sleep Heart Health Study) evalúa la asociación entre trastornos respiratorios durante el sueño y la existencia de enfermedades cardiovasculares referidas por 6424 personas de más de 40 años de edad a las que se realiza un estudio polisomnográfico, evidenciando una asociación entre trastornos respiratorios del sueño y eventos coronarios (OR 1.27, IC 0.99-1.62), aunque más modesta que la encontrada con insuficiencia cardíaca y los accidentes cerebrovasculares.

Es importante considerar, que la asociación entre trastornos respiratorios durante el sueño y enfermedad coronaria, no implica causalidad. Los pacientes con SAHS presentan frecuentemente múltiples factores de riesgo cardiovascular. De ahí, que en la evaluación de los trastornos respiratorios del sueño como factor de riesgo independiente para las enfermedades cardiovasculares requiera un ajuste cuidadoso para los factores de riesgo cardiovasculares clásicos.

Por otra parte, se ha descrito que los pacientes con enfermedad coronaria y SAHS, pueden presentar isquemia miocárdica durante los episodios apneicos, fundamentalmente en la fase REM. Estas depresiones del segmento ST son más frecuentes en pacientes con SAHS de carácter severo o en pacientes con angina nocturna previa. Los pacientes con infarto de miocardio y SAHS parecen tener un patrón de presentación horaria distinta, con una tendencia a aparecer entre las 6 y 12 de la mañana¹⁸.

En pacientes con cardiopatía isquémica, la presencia de un trastorno respiratorio del sueño parece ser un indicador de mal pronóstico. No existen estudios controlados acerca de la eficacia de la CPAP en este tipo de pacientes, habiéndose descrito aisladamente la reducción significativa de eventos isquémicos nocturnos o depresión del segmento ST en pacientes en tratamiento con CPAP¹⁹.

Insuficiencia cardiaca congestiva.

Las observaciones de los estudios epidemiológicos indican una asociación entre SAHS e insuficiencia cardíaca. Los datos procedentes del Sleep Health Herat¹², indican que la presencia de apneas (IAH > 11) se asocia con una odds para insuficiencia cardíaca de 2,38 independiente de otros factores de riesgo.

En dos grandes series^{20, 21} de pacientes con insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica, el 11% de 81 pacientes y el 37% de 450 pacientes tenían apneas obstrutivas.

Además es reseñable que un tercio de los pacientes con fallo cardíaco crónico presentan función sistólica normal y alteración de la función diastólica, resultado de la reducción en la distensibilidad del ventrículo izquierdo. En este sentido Chan y cols²² encontraron que el 55% de 20 pacientes con esta alteración tenían un IAH>10.

Existe también la posibilidad de que el fracaso cardíaco induzca apneas obstrutivas del sueño, por un lado dada la capacidad de la respiración periódica para inducir colapso de la vía aérea superior y por otro por la retención de líquidos y su acumulo en los tejidos blandos del cuello y la faringe.

El efecto deletéreo de las apneas en la función cardíaca parece ser más intenso en pacientes con enfermedad estructural previa, donde la afectación de la poscarga tiene mayores implicaciones.

Solamente un estudio ha examinado los efectos del tratamiento del SAHS en la función sistólica y Malone y col.²³ demostraron en 8 pacientes con miocardiopatía dilatada de origen desconocido, que el tratamiento con CPAP (presión positiva continua nasal) a un mes mejoraba la fracción de eyecisión de un 37% a un 49%.

Respiración de Cheyne Stokes y fallo cardíaco congestivo.

La respiración de Cheyne Stokes con apneas de sueño centrales es una forma de respiración periódica, común en pacientes con fallo cardíaco crónico y que está presente en un 30-40% de las series comunicadas^{20, 21}.

Existen además evidencias crecientes de un peor pronóstico y progresión de la enfermedad en los pacientes que lo padecen. La respiración de Cheyne Stokes parece el resultado de la inestabilidad del control central de la respiración. Naughtton y cols.²⁴ proponen que la apnea central en pacientes con fallo cardíaco crónico y Cheyne Stokes es disparada y propagada por hiperventilación y la consiguiente reducción en la pCO₂, por debajo del umbral apneico.

Durante la apnea o hipopnea la pCO₂ se incrementa gradualmente, resultando en respiración periódica y hiperventilación, hasta que la pCO₂ de nuevo desciende por debajo del umbral apneico.

La hiperventilación puede ser el resultado de la estimulación de receptores irritantes vagales pulmonares por congestión pulmonar (Figura 2).

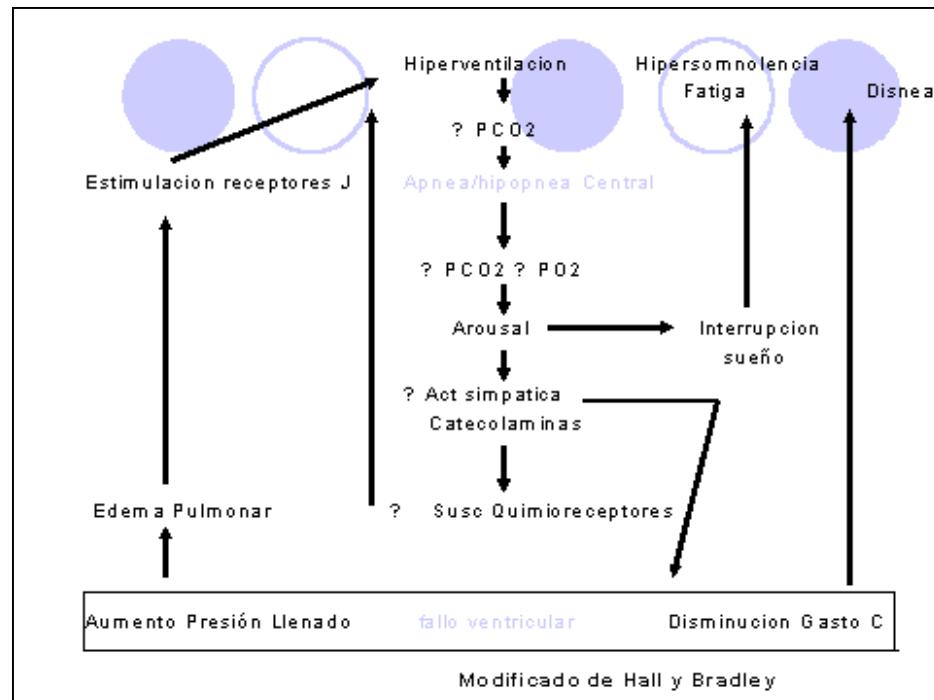


Figura 2.- Fisiopatología de la respiración de Cheyne Stokes en insuficiencia cardíaca

Existe también una implicación fisiopatológica derivada de las [caídas de oxígeno](#), de los arousals del sueño, de la activación simpática y de la elevación de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial^{25, 26}, de tal manera que Javaheri y cols²⁷ encontraron una [alta prevalencia de apneas centrales en pacientes con fracaso cardíaco crónico e hipocapnia](#) y un mayor porcentaje de ectopias ventriculares que en pacientes normocapnios, con la consiguiente implicación clínica en el mayor número de muertes súbitas.

Varias formas de presión positiva continua, incluyendo CPAP y presión binivel, han demostrado reducir la frecuencia de los eventos centrales en pacientes con fracaso cardíaco crónico, aunque con mecanismo de acción no aclarado.

La aplicación por períodos cortos de tiempo de [CPAP en fracaso cardíaco crónico estable](#) ha demostrado reducir la poscarga de ventrículo izdo, aumentar el gasto cardíaco y disminuir la actividad del sistema nervioso autónomo. Su uso en un periodo de uno a tres meses ha demostrado, incrementar la fracción de eyeción, la fuerza muscular inspiratoria y reducir la regurgitación mitral y el péptido natriurético auricular^{28, 29, 30}.

Sin y cols³¹ han comunicado los resultados de un [estudio randomizado y controlado de tratamiento con CPAP](#) en 66 pacientes con fallo cardíaco crónico, 29 con respiración de Cheyne Stokes y 37 sin esta alteración. Sobre un periodo de seguimiento de 5 años los pacientes con respiración de Cheyne Stokes que cumplieron el tratamiento con CPAP, experimentaron una significativa reducción en el porcentaje combinado de mortalidad y trasplante cardíaco. En la actualidad el Canadian Continuous Positive Airway Pressure Trial for Congestive Heart Failure, intenta responder a estas interrogantes³².

El Grupo Español de insuficiencia cardíaca y trastornos del sueño, analiza en el primer estudio publicado controlado y con placebo los efectos de la CPAP sobre la fracción de eyeción, en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva estable (fracción de eyeción ≤ 40%), ópticamente tratados, con disfunción sistólica y apneas del sueño independientemente de su naturaleza central u obstructiva.

El eje fundamental del estudio es la fracción de eyeción y se randomizaron 72 pacientes. El porcentaje de pacientes con respiración de Cheyne Stokes es cercano al 19%, lejos de los datos epidemiológicos americanos que lo sitúan en un 40%. Se objetiva por otro lado una falta de mejoría del grupo tratado con respecto al placebo en la fracción de eyeción y la no existencia de cambios en la calidad de vida, en ninguna de las vertientes exploradas (SF -36).

Los únicos efectos beneficiosos cardiovasculares se obtienen en los pacientes con fracción de eyeción mayor o igual al 30% y futuros estudios determinarán si esto conduce realmente a un aumento de supervivencia en algún subgrupo de pacientes con determinada "reserva contráctil miocárdica"³³.

Conclusiones

El avance en los conocimientos del impacto de los trastornos respiratorios del sueño, requerirá el desarrollo de modelos animales de investigación, que exploren diferentes mecanismos fisiopatológicos y necesitará de la colaboración de epidemiólogos especialistas en respiratorio y patología cardiovascular.

Dado que la mayoría de los pacientes con SAHS pueden estar asintomáticos, es importante resolver si la presencia de apneas de sueño juega un papel independiente como factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, del mismo modo que nadie duda de los efectos en la morbi mortalidad de la hipertensión arterial o la hipercolesterolemia.

BIBLIOGRAFIA

1. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993;88:107-115. [\[PubMed\]](#) [\[Abstract\]](#)
2. Montserrat JM, Ferrer M, Hernandez L, Farré R, Vilagut G, Navajas D et al. [Effectiveness of CPAP treatment in daytime function in Sleep Apnea Syndrome A randomised controlled study with an optimized placebo](#). Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:608-13.
3. Monasterio C, Vidal S, Duran J, Ferrer M, Carmona C, Barbé F et al. [Effectiveness of Continuous Positive Airway Pressure in Mild Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome](#). Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:939-43
4. Terán Santos J, Jimenez Gomez A, Cordero Guevara J. [The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents](#). N Engl J Med 1999;340:847-851.
5. Parra O, Arboix A, Bechich S, García-Eroles, Montserrat JM, López JA, Ballester E, Guerra JM, Sopeña JJ. [Time course of sleep-related breathing disorders in First-Ever Stroke or Transient Ischemic Attack](#). Am J Respir Crit Care Med 2000;161:375-380.
6. Leung RST, Bradley TD. [Sleep apnea and cardiovascular disease](#). Am J Respir Crit Care Med 2001;164:2147-2165
7. Roux F, D'Ambrosio C, Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and cardiovascular disease. Am J Med 2000;108:396-402. [\[PubMed\]](#)
8. Stradling JR, Pepperell JCT, Davies RJO. [Sleep apnoea and hypertension: proof at last?](#). Thorax 2001;56(suppl II):ii45-ii49.
9. Fletcher EC, Lesske J, Qian W, Miller CC 3rd, Unger T. Repetitive episodic hypoxia causes diurnal elevation of blood pressure in rats. *Hypertension* 1992;19:555-561. [\[PubMed\]](#) [\[Abstract\]](#)
10. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. [Prospective Study of the Association between Sleep-Disordered Breathing and Hypertension](#). N Engl J Med 2000;342:1378-84.
11. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study*. JAMA 2000;283:1829-1836 [\[PubMed\]](#)
12. Quan SF, Howard BV, Iber C, Kiley JP, Nieto FJ, O'Connor GT, Rapoport DM, Redline S, Robbins J, Samet JM, Wahl PW. The Sleep Heart Health Study: design, rationale, and methods. *Sleep*. 1997;20:1077-1085. [\[PubMed\]](#)
13. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. [Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study](#). Am J Respir Crit Care Med 2001;163:19-25

14. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Leiby BE, Vela-Bueno A, Kales A. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 2000; 160:2289-2295 [PubMed]
15. Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, Douglas NJ. [Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome](#). *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:344-348.
16. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, Davies RJ. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 2002;359:204-210. [PubMed]
17. Schafer H, Koehler U, Ewig S, Hasper E, Tasci S, Luderitz B. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Marker in Coronary Artery Disease. *Cardiology* 1999, 92:79-84. [PubMed]
18. Mooe T, Franklin KA, Wiklund U, Rabben T, Holmström K. [Sleep-disordered breathing and myocardial ischemia in patients with coronary artery disease](#). *Chest* 2000; 17:1597-1602.
19. Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, Naslund U. Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet* 1995; 345:1085-1087. [PubMed]
20. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, Roselle GA. [Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations](#). *Circulation* 1998;97:2154-2159.
21. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. [Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure](#). *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1101-1106.
22. Chan J, Sanderson J, Chan W, Lai C, Choy D, Ho A, Leung R. [Prevalence of sleep-disordered breathing in diastolic heart failure](#). *Chest* 1997; 111:1488-1493
23. Malone S, Liu PP, Holloway R, Rutherford R, Xie A, Bradley TD. Obstructive sleep apnoea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of continuous positive airway pressure. *Lancet*. 1991;338:1480-1484. [PubMed]
24. Naughton MT, Bradley TD. Sleep apnea in congestive heart failure. *Clin Chest Med* 1998;19:99-113 [PubMed]
25. Lorenzi-Filho G, Rankin F, Bies I, Douglas Bradley T. [Effects of inhaled carbon dioxide and oxygen on cheyne-strokes respiration in patients with heart failure](#). *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1490-1498.
26. Yu J, Zhang JF, Fletcher EC. [Stimulation of breathing by activation of pulmonary peripheral afferents in rabbits](#). *J Appl Physiol*. 1998;85:1485-1492
27. Javaheri S. [A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure](#). *N Engl J Med*. 1999;341:949-954.
28. Takasaki Y, Orr D, Popkin J, Rutherford R, Liu P, Bradley TD. Effect of nasal continuous positive airway pressure on sleep apnea in congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1989;140: 1578-1584. [PubMed]
29. Naughton MT, Benard DC, Rutherford R, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on central sleep apnea and nocturnal pCO₂ in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:1598-1604. [Abstract]
30. Teschler H, Dohring J, Wang YM, Berthon-Jones M. [Adaptive pressure support servo-ventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure](#). *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:614-619.
31. Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. [Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration](#). *Circulation* 2000;102:61-66.
32. Bradley TD, Logan AG, Floras JS. Rationale and design of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure Trial for Congestive Heart Failure patients with Central Sleep Apnea-CANPAP. *Can J Cardiol* 2001; 17:677-684. [PubMed]
33. Egea Santaolalla C. Sleep apnea and heart failure. *European Respiratory Journal* 2004; 24(48); 564(s)

Comentario del revisor, Esteban Larronde, MD. Cardiologo ex-Jefe de Residentes del Hospital Interzonal General San Martin de La Plata. Neuquén. R. Argentina

La apnea obstrutiva del sueño conduce a efectos agudos y crónicos en el sistema cardiovascular, y su tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea ha demostrado disminuir la presión arterial y mejorar la fracción de eyeción en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Si tuviéramos que elegir un ejemplo, de una patología casi desconocida y olvidada, que esta recuperando su verdadera dimensión, sin pensarlo demasiado el ejemplo es el SAOS. Esta excelente revisión sobre "Síndrome de Apnea Hipopnea durante el sueño y corazón", nos posiciona en un marco de reflexión y cambio: ¿será el SAOS un nuevo factor de riesgo para la cardiopatía isquémica?

Existen estudios que responden en forma afirmativa esta pregunta¹ y otros que son más "moderados" en tal aseveración². Se demostró una relación directa con la hipertensión arterial, (aunque no muy claro en la población añaosa)^{2,3,4}. También hay relación entre el SAOS y las arritmias, sobre todo las supraventriculares, bradicardias, bloqueos y con la enfermedad cerebrovascular. En esta época de cambio, los estudios que están actualmente en desarrollo, responderán nuestras preguntas.

En el mundo son pocos los grupos dedicados a estudiar patologías del sueño, pero no son pocos los pacientes que las presentan. Esta revisión resulta muy valiosa, para ir comprendiendo la fisiopatología y la relación que tiene el SAOS con la enfermedad cardiaca, permitiendo al medico no especialista en patología del sueño, tenerla presenta, detectarla y referirla en el momento indicado.

Referencias

- 1.- Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:159-165.
 - 2.- Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000;283:1829-1836
 - 3.- Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Leiby BE, Vela-Bueno A et al. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med.* 2000;160:2289-95.
 - 4.- Hamilton GS, Solin P, Naughton MT. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Intern Med J.* 2004;34:420-426.
-

Comentario del revisor Claudio Rabec MD. Service de Pneumologie et Réanimation Respiratoire. Centre Hospitalier et Universitaire de Dijon. Dijon, France
Terán y col. publican una interesante revisión acerca de la relación entre síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) y sistema cardiovascular. La relación entre el SAHS y la enfermedad cardiovascular (ECV), parece reconocer un carácter de "ida y vuelta".

En lo que concierne al SAHS, algunas de sus consecuencias fisiopatológicas pueden explicar su influencia en la génesis de ECV:

- 1.- La modificación del régimen de presiones intratoracico que acompaña a los episodios apneicos repetidos, y que, al disminuir la precarga y aumentar la postcarga, conduce a reducciones episódicas del volumen minuto cardíaco¹
- 2.- El aumento de la actividad simpática como consecuencia de dichos eventos²
- 3.- Los pacientes con SAHS presentan un aumento en la carga de mediadores inflamatorios como también del "stress oxidativo" ambos factores incriminados en la aterogénesis y la disfunción endotelial³

En dicho contexto existen evidencias que el SAHS representa un factor de riesgo independiente de hipertensión arterial, como así de también de insuficiencia cardiaca y de enfermedad coronaria y en este contexto, el tratamiento con CPAP podría tener un efecto análogo al de los beta bloqueantes en estos pacientes⁴.

Concerniente al rol de las ECV en la génesis de SAHS, éste no es menos importante. Por caso, la insuficiencia cardíaca aumenta significativamente la prevalencia de SAHS, en especial de un tipo particular de síndrome de apnea del sueño de tipo central: la respiración periódica nocturna de Cheyne Stokes (RCS). Así, grandes series demostraron que la prevalencia global de SAHS en la insuficiencia cardíaca alcanza un 40% (de los cuales un 70% corresponde a RCS)⁵. Se sabe también que la presencia de RCS en el marco de la insuficiencia cardíaca se asocia con un incremento de la mortalidad, aunque es difícil discernir si la RCS en dicho contexto es sólo un marcador de fallo cardíaco grave o si su presencia constituye un factor de riesgo independiente que ensombrece el pronóstico de esta condición.

De manera interesante, es común que en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada coexisten eventos obstrutivos y centrales y en dichos casos existe frecuentemente un pasaje gradual de la forma obstrutiva al inicio de la noche a la forma central en fin de noche. Una hipótesis que podría explicar estas formas "combinadas", es que los cambios hemodinámicos secundarios a los eventos obstrutivos podrían agravar la disfunción ventricular izquierda a lo largo de la noche, generando así un incremento de la presión de fin de diástole, lo que podría favorecer la aparición, tardíamente, de la RCS⁶.

La alta prevalencia de SAHS en los pacientes con insuficiencia cardíaca, su carácter de marcador de enfermedad grave y la existencia hoy día de tratamientos eficaces, amerita la búsqueda sistemática de síntomas sugestivos de SAHS en esta población y el considerar "liberalmente" la realización de una polisomnografía ante la mínima sospecha de trastornos respiratorios vinculados al sueño.

Referencias

- 1.- Bradley TD, Hall MJ, Ando S, et al. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest* 2001; 119:1827-1835
 - 2.- Morgan BJ, Denahan T, Ebert TJ. Neurocirculatory consequences of negative intrathoracic pressure vs. asphyxia during voluntary apnea. *J Appl Physiol* 1993; 74:2969-2975
 - 3.- Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107:1671-1678
 - 4.- Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:19-25
 - 5.- Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1101-1106
 - 6.- Tkacova R, Niroumand M, Lorenzi-Filho G, et al. Overnight shift from obstructive to central apneas in patients with heart failure: role of pCO₂ and circulatory delay. *Circulation* 2001; 103:238-243
-

Recibido, 12 de Diciembre de 2004
Publicado, 31 de Enero de 2005



ISSN: 1697-090X

[Inicio Home](#)

[Indice del volumen](#)
[Volume index](#)

[Comité Editorial](#)
[Editorial Board](#)

[Comité Científico](#)
[Scientific Committee](#)

[Normas para los autores](#)
[Instruction to Authors](#)

[Derechos de autor](#)
[Copyright](#)

[Contacto/Contact:](#)

ACUTE RENAL FAILURE IN THE ELDERLY: PEARLS FOR ITS ASSESSMENT AND TREATMENT.

Carlos G. Musso

Nephrology Department. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2005;1:79-82

[Comment of the reviewer, Jesús Garrido MD.](#) Unidade de Nefrologia e Diálise, Hospital São Teotónio, Viseu, Portugal.

[Comment of the reviewer, Ramón Díaz-Aldersi, MD.](#) Medicina Intensiva. Hospital Puerto Real. Cádiz. España

[Comment of the reviewer Prof. Marta Sofía López Rodríguez.](#) Assistant Professor in Anesthesiology of Higher Institute of Medical Science. Cira García Reyes Clinic. Havana City. Cuba

ABSTRACT

Acute renal failure (ARF) is a frequent disorder in the elderly, and this phenomenon is due to the senescence process, reduced metabolism of drugs, increased exposure to polypharmacy and systemic diseases of the aged group. The following are the main characteristics of the ARF in the elderly: multifactorial, atypical presentation, tubular fragility, intermediate syndrome pattern, low reliable physical examination and urinary indices. Prophylaxis and rehydration are the best treatments for ARF in the old population. Renal biopsy and dialysis have the same role in young and old people.

RESUMEN:

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EN EL ANCIANO. CONSIDERACIONES ACERCA DE SU VALORACIÓN Y TRATAMIENTO.

La insuficiencia renal aguda (IRA) es un trastorno frecuente en los ancianos a raíz de la senescencia renal, la menor metabolización de los fármacos y la mayor exposición a la polifarmacia y enfermedades sistémicas que ellos padecen. Las siguientes son las principales características de la IRA en el anciano: carácter multifactorial, presentación clínica atípica, fragilidad tubular, patrón de síndrome intermedio y poca fiabilidad del examen físico y de los índices urinarios en la interpretación de su etiología. Las medidas de profilaxis y rehidratación siguen siendo los mejores tratamientos de la IRA en el gerente. La biopsia renal y la diálisis tienen el mismo rol tanto en el grupo senil como en el joven.

INTRODUCTION

Acute renal failure is a frequent disorder in the old population and the increased incidence of this renal syndrome in this age group is favoured by some factors such as the histological and functional changes of the aged kidney, the reduced capability of this population to metabolize drugs, and their exposure to polypharmacy and to a great number of systemic diseases such as diabetes mellitus, hypertension and cardiac failure¹. Among the main senile renal changes that make old people prone to acute renal failure we find:

- a disturbance in the autoregulatory vascular defence²
- a reduction in the number of glomeruli and glomerular capillaries ²
- their renal tubular fragility³
- a salt and water wasting secondary to a reduced tubular reabsorption capability of these substances^{4, 5}

From the current evidence that nephrology and geriatrics have, the following "pearls" for the assessment and treatment of acute renal failure in the elderly can be delineated:

I) Acute renal failure is frequently multifactorial^{1, 6, 7}:

In fact multifactorial physiopathology is expected for acute renal failure in any age group. However, there are some etiologies that should be always ruled out in the aged patient:

1. Real hypovolemia: dehydration, bleeding. This appears as the most frequent cause of acute renal failure in this population.
2. Effective hypovolemia: cardiac failure, sepsis.
3. Hemodynamically mediated pharmacological damage: non-steroidal anti-inflammatory drugs, angiotension converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. These drugs worsen the altered autoregulation mechanism of the elderly.
4. Acute Glomerulonephritis: crescentic disease.
5. Acute Urinary Obstruction: intrarenal: urolithiasis.
6. Drug-induced acute interstitial nephritis eg: nephritis induced by diuretics.

7. Acute tubular necrosis: mediated by ischemia and/or nephrotoxicity (radio-contrast, aminoglycosides)
8. Acute renal vascular obstruction by thrombosis or cholesterol embolization.

II) "Atypical" Presentation of the Disease:

In the elderly, the diseases usually have patterns of presentation different to the ones observed in the young population (paucisymptomatic). Signs and symptoms are frequently less defined in the age population. Moreover, any disease could appear merely as one of the entities known as the geriatrics giants : confusional syndrome, falls, immobility syndrome and acute urinary or fecal incontinence. These presentation patterns are called "atypical" but actually they are "typical" in this population^{8, 9, 10, 11}

III) Unrealiable Physical Examination:

Some physical signs found in the physical examination in an old patient may make physicians to arrive to missinterpretations, for instance: dry mouth and skin, orthostatism and skin fold are all signs normally present in the healthy elderly not meaning necessary dehydration state. Moreover, the finding of edema in immobilized patients does not mean volume overload as well as the lack of thirst does not signify an absence of dehydration¹².

IV) Tubular frailty:

This condition of the senile kidney predisposes aged people to develop acute tubular necrosis easily, even after a mild renal insult. Aging tubular cells may be more vulnerable to ischemic because cellular antioxidant defenses decline with age and oxidant injury may be a critical determinant of ischemic acute renal failure. Beside, it was also documented an increased propensity to vasoconstriction (to angiotensin II, endothelins and PAF) that may enhance susceptibility of old kidney to toxic substances¹³. Moreover the tubular recovery from the installed tubular necrosis is very slow. It may take more than the usual two weeks it takes young patients to recover. Even though this aged patients sometimes need dialysis till they begin their tubular recovery^{1, 3}.

V) Non-reliable urinary indices:

In the elderly, many urinary indices such as urinary sodium, fractional excretion of sodium (FENa), fractional excretion of urea (FEU), urinary osmolality should be read carefully. As renal physiology changes secondary to the ageing process make the expected values of these urinary indexes different from those in the young population. Taking a closer look, the characteristic reduced sodium and urea reabsorption and the reduced urinary concentration capability of this population make the FENa and FEU higher and the urinary osmolality lower respect to the ones reached by young people in renal hypoperfusion states. These altered index patterns can lead to an incorrect interpretation making an acute pre-renal failure look as a parenchymal one¹².

VI) The intermediate syndrome pattern:

Due to the convinced influence of the senile tubular frailty and tubular dysfunction, in old people is frequently observed the so called "[intermediate syndrome](#)", it means a patient suffering from a pre-renal acute renal failure who seems to be suffering from a parenchymal one since this old patient usually has not only high plasma urea and creatinine but also urinary indices compatible with acute tubular necrosis. However, they resolve the renal failure with volume expansion as a pre-renal insufficiency does. However, while the classical pre-renal failure recovers in 24-48 hours of rehydration, and intermediate syndrome does it in around a week¹⁴.

VII) Profilaxis:

To avoid situations that could damage the kidney is the best strategy against the consequences of the acute renal failure in this population. The following principles summarize these concepts:

- Avoid nephrotoxic substances
- Avoid polypharmacy
- Prescribe low doses of drugs
- Adjust drugs to the expected functional reduction of the senile kidney
- Assess the renal function before and after the introduction in the therapeutic scheme of some drugs that could be potentially nephrotoxic³.

VIII) Rehydration: almost always and cautiously:

As in practically any acute renal failure in any age rehydration is crucial as the first therapeutic step. This fact becomes more important in aged people since they are prone to volume contraction (primary hyponatremia and wasting of salt and water). It is crucial to highlight the importance of rehydration as a first therapeutic approach since it is not always easy to distinguish from laboratory tests between pre-renal failure secondary to dehydration and parenchymal renal failure as it has been mentioned above. However, since old people usually have rigid cardiac walls (diastolic cardiac failure) secondary to original miocytes replacement by fibroblastic cells (presclerosis), and they have a reduced glomerular filtration rate secondary to the ageing process, old people should be rehydrated cautiously because they are exposed to pulmonary edema during aggressive volume infusion¹².

IX) Renal Biopsy and Dialysis

Principles and means for etiological diagnosis and acute renal failure treatment are the same in young and aged population. Renal biopsy does not carry a greater risk in the older patient than in the younger and it can be obtained adequate renal tissue in 80-95 %, with a complication rate of 2.2 – 9 %. However, because of complex changes in the aged kidney or intercurrent diseases as arteriosclerosis or global sclerosis, the interpretation of the histological finding may be more difficult. There is no difference in the mortality between young and old patients suffering from acute renal failure^{7, 15}. Regarding the use of dialytical therapies in this population, in general this renal syndrome is treated equally in old people as in the young. Most elderly patients respond well to dialysis, either peritoneal or hemodialysis. Although large prospective studies have not compared the different dialysis strategies with respect to outcome in patients with acute renal failure, increasingly continuous extracorporeal therapies are recommended as an alternative to hemodialysis in the management of critically ill acute renal failure patient in the intensive care units. Even though the slow extended daily dialysis (SLEDD) modality may be particularly indicated in elderly, critically ill acute renal failure patients because these techniques combine the advantages of both continuous therapies and hemodialysis^{2, 16}.

CONCLUSION:

The acute renal failure in old people has its particular characteristics, and this knowledge is crucial for an optimal handling of this renal syndrome.

REFERENCES

- 1.- Lameire N, Nelde A, Hoeben H, Vanholder R. Acute renal failure in the elderly. In Oreopoulos D, Hazzard W, Luke R (Eds). *Nephrology and Geriatrics integrated*. Dordrecht. Kluwer Academic Publishers. 2000: 93-111
- 2.- Hernando Avendaño L, Lopez Novoa J. Glomerular filtration and renal blood flow in the aged. In Macias Nuñez JF, Cameron S (Eds).

Renal function and disease in the elderly. London. Butterworth, 1987;27-48.

3.- Musso CG. Geriatric nephrology and the “nephrogeriatric giants”. *Int Urol Nephrol.* 2002;34:255-256.

4.- Macías Núñez JF, García Iglesias C, Bondía Román A, Rodríguez Commes JL, Corbacho Becerra L, Tabernero Romo JM, De Castro del Pozo S. Renal handling of sodium in old people: a functional study. *Age and ageing,* 1978;7:178-181

5.- Musso CG, Fainstein I, Kaplan R, Macías Núñez JF. Función tubular renal en el muy anciano. *Rev Esp Ger.* 2004 (in press)

6.- Macías Núñez JF, Sanchez Tomero JA. Acute renal failure in old people. In Macías Núñez JF, Cameron S (Eds). Renal function and disease in the elderly. London. Butterworth, 1987;461-484.

7.- Pascual J, Orómez O, Liaño F. Acute Renal Failure in the elderly. In Liaño F, Pascual J. (Eds). Acute Renal Failure. Barcelona. Masson. 2000:369-382.

8.- Perez Almeida E, Blanco Pascual E. The patient with immobility syndrome. In Macías Núñez JF, Guillén Llera FG, Ribera Casado JM (Eds). Geriatrics from the bigining. Barcelona. Editorial Glosa, 2000;135-152

9.- Verdejo Bravo C. The patient with incontinente síndrome. In Macías Núñez JF, Guillén Llera FG, Ribera Casado JM (Eds). Geriatrics from the bigining. Barcelona. Editorial Glosa, 2000;153-165

10.- Lázaro del Nogal M. The patient with gait disorders and falls. In Macías Núñez JF, Guillén Llera FG, Ribera Casado JM (Eds). Geriatrics from the bigining. Barcelona. Editorial Glosa, 2000;166-182

11.- Gil Gregorio P. The patient with psychiatric alterations. In Macías Núñez JF, Guillén Llera FG, Ribera Casado JM (Eds). Geriatrics from the bigining. Barcelona. Editorial Glosa, 2000;183-202

12.- Musso CG, Macías Núñez JF. The aged kidney: structure and function. Main nephropaties. In Salgado A, Guillén Llera FG, Ruipérez I (Eds). Geriatrics from the bigining. Barcelona. Masson, 2000;399-412

13.- Jerkic M, Vojvodic S, Lopez-Novoa JM. The mechanism of increased renal susceptibility to toxic substances in the elderly. Part I. The role of increased vasoconstriction. *Int Urol Nephrol.* 2001;32:539-47. Available from:
<http://www.kluweronline.com/article.asp?PIPS=333016&PDF=1>

14.- Musso CG, Luque K, Reynaldi J, Pidoux R, Greloni G, Algranati L. Intermediate Syndrome: a typical pattern of acute renal failure in the elderly. *Electron J Biomed* 2004;3:33-35. Available at: <http://biomed.uninet.edu/2004/n3/musso-en.html>

15.- Neild GH. Multi-organ renal failure in the elderly. *Int Urol Nephrol.* 2001;32:559-65

16.- Van de Noortgate N, Verbeke F, Dhondt A, Colardijn F, Van Biesen W, Vanholder R, Lameire N. The dialytic management of acute renal failure in the elderly. *Semin Dial.* 2002;15:127-32.

Comment of the reviewer, Jesús Garrido MD.
 Unidade de Nefrologia e Diálise, Hospital São Teotónio, Viseu, Portugal.

Elderly people in western populations are a demographic and medical fact and it could not be different in nephrology. An important growth in chronic renal failure (CRF) prevalence and acute renal failure (ARF) incidence can be observed in this area. However, to be an ancient does not really mean to have renal failure. Nowadays, the definition of ancient people is divided in two groups, the “young-elderly” (between 65-75 years-old) and “elderly-elderly” (75-80 years-old)¹ and it is in those both groups, where the renal function that maintains an equilibrium in normal circumstances, have difficulties adapting to challenges² (hypovolemia, associated drugs, nephrotoxins...). Besides the knowledge of risk factors for ARF development (diabetes mellitus, CRF, heart failure, liver pathology...), the knowledge of histological and functional changes described in this article is important to understand the “ageing kidney” and his sometimes atypical behaviour. To have in mind this “pearls” when we are taking care of our ancients will be able to avoid complications as ARF, a frequent pathology with a high mortality³

1.- Juan F. Macias-Núñez and J. Stewart Cameron. The ageing kidney. In: Davison A, Cameron JS, Grunfeld JP, Ypersele CV, Ritz E, Winearls C Eds. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Third Edition. Section 1(1.5). 2005.

2.- Funiano G. et al.: Renal hemodynamic response to maximal vasodilating stimulus in healthy older subjects. *Kidney Int* 2001, 59:1052-1058.

3.- Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV: Medical progress –Acute Renal Failure-. *N Engl J Med.* 1996; 334:1448-1460. Review.

Comment of the reviewer Ramón Díaz-Alersi MD.
 Medicina Intensiva. Hospital Puerto Real. Cádiz. España

We are attending a progressive aging of the population that affects not only Europe and North America, but also many developing countries, in special, to those of Latin America. In Spain, the population with more than 65 years constitutes already more of 17% of the total and consumes more of 30% of medicines given through the National System of Health¹. These people usually take between one and two medicines of average, that can reach five if the self-medication is considered.

Elderly renal physiology differs from the adult one, and it contributes to the old people susceptibility to develop acute renal failure, but that cannot be considered pathological, causes that their sensitivity to medicines is superior. In this article, Musso reviews fundamental aspects of

the acute and chronic renal insufficiency in the elderly peoples, including their treatment.

REFERENCES

- 1.- Palop Larrea V, Martinez Mir, F: Adherencia al tratamiento en el paciente anciano. Inf Ter Sist Nac Salud, 2004;28:113-120
-

Comment of the reviewer Prof. Marta Sofía López Rodríguez.

Assistant Professor in Anesthesiology of Higher Institute of Medical Science. Cira García Reyes Clinic. Havana City. Cuba

The life expectancy has risen in the past 100 years with the predominance of elderly patients. The aging kidney is characterized by modifications resulting from organic and functional disturbances conditions leading to the loss of renal function. Musso describe correctly the pathophysiological changes suffered by the aged kidney that expose the elderly to develop acute renal failure. The hydration is the first treatment for any acute renal failure but one should be cautious in these patients because suffering reduced cardiac reserve. It also points out that the best strategy against the consequences of the acute renal failure in these patients is avoiding situations that potentially can damage the kidney.

Received December 13, 2004.

Published January 12, 2005



ISSN: 1697-090X

[Inicio Home](#)

[Indice del volumen](#)
[Volume index](#)

[Comité Editorial](#)
[Editorial Board](#)

[Comité Científico](#)
[Scientific Committee](#)

[Normas para los autores](#)
[Instruction to Authors](#)

[Derechos de autor](#)
[Copyright](#)

[Contacto/Contact:](#)

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EN EL ANCIANO. CONSIDERACIONES ACERCA DE SU VALORACIÓN Y TRATAMIENTO.

Carlos G. Musso

Departmento de Nefrología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2005;1:83-86

[Comentario del revisor Jesús Garrido, MD.](#) Unidade de Nefrologia e Diálise, Hospital São Teotónio, Viseu, Portugal.

[Comentario del revisor Ramón Díaz-Aldersi, MD.](#) Hospital de Puerto Real. Cádiz. España

[Comentario del revisor Prof. Marta Sofía López Rodríguez.](#) Profesora Asistente en Anestesiología Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana. Clínica Central Cira García Reyes. Ciudad Habana. Cuba

RESUMEN:

La insuficiencia renal aguda (IRA) es un trastorno frecuente en los ancianos a raíz de la senescencia renal, la menor metabolización de los fármacos y la mayor exposición a la polifarmacia y enfermedades sistémicas que ellos padecen. Las siguientes son las principales características de la IRA en el anciano: carácter multifactorial, presentación clínica atípica, fragilidad tubular, patrón de síndrome intermedio y poca fiabilidad del examen físico y de los índices urinarios en la interpretación de su etiología. Las medidas de profilaxis y rehidratación siguen siendo los mejores tratamientos de la IRA en el viejo. La biopsia renal y la diálisis tienen el mismo rol tanto en el grupo senil como en el joven.

ABSTRACT

ACUTE RENAL FAILURE IN THE ELDERLY: PEARLS FOR ITS ASSESSMENT AND TREATMENT.

Acute renal failure (ARF) is a frequent disorder in the elderly, and this phenomenon is due to the senescence process, reduced metabolism of drugs, increased exposure to polypharmacy and systemic diseases of the aged group. The following are the main characteristics of the ARF in the elderly: multifactorial, atypical presentation, tubular frailty, intermediate syndrome pattern, low reliable physical examination and urinary indices. Profilaxis and rehydration are the best treatments for ARF in the old population. Renal biopsy and dialysis have the same role in young and old people.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal aguda (IRA) es un trastorno frecuente en los ancianos y su alta incidencia en esta población se debe a los cambios histológicos y funcionales del riñón senil, la reducida capacidad de esta población para metabolizar las drogas, su exposición a la polifarmacia y el gran número de enfermedades sistémicas que la afecta: diabetes mellitus, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca.¹

Entre los principales cambios seniles que hacen a la gente anciana proclive a sufrir la IRA encontramos:

1. La falla del mecanismo de defensa del flujo renal (autorregulación)²
2. La reducción del número de glomérulos y capilares glomerulares²
3. La fragilidad tubular renal³
4. La pérdida de agua y sal secundarias a una reducida capacidad en la reabsorción tubular de estas sustancias^{4, 5}

A partir de la información que la geriatría y la nefrología nos ofrecen, podríamos delinear las siguientes "perlas" para la evaluación y tratamiento de la insuficiencia renal aguda del anciano:

I) La Insuficiencia renal aguda: un síndrome multifactorial^{2, 6, 7}: El carácter multifactorial de la etiología de la IRA se observa en todos los grupos etarios, pero hay algunas causas que son más frecuentes en los ancianos:

1. Hipovolemia real es la causa más frecuente de IRA en el anciano. Este mecanismo puede ser secundario a deshidratación, hemorragia, etc.
2. Hipovolemia efectiva: puede ser secundaria a insuficiencia cardíaca, sepsis, etc.
3. Daño farmacológico hemodinámicamente mediado secundario a anti-inflamatorios no-esteroides, inhibidores de la enzima convertidora o bloqueantes de los receptores de angiotensina II. Todas estas drogas pueden empeorar la ya alterada autorregulación senil del flujo renal.
4. Glomerulonefritis aguda: extracapilar
5. Obstrucción urinaria aguda: urolitiasis.

6. Nefritis intersticial aguda secundaria a fármacos: diuréticos

7. Necrosis tubular aguda: mediada por isquemia renal y/o nefrotoxicidad (contraste, aminoglucósidos)

8. Obstrucción vascular aguda: trombosis o ateroembolia.

II) Presentación "atípica" de las enfermedades: En el anciano las enfermedades usualmente tienen formas de presentación diferentes a las observadas en la población joven. Los signos y síntomas son frecuentemente menores y menos definidos en la población anciana (paucisintomáticos). Por otra parte cualquier enfermedad que se expresa en un anciano puede aparecer como alguna de las entidades conocidas como "gigantes geriátricos": síndrome confusional, caídas, síndrome de inmovilidad e incontinencia urinaria y/o fecal agudas. Estos patrones de presentación son llamados "atípicos", aunque en realidad son cuadros típicos en la población senil^{8, 9, 10, 11}.

III) Hallazgos del examen físico poco confiables: Algunos signos físicos detectados durante el examen físico de un anciano pueden llevar a un médico a interpretaciones erróneas de su estado clínico si son analizados desde la óptica de la atención de pacientes jóvenes. Por ejemplo: la detección de boca y piel secas, ortostatismo y pliegue cutáneo positivo, son todos signos que normalmente pueden estar presentes en el examen físico de un anciano sano, de modo que no son signos fiables de contracción de volumen como si lo serían en un paciente joven. Por el contrario, el hallazgo de edema en los ancianos inmovilizados (edema de decúbito) no implica necesariamente sobrecarga de volumen, así como la falta de sed no significa indefectiblemente ausencia de deshidratación¹².

IV- Fragilidad tubular: Esta característica del riñón senil predispone a este grupo a desarrollar necrosis tubular aguda fácilmente, incluso después de una lesión renal leve. El envejecimiento tubular puede hacer más vulnerables dichos túbulos a la isquemia debido a que las defensas antioxidantes decaen y este fenómeno juega un rol crucial en el desarrollo de la lesión tubular en el anciano. Además, se ha documentado en los ancianos una mayor propensión a la vasoconstricción ante estímulos como la angiotensina II, las endotelinas y el factor activador de las plaquetas respecto de los jóvenes, lo cual también podría aumentar la susceptibilidad tubular a las toxinas¹³. Por otra parte, la recuperación de los túbulos renales del daño instalado es mucho más lenta, pudiendo tomarle mucho más que los clásicos 15 días para la recuperación tubular en comparación con los jóvenes. Incluso a veces los ancianos con insuficiencia renal aguda requieren ser dializados por meses antes de empezar a mostrar signos de recuperación tubular^{1, 3}.

V- Índices urinarios no confiables: En el anciano muchos índices urinarios tales como el sodio urinario (Nau), la excreción fraccional de sodio (EFNa), la excreción fraccional de urea (EFU), la osmolalidad urinaria (Osmu) deberían ser interpretados con cautela, pues los cambios que la senescencia produce en la fisiología renal determinan cambios en los valores normales de estos índices haciéndolos distintos de los considerados como normales en los jóvenes. Los característicos valores bajos de sodio urinario, excreción fraccional de sodio y urea, así como los elevados valores de osmolalidad urinaria de los estados prerenales del joven, muestran habitualmente cifras más elevadas en los primeros (Nau, EFNa, EFU) y más bajas en la segunda (Osmu) cuando se miden en pacientes ancianos. Esta variación de los valores clásicos de los índices urinarios del anciano pueden hacer interpretar erróneamente un estado pre-renal como una falla parenquimatosa si este fenómeno no es tenido en cuenta¹².

VI) El "Síndrome Intermedio" En los ancianos es frecuente observar el llamado **síndrome intermedio**, el cual es producto de dos de las características del riñón senil antes detalladas: la fragilidad y disfunción tubulares. En este síndrome los pacientes padecen un estado pre-renal pero sus laboratorios (valores de uremia, creatinina, e índices urinarios) muestran cifras compatibles con insuficiencia renal parenquimatosa. El paciente resuelve el cuadro con hidratación, pero a diferencia de mejorar en el lapso de 24-48 horas, como lo haría un paciente con estado pre-renal puro, lo hace en el lapso de alrededor de una semana¹⁴.

VII) La profilaxis:

El evitar las situaciones que potencialmente puedan dañar al riñón es la mejor estrategia contra las consecuencias de una insuficiencia renal en el anciano. A continuación presentaremos los principios que sustentan esta estrategia:

- Evitar en lo posible el uso de sustancias nefrotóxicas.
- Evitar la polifarmacia en general.
- Prescribir dosis bajas de medicamentos.
- Tener en cuenta la caída normal del filtrado glomerular en los ancianos (hipofiltración senil) al momento de ajustar las dosis de los medicamentos.
- Evaluar la función renal antes y después de la introducción en el esquema terapéutico una droga potencialmente nefrotóxica³.

VIII) La rehidratación, casi siempre y con cautela:

Como en prácticamente cualquier insuficiencia renal en cualquier grupo etario la rehidratación es crucial como primer paso del tratamiento de este síndrome. Este hecho se torna muy importante en las personas ancianas desde el momento que están más predispuestas a la contracción de volumen (hipodipsia primaria y pérdida de sal y agua). Es importante señalar la importancia de la rehidratación como el primer paso fundamental en el tratamiento del fracaso renal agudo del anciano desde el momento que los tests de laboratorio no siempre logran hacer una distinción entre la insuficiencia secundaria a contracción de volumen y aquella de causa parenquimatosa como mencionaremos anteriormente.

Sin embargo, como el anciano usualmente posee un corazón de paredes rígidas (presbicardia) como consecuencia del reemplazo de los miocitos cardíacos por fibroblastos, y además presenta una hipofiltración glomerular asociada a su edad, deben ser rehidratados con cautela pues una expansión hidrosalina brusca puede llevarlos a un cuadro de sobrecarga pulmonar¹².

IX) Biopsia renal y diálisis

Los principios y medios para el diagnóstico etiológico y el tratamiento de la insuficiencia renal aguda son los mismos en el joven que en el anciano. La biopsia renal no implica mayor riesgo en los ancianos que en los jóvenes y se puede obtener una muestra adecuada de tejido en el 80-95% de las mismas, con una frecuencia de complicaciones del 2.2 – 9%. Sin embargo, a raíz de cambios complejos en el riñón senil y las enfermedades intercurrentes como la arteriosclerosis o la esclerosis global, la interpretación de los hallazgos histológicos puede ser más difícil. No hay diferencias en la mortalidad entre pacientes jóvenes y ancianos que padecen insuficiencia renal aguda^{7, 15}.

En cuanto al uso de terapias dialíticas en este síndrome renal se utiliza por igual en jóvenes y en ancianos. La mayoría de los ancianos responden bien a la diálisis, tanto la hemodiálisis como la peritoneal. Aunque los largos estudios prospectivos no han comparado la evolución de los ancianos tratados con distintas alternativas dialíticas aplicadas durante un fracaso renal agudo, se recomiendan cada vez más las terapias continuas extracorpóreas como una alternativa a la hemodiálisis convencional en el manejo de los pacientes cursando insuficiencia renal aguda en unidades críticas. Incluso la diálisis extendida (SLEDD) sería de particular indicación en los ancianos críticamente enfermos cursando fracaso renal agudo desde el momento que esta técnica combina las ventajas de las terapias continuas y la hemodiálisis^{2, 16}.

CONCLUSIÓN:

La insuficiencia renal aguda en el anciano tiene sus características particulares y el conocimiento de las mismas es crucial para lograr un manejo óptimo de esta entidad en el geronte.

REFERENCIAS

- 1.- Lameire N, Nelde A, Hoeben H, Vanholder R. Acute renal failure in the elderly. In Oreopoulos D, Hazzard W, Luke R (Eds). *Nephrology and Geriatrics integrated*. Dordrecht. Kluwer Academic Publishers. 2000: 93-111
- 2.- Hernando Avendaño L, Lopez Novoa J. Glomerular filtration and renal blood flow in the aged. In Macías Nuñez JF, Cameron S (Eds). *Renal function and disease in the elderly*. London. Butterworth, 1987;27-48.
- 3.- Musso CG. Geriatric nephrology and the “nephrogeriatric giants”. *Int Urol Nephrol*. 2002;34:255-256.
- 4.- Macías Nuñez JF, García Iglesias C, Bondía Román A, Rodríguez Commes JL, Corbacho Becerra L, Tabernero Romo JM, De Castro del Pozo S. Renal handling of sodium in old people: a functional study. *Age and ageing*, 1978;7:178-181
- 5.- Musso CG, Fainstein I, Kaplan R, Macías Nuñez JF. Función tubular renal en el muy anciano. *Rev Esp Ger*. 2004 (in press)
- 6.- Macías Nuñez JF, Sanchez Tomero JA. Acute renal failure in old people. In Macías Nuñez JF, Cameron S (Eds). *Renal function and disease in the elderly*. London. Butterworth, 1987;461-484.
- 7.- Pascual J, Orómez O, Liaño F. Acute Renal Failure in the elderly. In Liaño F, Pascual J. (Eds). *Acute Renal Failure*. Barcelona. Masson. 2000:369-382.
- 8.- Perez Almeida E, Blanco Pascual E. The patient with immobility syndrome. In Macías Nuñez JF, Guillén Llera FG, Ribera Casado JM (Eds). *Geriatrics from the bigining*. Barcelona. Editorial Glosa, 2000;135-152
- 9.- Verdejo Bravo C. The patient with incontinente síndrome. In Macías Nuñez JF, Guillén Llera FG, Ribera Casado JM (Eds). *Geriatrics from the bigining*. Barcelona. Editorial Glosa, 2000;153-165
- 10.- Lázaro del Nogal M. The patient with gait disorders and falls. In Macías Nuñez JF, Guillén Llera FG, Ribera Casado JM (Eds). *Geriatrics from the bigining*. Barcelona. Editorial Glosa, 2000;166-182
- 11.- Gil Gregorio P. The patient with psychiatric alterations. In Macías Nuñez JF, Guillén Llera FG, Ribera Casado JM (Eds). *Geriatrics from the bigining*. Barcelona. Editorial Glosa, 2000;183-202
- 12.- Musso CG, Macías Nuñez JF. The aged kidney: structure and function. Main nephropathies. In Salgado A, Guillén Llera FG, Ruipérez I (Eds). *Geriatrics from the bigining*. Barcelona. Masson, 2000;399-412
- 13.- Jerkic M, Vojvodic S, Lopez-Novoa JM. The mechanism of increased renal susceptibility to toxic substances in the elderly. Part I. The role of increased vasoconstriction. *Int Urol Nephrol*. 2001;32:539-47. Available from:
<http://www.kluweronline.com/article.asp?PIPS=333016&PDF=1>
- 14.- Musso CG, Luque K, Reynaldi J, Pidoux R, Greloni G, Algranati L. Intermediate Syndrome: a typical pattern of acute renal failure in the elderly. *Electron J Biomed* 2004;3:33-35. Available at: <http://biomed.uninet.edu/2004/n3/musso-en.html>
- 15.-Neild GH. Multi-organ renal failure in the elderly. *Int Urol Nephrol*. 2001;32:559-65
- 16.- Van de Noortgate N, Verbeke F, Dhondt A, Colardijn F, Van Biesen W, Vanholder R, Lameire N. The dialytic management of acute renal failure in the elderly. *Semin Dial*. 2002;15:127-32.

Comentario del revisor Jesús Garrido, MD.

Unidade de Nefrologia e Diálise, Hospital São Teotónio, Viseu, Portugal.

El envejecimiento poblacional en el mundo occidental es un hecho no solo demográfico sino médico y en el área de la nefrología no podría ser diferente. Es en esta área, donde asistimos a un crecimiento importante de la prevalencia de la insuficiencia renal crónica (IRC), siendo también la insuficiencia renal aguda (IRA) una patología muy incidente. Sin embargo, ser anciano no significa obligatoriamente ser insuficiente renal. La definición de población anciana en la actualidad separa dos grupos, los “jóvenes-ancianos” (entre 65-75 años) y los “ancianos-ancianos” (75-80 años)¹ y es en estos dos grupos donde la función renal, que mantiene un equilibrio en condiciones normales, tiene dificultades en adaptarse a los desafíos² (hipovolemia, polifarmacia, nefrotóxicos...). Además de los factores de riesgo ya referidos para la IRA (Diabetes mellitus, IRC, insuficiencia cardíaca, hepatopatías...), es fundamental conocer los cambios histológicos y funcionales descritos en este trabajo, para entender al “rínón senil” y su comportamiento muchas veces atípico. Tener en cuenta esas “perlas” a la hora de tratar a nuestros ancianos puede evitar en muchos casos complicaciones como la IRA, una patología frecuente con mortalidad elevada³.

1.- Juan F. Macias-Nuñez and J. Stewart Cameron. The ageing kidney. In: Davison A, Cameron JS, Grunfeld JP, Ypersele CV, Ritz E, Winearls C Eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Third Edition. Section 1(1.5). 2005.

2.- Funiano G. et al.: Renal hemodynamic response to maximal vasodilating stimulus in healthy older subjects. *Kidney Int* 2001, 59:1052-1058.

3.- Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV: Medical progress –Acute Renal Failure-. *N Engl J Med*. 1996; 334:1448-1460. Review.

Comentario del revisor Ramón Díaz-Alersi MD.

Medicina Intensiva. Hospital Puerto Real. Cádiz. España

Estamos asistiendo a un envejecimiento progresivo de la población que afecta no sólo a Europa y América del Norte, sino también a muchos países en vías de desarrollo, en especial, a los de la América Latina. En España, la población con más de 65 años constituye ya más del 17% del total y consume más del 30% de los medicamentos dispensados a través del Sistema Nacional de Salud¹. Estas personas suelen tomar entre uno y dos medicamentos de media, que pueden llegar a cinco si se tiene en cuenta la automedicación.

La especial fisiología del anciano, distinta del adulto, pero que no se puede considerar patológica, hace que su sensibilidad a los medicamentos sea superior. Todo ello ha condicionado un aumento de la incidencia de insuficiencia renal en personas mayores. En este artículo, Musso et al revisan aspectos fundamentales de la insuficiencia renal aguda y crónica en el anciano, incluido su tratamiento.

REFERENCIAS

- 1.- Palop Larrea V, Martínez Mir, F: Adherencia al tratamiento en el paciente anciano. Inf Ter Sist Nac Salud, 2004;28:113-120

Comentario del revisor Prof. Marta Sofía López Rodríguez.

Profesora Asistente en Anestesiología Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana. Clínica Central Cira García Reyes. Ciudad Habana. Cuba

La esperanza de vida se ha elevado en los últimos 100 años con predominio de pacientes ancianos. El riñón de estos pacientes está caracterizado por modificaciones que son el resultado de alteraciones orgánicas y funcionales que llevan a la pérdida de función renal. Musso describe correctamente los cambios fisiopatológicos del riñón que expone al anciano a desarrollar fracaso renal agudo. La hidratación es el primer tratamiento para cualquier fracaso renal agudo pero uno debe ser prudente en estos pacientes porque sufren de reserva cardíaca reducida. Señala además que la mejor estrategia contra las consecuencias del fallo renal agudo en estos pacientes es evitar situaciones que potencialmente pueden dañar el riñón.

Received December 13, 2004.

Published January 12, 2005

Revista Electrónica de Biomedicina

Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

[Inicio Home](#)[Indice del volumen Volume index](#)[Comité Editorial Editorial Board](#)[Comité Científico Scientific Committee](#)[Normas para los autores
Instruction to Authors](#)[Derechos de autor
Copyright](#)[Contacto/Contact: !\[\]\(fa72161dbbced6456aa18701a7b06cf0_img.jpg\)](#)**Letters to the Editor / Cartas al Editor****DISSEMINATE CYSTICERCOSIS. ONE-DAY TREATMENT IN A CASE.****María Luisa Ávila Agüero MD**

Jefa del Servicio de Infectología. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. San José, Costa Rica.
maluvi@racsacr.ac.cr

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2005;1:87-88

Al Editor:

He leído con sumo interés el reporte de caso de [Foyaca-Sibat y otros](#)¹. Me ha parecido muy interesante, sin embargo me permito hacer algunas observaciones al respecto.

Debido a que el paciente requirió, luego del tratamiento con praziquantel, un ciclo con albendazole, hace suponer que se trató de un fallo terapéutico del praziquantel. En el año 2001, Pretell y colaboradores reportan fallo de un día de praziquantel en pacientes con lesiones múltiples de neurocisticercosis (NCC)²; si bien es cierto el caso de Foyaca-Sibat se refiere a un paciente con cisticercosis diseminada, éste además tenía múltiples lesiones cerebrales. Wadia³ y Takayanagui⁴, en sus reportes, refieren que el praziquantel no es una alternativa eficaz o segura en el tratamiento de la cisticercosis diseminada.

Este caso reviste particular interés, dado que como bien lo anotan los autores, existen muy pocos reportes de cisticercosis diseminada; la gran mayoría de la literatura se centra en la NCC, entidad en la cual el uso de agentes antiparasitarios continúa siendo controversial⁵; tanto el praziquantel como el albendazole han sido usados desde los años 80, ambos han mostrado adecuada eficacia cistica, sin embargo el albendazole tiene más y mejor penetración efectiva dentro del tejido cerebral⁶.

La eficacia y seguridad del albendazole fue demostrada en un reciente estudio doble ciego-placebo control de García H y su equipo⁷, se incluyeron 120 adultos con NCC y crisis convulsivas; ellos concluyen que en pacientes con convulsiones y quistes parenquimatosos viables, el uso del antiparasitario fue eficaz en reducir el número de convulsiones generalizadas.

Por lo tanto, dado que dentro del espectro de la cisticercosis, la presentación principal y más importante es la que compromete al sistema nervioso central; aún en los casos de cisticercosis diseminada, sobre todo aquella con NCC múltiple, las evidencias parecen sugerir que el albendazole es superior a un día de tratamiento con praziquantel.

REFERENCIAS

- 1.- Foyaca-Sibat H, Ibanez-Valdes LdeF, Mashiyi MK. Disseminate cysticercosis. one-day treatment in a case. [Electron J Biomed 2004;3](#).
 - 2.- Pretell EJ, García H, Gilman RH, Saavedra H, Martinez M. Failure of one-day praziquantel treatment in patients with multiple neurocysticercosis lesions [Clin Neurol Neurosurg 2001;103:175-7](#)
 - 3.- Wadia N, Deasi S, Bhat M. Disseminated cysticercosis; new observations, including CT scan finding and experience with treatment by praziquantel. [Brain 1988;111:597-614](#)
 - 4.- Takayanagui OM, Chimelli L. Disseminated Muscular Cysticercosis with Myositis Induced by Praziquantel Therapy. [Am J Trop Med Hyg 1998;56:1002-1003](#)
 - 5.- Sotelo J. Neurocysticercosis-Is the Elimination of Parasites Beneficial? [N Engl J Med 2004;350:280-2](#)
 - 6.- Riley T, White AC Jr. Management of neurocysticercosis. [CNS Drugs 2003; 17:577-91](#)
 - 7.- Garcia H, Pretell EJ, Gilman RH, Martinez M, Moulton LH, et al. A Trial of Antiparasitic Treatment to Reduce the Rate of Seizures Due to Cerebral Cysticercosis. [N Engl J Med 2004;350:249-58](#)
-

RESPUESTA DEL AUTOR

Prof. H.Foyaca-Sibat, Dra. LdeF Ibanez-Valdes
 University of Transkei. Faculty of Health Sciences. Umtata, South Africa.

Primero: Nuestro mas cordial saludo acompañados de sinceros votos por nuevos éxitos y prosperidad en el nuevo año para usted, su colectivo, familiares y amigos.

Segundo: Expresar por este medio nuestra gratitud mas acendrada a las sugerencias que nos hace la Dra. María Luisa Ávila.

Tercero: Señalar que efectivamente hubo un fallo terapéutico con el uso del praziquantel en el manejo de la neurocisticercosis (NCC) en este paciente, pero nos gustaría resaltar que conocemos bien de cerca los estudios de Hugo al frente del Grupo de Trabajo para la Cisticercosis en Peru y su experiencia en el uso de un dia de tratamiento con praziquantel, y que nuestra experiencia no se correlaciona con sus resultados exceptuando aquellos casos de NCC intraventricular, subaracnoidea o con multiples quistes (mas de 20) en diferentes estados evolutivos y que en general un dia de tratamiento es eficaz para la mayoría de los casos¹.

Estamos tambien de acuerdo con la Dra Avila cuando refiere que el tratamiento anti-parasitario es aun un problema controversial y nos gustaria anadir que para un grupo de pacientes esta incluso absolutamente contraindicado (cisticercosis ocular), que para otros los resultados pueden ser mas daninos que beneficiosos (NCC-Enfermedad de Binswanger, NCC-demencias vasculares y NCC-enfermedad cerebrovascular isquemica)² y para muchos de ellos aun no se conoce bien la repercusion de este tratamiento (NCC-SIDA)³⁻⁴

En el caso que reportamos tratamos de hacer enfasis en un dia de tratamiento con praziquantel para las lesiones quísticas subcutaneas, sabemos que para considerar esta forma de tratamiento como la forma ideal seria necesario demostrar su efectividad mediante un ensayo terapeutico, doble-ciego y aleatorio pero afortunadamente la frecuencia de cisticercosis musculo-cutanea en esta parte del mundo no es frecuente y por ello esto no ha sido posible.

Con toda honestidad debemos decir que aun no tenemos la experiencia necesaria para otros tipos de manejos y en el caso de la cisticercosis diseminada tenemos una marcada ignorancia sobre los efectos que el tratamiento anti-parasitario podría provocar en las formas activas de cisticercosis cardiaca activa, en otras palabras, no sabemos los efectos transitorios o permanentes que la liberación de toxinas durante la muerte del parásito podría ocasionar sobre las fibras de conducción cardíacas, por lo que nos limitados a sugerir: ser cuidadosos en estos casos y correr el mínimo de riesgos.

Muchas gracias

REFERENCIAS:

- 1.- H Foyaca-Sibat, Lde F Ibañez-Valdés: Clinical Trial Of Praziquantel And Prednisone In Rural Patients With Neurocysticercosis Presenting With Recurrent Epileptic Attacks. The [Internet Journal of Neurology. 2002;1\(2\):27-36](#)
- 2.- Foyaca Sibat H, Ibañez Valdés LdeF. Vascular Demential type Binswanger's Disease in Patients with active Neurocysticercosis. [Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2003;1\(1\):32-42.](#)
- 3.- Foyaca-Sibat H, Ibañez-Valdés LdeF: Intraventricular Neurocysticercosis in HIV Positive Patients. [The Internet Journal of Neurology. 2003;2 \(1\): 34-46](#)
- 4.- Foyaca-Sibat H, Ibanez-Valdes LdeF. Neurocysticercosis in HIV-positive patients. [The Internet Journal of Neurology 2003;2\(2\):1-10](#)

Recibido 4 de Enero de 2005.
Publicado 5 de Enero de 2005



ISSN: 1697-090X

Letters to the Editor / Cartas al Editor

[Inicio Home](#)[Indice del volumen](#)
[Volume index](#)[Comité Editorial](#)
[Editorial Board](#)[Comité Científico](#)
[Scientific Committee](#)[Normas para los autores](#)
[Instruction to Authors](#)[Derechos de autor](#)
[Copyright](#)Contacto/Contact:

LOS ESTEROIDES AUMENTAN LA MORTALIDAD DE LAS LESIONES CEREBRALES TRAUMATOLÓGICAS. CONCLUSIONES DEL ESTUDIO CRASH.

**Marcos D. Iraola Ferrer MD¹⁻², Florencio Pons Moscoso MD², Rudis Monzón Rodríguez MD³,
Aleyda Hernández Lara MD³**

¹Coordinador CRASH, ²Unidad de Cuidados Intensivos, ³ Unidad de Cuidados Intermedios
Hospital Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. Cuba

mif@gal.sld.cu

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2005;1:89-90

Al Editor:

Millones de personas son tratadas cada año debido a lesión craneal severa, de los cuales alrededor de un millón muere, y un número similar queda con incapacidad permanente, a menudo con efectos profundos sobre la calidad de vida tanto de los individuos afectados como de sus familiares¹⁻³.

Los corticoides han formado parte del tratamiento del traumatismo craneoencefálico (TCE) durante los últimos 30 años. Una encuesta realizada en unidades de cuidados intensivos del Reino Unido en 1996 demostró que se usaba en un 14%, llegando esta cifra al 64% de los centros de trauma norteamericanos⁴.

Sin embargo, antes de octubre del 2004 todos los estudios aleatorizados sobre esteroides en el trauma de cráneo eran pequeños; el más grande incluyó apenas unos cientos de pacientes. Aún sumando todos los pacientes de los estudios se obtienen unos de 2,000. El resultado de combinar todos los estudios indicaba que el riesgo de morir en el grupo tratado con esteroides era de aproximadamente un 2% menos que en el grupo control pero el intervalo de confianza del 95% va desde un 6% menos hasta un 2% más (esta reducción del 39% al 37% en la mortalidad equivale a un odds ratio de 0.91 y a un intervalo de confianza del 95% entre 0.74 y 1.12; el odds ratio de ambos, muerte o incapacidad, en estos estudios es de 0.90 y el intervalo de confianza del 95% va de 0.72 a 1.11). De acuerdo con lo anterior, el resultado global es compatible con la ausencia de beneficio, aunque por otro lado también podría interpretarse como beneficioso para un pequeño porcentaje. De esta forma los estudios existentes eran demasiado pequeños para comprobar o invalidar cualquiera de las dos posibilidades⁵.

El amplio número de pacientes que sufre al año un TCE en el mundo hace que una demostración fiable de que los corticoides proporcionan incluso un pequeño beneficio absoluto puede traducirse en miles de vidas salvadas y de secuelas evitadas. Igualmente la refutación fiable de sus posibles beneficios protegería a miles de pacientes de sus efectos indeseables⁴.

Por esta razón surge el estudio CRASH (Corticosteroid Randomisation After Significant Head Injury) y que acaba de concluir saliendo la primera publicación en Lancet⁶. Este estudio multicéntrico internacional a doble ciego aleatorizó a 10.008 pacientes de más de 16 años que habían sufrido un TCE menos de 8 horas antes, y que tenían una puntuación en la Escala de Coma de Glasgow menor de 14 puntos, a tratamiento con corticoides durante 48 horas o placebo. Los pacientes eran elegibles sólo si no había certeza sobre la necesidad de administrar corticoides. Se preespecificaron subgrupos según gravedad y tiempo transcurrido desde el tratamiento. El desenlace final principal fue la muerte de cualquier causa a las dos semanas y la muerte o las secuelas a los seis meses. A las dos semanas murieron el 21,1% de los pacientes tratados y el 17,9% de los del grupo placebo (RR de muerte: 1,18; IC 95%: 1,09-1,27; p = 0,0001). El riesgo relativo no difirió para la gravedad de la lesión (p=0,22) o para el tiempo transcurrido (p=0,05), y no se registró un aumento en las complicaciones relacionadas con los corticoides.

El estudio refuta la utilidad de los esteroides en el TCE al no encontrar reducción de la mortalidad con metilprednisolona en las dos semanas siguientes de la lesión cerebral, aunque no proporciona luz sobre el mecanismo por el cual pueden ser perjudiciales. América Latina y el Caribe incluyeron 2037 pacientes (20% del total) de 11 países, demostrando nuestra capacidad integradora. Esta misma capacidad integradora se demostró entre los servicios de urgencias y de críticos de nuestros hospitales. Por el momento no contamos con los datos de nuestros hospitales y países quedando pendiente otras publicaciones que saldrán en los próximos meses y que evaluarán la mortalidad y discapacidad a los 6 meses.

Bibliografía.

1. Roberts I, Arango MF, Iraola MD. Estudio CRASH en América Latina y el Caribe. Clínica@ de Medicina Crítica [en línea] 2003; 1(1): 6-8. [Consultado: 17 de diciembre 2003]. Disponible en: <http://www.fideco.cl/espanol/relect/>. ISSN: 0717-9863.
2. Jennett B, Teasdale G. Management of head injuries. Philadelphia: FA Davies, 1981.
3. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. Lancet 1975; 1: 480-4.
4. Díaz-Alersi R. Los corticoides, ineficaces y probablemente perjudiciales en el traumatismo craneoencefálico. REMI [en línea] 2004;

4(10): 797. [Consultado: 24 de febrero 2005]. Disponible en: <http://remi.uninet.edu/2004/10/REMI0797.htm> . ISSN: 1578-7710.

5. Alderson P, Roberts I. Costicosteroids in acute traumatic brain injury: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1997; 314: 1855-9.

6. Roberts I, Yates D, Sandercock P, Farrell B, Wasserberg J, Lomas G, Cottingham R, Svoboda P, Brayley N, Mazairac G, Laloe V, Muñoz-Sánchez A, Arango M, Hartzenberg B, Khamis H, Yutthakasemsunt S, Komolafe E, Olldashi F, Yadav Y, Murillo-Cabezas F, Shakur H, Edwards P; CRASH trial collaborators. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1321-1328.

Recibido 17 de Febrero de 2005.
Publicado 2 de Marzo de 2005



ISSN: 1697-090X

[Inicio Home](#)

[Indice del volumen Volume index](#)

[Comité Editorial Editorial Board](#)

[Comité Científico Scientific Committee](#)

[Normas para los autores
Instruction to Authors](#)

[Derechos de autor Copyright](#)

Contacto/Contact: [✉](mailto:martadg@hotmail.com)

Letters to the Editor / Cartas al Editor

HPV DIAGNOSIS IN THE CLINICAL SETTING. CORRELATION AND DISCREPANCIES BETWEEN MOLECULAR TECHNIQUES

Domínguez-Gil M, Ortiz de Lejarazu R, Curiel A, Eiros JM, Moreno M, Labayru C, Ortega M, Hernández B, Reguera JI and Rodríguez-Torres A.

Department of Microbiology. Hospital Clínico Universitario of Valladolid and Faculty of Medicine Valladolid. Spain.
[martadg @ hotmail.com](mailto:martadg@hotmail.com)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2005;1:91-93

To the Editor:

Cervical cancer is the second most common cancer in women worldwide, and it is the principal cancer of women in most developing countries, where 80 percent of cases occur. Molecular epidemiologic evidence clearly indicates that certain types of human papillomavirus (HPV) are the principal cause of invasive cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia. More than 80 HPV types have been identified, and about 40 can infect the genital tract. About 100 HPV genotypes are known to date and different types are classified on the basis of the amount of DNA homology. Genital HPV types have been subdivided into low-risk types, which are found mainly in genital warts, and high-risk types, which are frequently associated with invasive cervical cancer¹. In order to meet clinical requirements, molecular assays to detect and type HPV genomes in biopsy and cytological specimens have been developed and standardised. HPV diagnostic tests are based mainly on direct hybridisation assays with signal amplification and on nucleic acid amplification methods².

Several HPV DNA detection methods have been described during the last decade, each of which allows the detection of a wide spectrum of HPV types, but none has fulfilled all expectations. Amplification-based methods, mainly PCR, are currently the most sensitive methods for detection of HPV DNA³ but they are time consuming and less applicable to large number of samples. The HPV tests that are most widely applied are based on two principles. The first, as used in the HCII assay, involves hybridization of HPV target DNA with a cocktail of full-length HPV type-specific RNAs, followed by capture of DNA/RNA hybrids on a solid phase. Subsequently, signal amplification is achieved by the binding of hybrids to multiple conjugated antibodies that specifically recognize DNA/RNA hybrids. The principle of the consensus PCR methods is based on PCR amplification of HPV target DNA directed by so-called consensus or general primers that bind to highly conserved regions within the L1 open reading frame of all genital HPV genotypes. Several read-out systems have been described for the latter assays, but enzyme immuno-assays (eg EIA, DEIA) using type specific oligoprobes either individually or in a cocktail or reverse line blot assays (eg LIPA, RLB) are now most commonly used⁴.

In the present study we comparatively described the diagnostic correlation observed between the technique currently applied for screening of HPV DNA and those for typing positive cervical samples from woman suspected to have gynecological lesion selected to HPV.

METHODS:

The HPV DNA tests considered in this study were the Hybrid Capture 2 (HC2) test (Hybrid Capture 2, Digene, Gaithersburg, USA), the PCR (polymerase chain reaction) and Inno-LiPa HPV Genotyping (Innogenetics, USA). The HC2 test is a standardized test approved by the Food and Drug Administration (FDA) that has been used extensively in research studies and has been in routine clinical use for more than 4 years. A total of 990 genital smears were obtained in a solution hybridisation assay. Hybrid Capture 2 (HC2) is a sensitive test for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN3) and cervical cancer (CIN3+)⁵. The applied hybridisation technique classifies the virus on those associated to a low or high-moderate risk of cell transformation. We analysed the agreement between these results and those obtained by PCR and subsequent typing by means of digestion with restriction enzymes (HPVfast, Genomica S.A.U., Madrid, Spain). Polymerase chain reaction relies on the enzymatic amplification of HPV DNA to allow the detection of very low levels of HPV infection. We used a LIPA technique in 100 positive smears analysed by hybridisation in order to evaluate this assay with a previous one.

RESULTS:

The results obtained by hybridisation were distributed as follows: 31,2% of the smears revealed the presence of HPV DNA of high-moderate risk of cell transformation, 3,1% was associated to a HPV DNA of low risk of transformation and the remaining 6,8 % were positive for both HPV DNA. PCR was able to detect 49,3% (N=205) of positive samples by hybridisation techniques. 49,5% (N=153) of HPV of high-moderated risk (H-M risk) were not detected by the PCR used for identification. The figures for the rest of positive samples were as follows: 77,4% (N=24) among low-risk HPV, being 49,3% (N=33) of those positive for both HPV groups ($p<0,05$) not detected by means of PCR. In samples analysed by LIPA, high-moderate risk HPV was found in 35%, low-risk HPV in 4% and 7,2% of both type groups. 91% of positive smears by means of hybridization were confirmed by LIPA and the agreement between both techniques on the classification of HPV was of 89%.

CONCLUSIONS:

The PCR identification technique lack to detect a significant number of HPV positive samples, mainly on the HPV H-M risk and less for the others. The use of a LIPA test leads to a more accurate identification. Then there is a better correlation between LIPA and DNA hybridisation and more discrepancies among PCR and hybridization.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

REFERENCES

- 1.- Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, Meter JF. Epidemiological Classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
- 2.- Venturoli S, Bonvicini F, Cricca M, Gallinella G, Giosa F, Farinazzo F et al. Evaluation of commercial kits for the detection and typing of human papillomavirus in cervical swabs. *J Virol Methods* 2002; 105: 49-56.
- 3.- Poliak M, Bremic A, Seme K, Vince A, Marin I. Comparative Evaluation of first- and second generation Digene Hybrid Capture assays for detection of human papillomaviruses associated with high or intermediate risk for cervical cancer. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 796-797.
- 4.- Snijders PJF, van den Brule AJC, Meijer CJLM. The clinical relevance of human papillomavirus testing: relationship between analytical and clinical sensitivity. *J Pathol* 2003;201:1-6.
- 5.- Castle PE, Lorincz AT, Scout DR, Sherman ME, Glass AG, Rush BB, et al. Comparison between prototype hybrid capture 2 human papillomavirus DNA assays for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer. *J Clin Microbiol* 2003; 41:4022-30.

Received: January 30, 2005

Published: April 11, 2005.

HPV MOLECULAR DIAGNOSIS

María L. Avila-Aguero MD¹, Rolando Ulloa-Gutiérrez MD²

¹Paediatrics Infectious Diseases Specialist. San José, Costa Rica ²Paediatrics Infectious Diseases Fellow. Vancouver, Canada

maluvi@racsacr.ac.cr

To the Editor:

We read with interest the letter by [Dominguez-Gil et al.](#) regarding the molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV). In Costa Rica, the Guanacaste study Project¹ was designed to investigate the role of HPV infection in the development of cervical neoplasia and evaluate new cervical cancer screening technologies. This project identified that HPV-16 alone accounts for approximately half of all cervical cancers in Guanacaste likewise².

The diagnosis of HPV infections in patients at risk of disease in a clinical setting requires a different approach from that used for epidemiological studies, vaccination trials, and natural history studies³. The main interest in HPV relates to its causative role in cervical cancer, one of the most common cancers in women, with an annual incidence of almost half a million and a mortality rate of approximately 50%. The development of highly sensitive DNA detection assays over the past years has revolutionized the diagnosis of HPV and allowed various crucial aspects of HPV infections to be studied. However, diagnostic test results should be interpreted with caution and require careful laboratory validation⁴. There is a clear need for well characterized international quality control panels to compare the various diagnostic methods. The implications of HPV-DNA detection for patient management purposes needs to be addressed properly. Recent studies have shown that the prevalence of HPV-DNA and of multiple HPV genotypes in the same patient is higher than expected. Also, the efficacy of large community-based HPV screening studies depends on the accuracy and predictive values of the diagnostic assays used. To identify women with an increased risk for cervical neoplasia, it is clear that detection of HPV-DNA alone is insufficient and novel algorithms are being developed which combine cytological screening and HPV-DNA analysis, to optimize the positive and negative predictive values for development of disease⁵.

Two different pathways can be used of molecular HPV diagnostics⁶. The first application is aimed at identifying women at risk of developing cervical cancer, either in community-based screening programs or in the clinical setting. Here, a highly sensitive HPV detection assay will greatly overestimate the proportion of women who have low-grade cytological abnormalities. A less sensitive or a quantitative assay might be more effective in identifying women at risk of progression, thus improving both negative and positive predictive values⁷. It is also important that the assay detects only high-risk genotypes, which are associated with a significantly increased risk for cervical carcinoma. The interesting study by Dominguez-Gil and co-workers is of great importance because represents an effort to asses better tests to identify HPV and its clinical correlation.

REFERENCES:

1. Bratti MC, Rodriguez AC, Schiffman M, Hildesheim A, Morales J, Alfaro M, Guillen D, et al. Description of a seven-year prospective

- study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia among 10000 women in Guanacaste, Costa Rica. Rev Panam Salud Publica. 2004;15:75-89
2. Wang SS, Schiffman M, Shields TS, Herrero R, Hildesheim A, Bratti MC, et al. Seroprevalence of human papillomavirus-16, -18, -31, and -45 in a population-based cohort of 10000 women in Costa Rica. Br J Cancer. 2003;89:1248-54
 3. Molijn A, Kleter B, Quint W, van Doorn LJ. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. J Clin Virol 2005; 32S:S43-S51
 4. Daniel RW, Ahdieh L, Hayden D, Cu-Uvin S, Shah KV. Intra-laboratory reproducibility of human papillomavirus identification in cervical specimens by a polymerase chain reaction-based assay. J Clin Virol 2000;19:187-93.
 5. Cuzick J, Sasieni P, Davies P, Adams J, Normand C, Frater A, et al. A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme. Health Technol Assess 1999;3: 1-201.
 6. Snijders PJ, van den Brule AJ, Meijer CJ. The clinical relevance of human papillomavirus testing: relationship between analytical and clinical sensitivity. J Pathol 2003;201:1-6.
 7. Schlecht NF, Trevisan A, Duarte-Franco E, Rohan TE, Ferenczy A, Villa LL, et al. Viral load as a predictor of the risk of cervical intraepithelial neoplasia. Int J Cancer 2003; 103:519-24.

Received: April 1, 2005

Published: April 11, 2005.