



ISSN: 1697-090X

Inicio
Home

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
/ Copyright

Contacto/Contact:



Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;3:1-65

Septiembre - Diciembre 2011 / September - December 2011

EDITORIAL /EDITORIAL

3-5.- OMICS AND BIOINFORMATICS TECHNOLOGIES FOR BIOMEDICAL RESEARCH

6-8.- TECNOLOGÍAS ÓMICAS Y BIOINFORMÁTICA PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA.

Prof. Pilar Muñiz Rodríguez PhD.

Área de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencias. Universidad de Burgos. Burgos, España

ORIGINALS / ORIGINALES

9-16.- RETINOPATÍA MICROANGIOPÁTICA EN DIABÉTICOS TIPO 2. APORTES HEMORREOLÓGICOS AL CONOCIMIENTO DE SU FISIOPATOGENIA

Larisa Ivón Carrera PhD, María Laura Rodríguez Rostan, Liliana Ester Contini MB CAI+D, Mabel D'Arrigo, Raúl Etchepare MD, Marisa Gionotti Biol Chem., Alberto Enrique D'Ottavio

Facultad de Ciencias Médicas, Consejo de Investigaciones y Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas.

Universidad Nacional de Rosario. Facultad de Ciencias Médicas y Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas,

Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe. Argentina

17-23.- PRUEBAS CUTÁNEAS, CON EXTRACTOS ALERGÉNICOS DE ÁCAROS, EN PACIENTES ASMÁTICOS DE LAS CIUDADES DE MACHALA (ECUADOR) Y DE CAMAGÜEY (CUBA).

Iván Oswaldo Tinoco Morán, Feres Abou Khair, Rodolfo Celio Murillo, Olimpio Rodríguez Santos, Enrique Toribio Pájaro

Clínica "Torre Médica", Ciudad de Machala, Ecuador. Clínica "Santa Rosa", El Tigre, Venezuela. Tehuacán, México.

Camagüey, Cuba. Cuautla, Morelos, México.

24-33.- COMPORTAMIENTO DE MORTALIDAD EN EL SERVICIO DE NEFROLOGÍA. AÑOS 2009-2010. LAS TUNAS.

José Luis Rodríguez López, Omar Batista Guerrero.

Nefrología. Hospital General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna". Las Tunas. Cuba.

34-38.- EVALUACIÓN DEL MANEJO TUBULAR DEL POTASIO EN PACIENTES CIRRÓTICOS TRATADOS CON COMBINACIÓN DE FUROSEMIDA + ESPIRONOLACTONA

39-43.- ASSESSMENT OF THE TUBULAR HANDLING OF POTASSIUM IN CIRRHOTIC PATIENTS TREATED WITH A COMBINATION OF FUROSEMIDE + SPIRONOLACTONE

Musso C, Casciato P, Gaité L, Vilas, Navarro M, Martínez B, Rivera H, Luxardo R, Algranati L, Gadano A.

Nephrology Service and Hepatology Department of the Internal Medicine Service. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

44-52.- EL NÚMERO Y POSICIÓN DE LOS ÁTOMOS DE BROMO EN COMPUESTOS DERIVADOS DEL 2-FURILETILENO AFECTAN LA CITOTOXICIDAD E INDUCEN RESISTENCIA EN CÉLULAS DE MAMÍFEROS

Oscar C. Hernández, Yudiska Martínez, Lizdenia Barrueta, Nayadis Vazquez, Sandra Fernández, Gisselle C. Perez.

Centro de Inmunología y Productos Biológicos (CENIPBI), Departamento de Farmacología. Universidad Ciencias

Médicas. Camagüey. Centro de Bioactivos Químicos (CBQ), Universidad Central de Las Villas. Villa Clara. Cuba.

CASE REPORTS / CASOS CLÍNICOS

53-56.- FIEBRE Q. A PROPOSITO DE UN CASO CON LINFOCITOSIS ABSOLUTA

Laura Martínez González, Beatriz Cuevas Ruiz

Servicio de Análisis Clínicos, Servicio de Hematología-Hemoterapia. Hospital Universitario de Burgos. España

INTERNET REVIEWS / REVISIONES EN INTERNET

57-61.- OBSTRUCTIVE NEPHROPATHY: ITS PHYSIOPATHOLOGY

Carlos G. Musso, Matilde Navarro, Ricardo Jauregui

**Renal Physiology Section. Nephrology Division. Hospital Italiano de Buenos Aires. Hospital Italiano de San Justo
Agustín Rocca. Buenos Aires. Argentina**

LETTERS TO THE EDITOR / CARTAS AL EDITOR

62-63.- FOTOFÉRESIS EXTRACORPÓREA: FUNDAMENTO E INDICACIONES

Paula Enz, Ricardo Galimberti

Servicio de Dermatología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

**64-65.- SIGNS AND REASONS ACCOUNTING FOR SOME KEY WEAKNESSES IN A PURE PBL CURRICULUM:
A TEN YEARS EXPERIENCE IN ARGENTINA**

Alberto Enrique D'Ottavio

Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Argentina



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:



Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;3:3-5

Editorial:

OMICS AND BIOINFORMATICS TECHNOLOGIES FOR BIOMEDICAL RESEARCH

Prof. Pilar Muñiz Rodríguez PhD

**Titular del Área de Bioquímica y Biología Molecular
Facultad de Ciencias. Universidad de Burgos.
Burgos, España**

[pmuniz @ ubu.es](mailto:pmuniz@ubu.es)

Version española

Advances in bioinformatics, together with development of the high-throughput biological methods, have led to the advance of the 'omics'. Under the name of 'omics' disciplines¹⁻² are included a wide range of fields, which now range from genomics (study of the genome), proteomics (the study of the structure, function, location and interaction of proteins), transcriptomics (the mRNA and gene expression), metabolomics (metabolites and metabolic networks), the pharmacogenomics (the quantitative study of how genetics affects drug treatment), the physiomics (physiological studies) and nutrigenomics (effects of foods and food constituents on gene expression), etc

The development of these disciplines involves the use of omics technologies, which require the use of high throughput methods (microarrays, NMR, HTS, HPLC-MS ...) allowing it handle complex biological samples in large quantities with high sensitivity and specificity. As a result, it generates large amounts of data needed to understand the interrelationships between different molecular components.

The study and analysis of this vast amount of data is possible by bioinformatics³. Bioinformatics is a discipline that uses information technology to organize, analyze and distribute information on biomolecules in order to answer complex questions. Free access to the Internet allows all information is accessible to everyone. This arise as a need for make sense of the amount of biological data generated in recent decades, and to the increase of techniques capable of detecting a large number of alterations in different molecular components (gen, proteins, metabolites, etc)⁴.

In biomedicine, the 'omics' technologies facilitate the development of new biomarkers for early diagnosis and prognosis of various diseases, which is essential for the implementation of treatments⁵. In this sense the "omics" technologies allow the identification of signaling molecules associated with growth and cell death, which facilitates the monitoring of functional changes, molecular, cellular damage and the study of drug response. Thus, proteomics has shown its potential in the search for gene expression biomarkers for use both for diagnosis and prognosis of many diseases (cancer, cardiovascular...). Metabolomics allow the identification of biomarkers for diseases diagnosis, drug research, nutritional studies related to metabolism and metabolic disorders. Pharmacogenomics, allows knowing which are the genetic factors that affect for absorption, metabolism and drug action mechanims. These techniques allow a better understanding and identification of molecular alterations and the development of biomarkers for diagnosis, prognosis and prediction of response to treatment⁶⁻⁸.

In summary, the impressive progress that the 'omics' technologies are experiencing in recent years favors the development of new therapeutic and diagnostic methods in the world of biomedicine.

REFERENCES

- 1.- Casado-Vela J, Cebrián A, Gómez Del Pulgar MT, Lacal JC. [Approaches for the study of cancer: towards the integration of genomics, proteomics and metabolomics](#). Clin Transl Oncol. 2011; 13(9):617-28.
2. Baumgartner C, Osl M, Netzer M, Baumgartner D. [Bioinformatic-driven search for metabolic biomarkers in disease](#). J Clin Bioinforma 2011; 1(1):2.
- 3.- Altman RB, Miller KS. [Translational bioinformatics year in review](#). J Am Med Inform Assoc 2011; 18:358-366.
- 4.- National Human Genome Research Institute. An overview of the Human Genome Project. <http://www.genome.gov/>

5.- Abu-Asab MS, Chaouchi M, Alesci S, Galli S, Laassri M, Cheema AK, Atouf F, Vanmeter J, Amri H. Biomarkers in the age of omics: Time for a systems biology approach. OMICS, 2011; 15: 105-112

6.- Balch WE. Introduction to section II: omics in the biology of cystic fibrosis. Methods Mol Biol (Clifton, N.J.) 2011; 742: 189-191

7.- Griffiths WJ, Koal T, Wang Y, Kohl M, Enot DP, Deigner HP. Targeted metabolomics for biomarker discovery. Angew Chem Int Ed Engl. 2010; 26;49(32):5426-5445.

8.- Dorrestein PC, Carroll KS. 2011. 'Omics' of natural products and redox biology. Curr Opin Chem Biol. 2011; 15:3-4

CORRESPONDENCE:

Prof. Pilar Muñoz Rodríguez PhD.

Titular del Área de Bioquímica y Biología Molecular

Facultad de Ciencias. Universidad de Burgos.

Burgos, España

Mail: [pmuniz @ ubu.es](mailto:pmuniz@ubu.es)



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:



Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;3:6-8.

Editorial:

TECNOLOGÍAS ÓMICAS Y BIOINFORMÁTICA PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA.

Prof. Pilar Muñoz Rodríguez PhD

**Titular del Área de Bioquímica y Biología Molecular
Facultad de Ciencias. Universidad de Burgos.
Burgos, España**

[pmuniz @ ubu.es](mailto:pmuniz@ubu.es)

English Version

Los avances en bioinformática, junto al desarrollo en la biología de tecnologías de alto rendimiento (*high-throughput biological methods*), han contribuido al avance de las ciencias "ómicas". Bajo este nombre de "ómicas" se engloban diferentes disciplinas^{1,2} como la genómica (estudio del genoma y función de los genes), la proteómica (estudio de la estructura, función, localización e interacción de proteínas), la transcriptómica (estudio del mRNA y expresión génica), la metabolómica (estudio de los metabolitos y productos metabólicos), la farmacogenómica (estudio cuantitativo de cómo la genética afecta al tratamiento con fármacos), la fisiómica (estudio de la fisiología dinámica y funciones del organismo completo) y la nutrigenómica (expresión de genes en respuesta a la dieta), etc.

El desarrollo de estas disciplinas implica el uso de las tecnologías ómicas, que requieren el uso de métodos de alto rendimiento (microarrays, RMN, HTS, HPLC-MS...) con las que se puedan manejar muestras biológicas complejas en grandes cantidades, con una alta sensibilidad y especificidad¹. Como

resultado se genera un gran volumen de datos necesarios para entender las interrelaciones entre los diferentes componentes moleculares.

El estudio y análisis de esta vasta cantidad de datos es posible gracias a la bioinformática³. La bioinformática es una disciplina que utiliza la tecnología de la información para organizar, analizar y distribuir la información sobre biomoléculas con la finalidad de responder preguntas complejas. El libre acceso a Internet permite que toda esta información esté al alcance de las manos de todo el mundo. Surge como una necesidad de encontrar sentido a la cantidad de datos biológicos generados en las últimas décadas, paralelo al incremento de técnicas capaces de detectar un gran número de alteraciones en los diferentes componentes moleculares (genes, proteínas, metabolitos, etc)⁴.

En biomedicina las tecnologías 'ómicas', facilitan el desarrollo de nuevos marcadores para el diagnóstico precoz y pronóstico de diferentes enfermedades, lo cual es esencial para la aplicación de tratamientos⁵. En este sentido las tecnologías "ómicas" permiten la identificación de moléculas de señalización asociadas con el crecimiento y muerte celular, que facilita el seguimiento de alteraciones funcionales, moleculares, de daño celular y el estudio de la respuesta a fármacos. Así, la proteómica ha demostrado su enorme potencial en la búsqueda de biomarcadores de expresión génica para su utilización tanto para el diagnóstico como pronóstico de múltiples enfermedades (cáncer, cardiovasculares...). La metabolómica constituye también otro recurso muy esperanzador en la identificación de biomarcadores para el diagnóstico de enfermedades, investigación de fármacos, estudios nutricionales relacionados con el metabolismo y desórdenes metabólicos. La farmacogenómica, permite conocer cuáles son los factores genéticos que inciden sobre la síntesis de proteínas responsables de la absorción, el metabolismo y la acción de los medicamentos. Estas técnicas permiten una mejor comprensión e identificación de alteraciones moleculares y el desarrollo de biomarcadores para el diagnóstico, pronóstico y predicción de la respuesta a los tratamientos⁶⁻⁸.

En resumen, el espectacular avance que las tecnologías "ómicas" están experimentando en los últimos años facilitará el desarrollo de nuevos métodos terapéuticos y de diagnóstico en el mundo de la biomedicina.

REFERENCIAS

- 1.- Casado-Vela J, Cebrián A, Gómez Del Pulgar MT, Lacal JC. [Approaches for the study of cancer: towards the integration of genomics, proteomics and metabolomics.](#) Clin Transl Oncol. 2011; 13(9):617-28.
2. Baumgartner C, Osl M, Netzer M, Baumgartner D. [Bioinformatic-driven search for metabolic biomarkers in disease.](#) J Clin Bioinforma

2011; 1(1):2.

3.- Altman RB, Miller KS. Translational bioinformatics year in review. J Am Med Inform Assoc 2011; 18:358-366.

4.- National Human Genome Research Institute. An overview of the Human Genome Project. <http://www.genome.gov/>

5.- Abu-Asab MS, Chaouchi M, Alesci S, Galli S, Laassri M, Cheema AK, Atouf F, Vanmeter J, Amri H. Biomarkers in the age of omics: Time for a systems biology approach. OMICS, 2011; 15: 105-112

6.- Balch WE. Introduction to section II: omics in the biology of cystic fibrosis. Methods Mol Biol (Clifton, N.J.) 2011; 742: 189-191

7.- Griffiths WJ, Koal T, Wang Y, Kohl M, Enot DP, Deigner HP. Targeted metabolomics for biomarker discovery. Angew Chem Int Ed Engl. 2010; 26;49(32):5426-5445.

8.- Dorrestein PC, Carroll KS. 2011. 'Omics' of natural products and redox biology. Curr Opin Chem Biol. 2011; 15:3-4

CORRESPONDENCIA:

Prof. Pilar Muñoz Rodríguez PhD.

Titular del Área de Bioquímica y Biología Molecular

Facultad de Ciencias. Universidad de Burgos.

Burgos, España

Mail: [pmuniz @ ubu.es](mailto:pmuniz@ubu.es)



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:



RETINOPATÍA MICROANGIOPÁTICA EN DIABÉTICOS TIPO 2. APORTES HEMORREOLÓGICOS AL CONOCIMIENTO DE SU FISIOPATOGENIA

Larisa Ivón Carrera PhD^{1,4}, María Laura Rodríguez Rostan⁴,
Liliana Ester Contini MB CAI+D⁵, Mabel D´Arrigo PhD³,
Raúl Etchepare MD, Marisa Gionotti Biol Chem.⁴,
Alberto Enrique D´Ottavio PhD^{1,2}

¹Facultad de Ciencias Médicas, ²Consejo de Investigaciones y ³ Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas.
Universidad Nacional de Rosario. Rosario.

⁴Facultad de Ciencias Médicas y ⁵Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas. Universidad Nacional del Litoral. Santa Fe.
Argentina

aedottavio@hotmail.com

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;3:9-16.

[Comentario del revisor Dra Sandra Liliana Quijano](#). Especialista en Medicina Interna, Medicina Intensiva y Hemoterapia.
Hospital J.C.Perrando. Chaco - Argentina

[Comentario del revisor Dra. Beatriz Cuevas Ruiz, PhD](#). Especialista en Hematología y Hemoterapia. Complejo Asistencial
universitario de Burgos. España.

[Comentario del revisor Bioq. Analia Alejandra Fernández](#). Servicio de Hematología. Hospital Dr. Julio C. Perrando. Chaco-
Argentina.

RESUMEN:

La retinopatía diabética es una de las complicaciones crónicas de la Diabetes Mellitus, constituye la principal causa de ceguera en Occidente y se halla relacionada con cambios microcirculatorios. En su fisiopatogenia proponemos la intervención de parámetros hemorreológicos clave como la fibrinogenemia, determinada con el método de Claus, y/o la agregación eritrocitaria, cuantificado por un parámetro de forma (ASP - Aggregate Shape Parameter -).

Los resultados obtenidos: (1) ratifican la presencia y relevancia de la retinopatía como complicación crónica en pacientes diabéticos tipo 2; (2) identifican a la fibrinogenemia como participante en su génesis y como indicador para la detección de posibles lesiones oculares y, a la vez, corroboran la pertinencia de punto de corte de 295 mg% para esta variable; (3) suman a este respecto, un valor aún menor de 285 mg% para aquéllas; (4) morigeran el rol de la agregación eritrocitaria en la fisiopatogenia de las lesiones oculares; (4) resaltan, en contraste, la relevancia de la fibrinogenemia y de la agregación eritrocitaria en diabéticos con lesiones oculares proliferativas y cutáneas microangiopáticas simultáneas.

Más allá de lo hallado, subrayamos la importancia de la realización anual del fondo de ojo

PALABRAS CLAVE: Retinopatía. Diabetes tipo 2. Hemorreología

SUMMARY:

Diabetic retinopathy is one of the chronic complications in Diabetes Mellitus. It constitutes the main cause of blindness in the Western world and is related with microcirculatory changes. In its physiopathogeny, we propose the participation of key hemorheologic parameters as fibrinogenemia (determined by the Clauss method) and/or erythrocyte aggregation (quantified through ASP -Aggregate Shape Parameter-).

The obtained results: (1) confirm the presence and relevance of retinopathy as a chronic complication in type 2 diabetic patients; (2) identify to fibrinogenemia as taking part in its genesis and as an indicator for the detection of possible ocular lesions and, moreover, corroborate the pertinence of 295 mg% as an adequate cut off for this variable; (3) add, in this regard, a still lower value (285 mg%); (4) diminish the role of erythrocyte aggregation in the origin of ocular lesions; (4) emphasize, in contrast, the relevance of fibrinogenemia and erythrocyte aggregation in diabetic patients with simultaneous microangiopathic proliferative ocular and skin lesions.

Exceeding the aforesaid reported data, we finally outline the importance of an annual examination of the eye-ground.

KEYWORDS: Retinopathy. Type 2 Diabetes. Hemorheology

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) es un desorden metabólico crónico, caracterizado por niveles persistentemente elevados de glucosa en sangre y causado por una alteración en la secreción y/o acción de la insulina, que afecta, además, al metabolismo del resto de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas. Su importancia para la Atención Primaria de la Salud radica en su elevada prevalencia (en el mundo occidental, ésta oscila entre el 2 y el 6% de la población) y en sus frecuentes complicaciones crónicas (micro y macrovasculares), lo que, a la par, de comprometer la calidad de vida de las personas afectadas, deviene, a la postre, una de las principales causas de invalidez y mortalidad prematura^{1,2}

El preocupante problema de salud que implica excede lo antedicho pues suma a ello su universalidad, el alto costo que demanda su atención y el hecho de que su creciente presencia no haga distinción racial, de edad o de nivel socioeconómico. Baste decir que, estimativamente, un 50% de los casos permanece sin diagnosticar; esto es, por cada persona con DM conocida existe una con esta metabopatía desconocida^{1,2}.

Durante su evolución, quienes la padecen se hallan expuestos, como ya se dijo, a una serie de complicaciones crónicas entre las que se cuentan la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía. En tal sentido, se postula que en éstas, cuanto en otras menos mencionadas pero relevantes como la dermatopatía microangiopática (rubeosis facial, púrpura pigmentaria, dermatopatía diabética, eritema símil erisipela y telangiectasias periungueales) participan distintos mecanismos entre los que las alteraciones de la microcirculación juegan un rol nada desdeñable³.

Lo antedicho justifica el estudio de éstas a través de la Hemorreología, cuyo objeto de estudio son las propiedades deformables y de flujo de los constituyentes celulares y plasmáticos de la sangre, lo que la vincula con la fisiopatogenia de aquéllas y de las aludidas complicaciones. Los factores hemorreológicos, entre los que se hallan algunos clave como la fibrinogenemia y la agregación eritrocitaria, pueden determinar cambios en las propiedades reológicas de la sangre y afectar así la circulación en distintos territorios ocasionando, entre otros, alteraciones en el endotelio y aumento de la tendencia agregante de la sangre⁴⁻⁶. Precisamente, han sido reportados ya cambios en parámetros hemorreológicos en pacientes diabéticos, particularmente en aquéllos con complicaciones crónicas^{3, 7-9}.

En tal contexto, corresponde señalar que la retinopatía diabética, principal causa de ceguera en Occidente, es una microangiopatía progresiva que afecta arteriolas, capilares y vénulas postcapilares, y que se caracteriza por la presencia de oclusión vascular y extravasación hemática. Clínicamente, de acuerdo con el ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, National Eye Institute, USA), la retinopatía diabética se clasifica en no proliferativa (o de base) y proliferativa, según evidencia o no signos de neovascularización. Estos vasos son distintos a los habituales de la retina desde que no presentan barrera hematorretinal y crecen sustentados en un tejido fibroso con capacidad contráctil, lo que favorece complicaciones como hemorragias prerretinales o vítreas, desprendimientos retinales traccionales y glaucoma secundario, entre las salientes¹⁰. En la actualidad, hay quienes fisiopatológicamente han propuesto en su génesis una interacción neurovascular¹¹.

El presente trabajo corrobora la presencia de retinopatía en pacientes diabéticos tipo 2, analiza en ellos dos factores hemorreológicos clave (fibrinogenemia y agregación eritrocitaria), escudriña la potencial vinculación entre la retinopatía diabética y la alteración de estos parámetros y, tomando en cuenta una publicación precedente en piel¹², evalúa si el estudio de aquellos factores puede contribuir a establecer lo más tempranamente posible la probabilidad de padecer complicaciones crónicas, como lo es la retinopatía microangiopática, a fin de determinar su impacto en la atención y el seguimiento de tales pacientes y de actuar directamente sobre ellas.

MATERIAL Y METODOS

Fueron estudiados 83 pacientes, varones y mujeres, a quienes se les realizó una evaluación clínica relacionada con su DM: tiempo de evolución, control metabólico (hemoglobina glicosilada), presencia de hipertensión arterial (HTA) y existencia de lesiones oculares (LO) y de lesiones cutáneas microangiopáticas (LCMA). En ellos fueron analizados dos parámetros hemorreológicos clave: fibrinogenemia y agregación eritrocitaria. Todos los pacientes superaban los 50 años de edad y habían sido diagnosticados como diabéticos tipo 2 por su médico tratante. A modo de controles, fueron consideradas 18 personas de ambos sexos, mayores de 50 años, clínica y bioquímicamente sanas. En los enfermos y los controles, atendidos en la misma unidad hospitalaria, fueron excluidos los tabaquistas, los afectados por patologías capaces de producir cambios hemorreológicos, y/o quienes se hallaban en tratamiento con fármacos susceptibles de alterar la reología sanguínea, tener efecto inmunosupresor y/o poseer acción antiinflamatoria.

En base a lo expuesto, fueron conformados tres grupos: diabéticos con y sin LO y controles.

La presente investigación, estrictamente ajustada a la Guía Ética Internacional para Investigaciones Biomédicas con Sujetos Humanos (Organización Mundial de la Salud, 2002), fue autorizada por la Comisión de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas (UNR).

La fibrinogenemia y la agregación eritrocitaria, llevadas a cabo en muestras sanguíneas extraídas por punción venosa y mezcladas con EDTA, fueron respectivamente determinadas por el método de Clauss, con coagulómetro CLOT-1A y reactivo químico Wiener LAB LOT 107523, y por un parámetro de forma: el ASP (Aggregation Shape Parameter) mediante análisis y digitalización de imágenes provistas por video cámara Sony con el software IPP PLUS 2.1¹³ El valor de la ASP varía usualmente entre 0 y 1, siendo 1 el área proyectada de un círculo. Los agregados eritrocitarios de los controles sanos forman columnas eritrocitarias llamadas rouleaux en tanto que el aumento de la tendencia agregante se traduce morfológicamente en la formación de clusters y valores de ASP más próximos a 1.

Análisis Estadístico: Los datos categóricos fueron comparados con los tests del ji-cuadrado y exacto de Fischer. Las variables continuas, cuyos resultados se expresan como media \pm desvío estándar, fueron analizadas mediante el test de Kruskal-Wallis en los tres grupos estudiados así como con los tests t de Student para muestras grandes y U de Mann-Whitney para muestras pequeñas. Todas las variables fueron descritas y algunas de ellas graficadas con diagramas de caja (Box y Whisker-plots). Asimismo, fue aplicada la curva ROC, a fin de verificar si el punto de corte (cut off) seleccionado resultaba ventajoso, en conjunto con pruebas diagnósticas de validez (sensibilidad y especificidad) y de seguridad (valores predictivos positivo y negativo)¹⁴⁻¹⁵. Los datos fueron procesados a través del software original SPSS versión 17.0 y la significación estadística establecida en $\alpha = 0.05$.

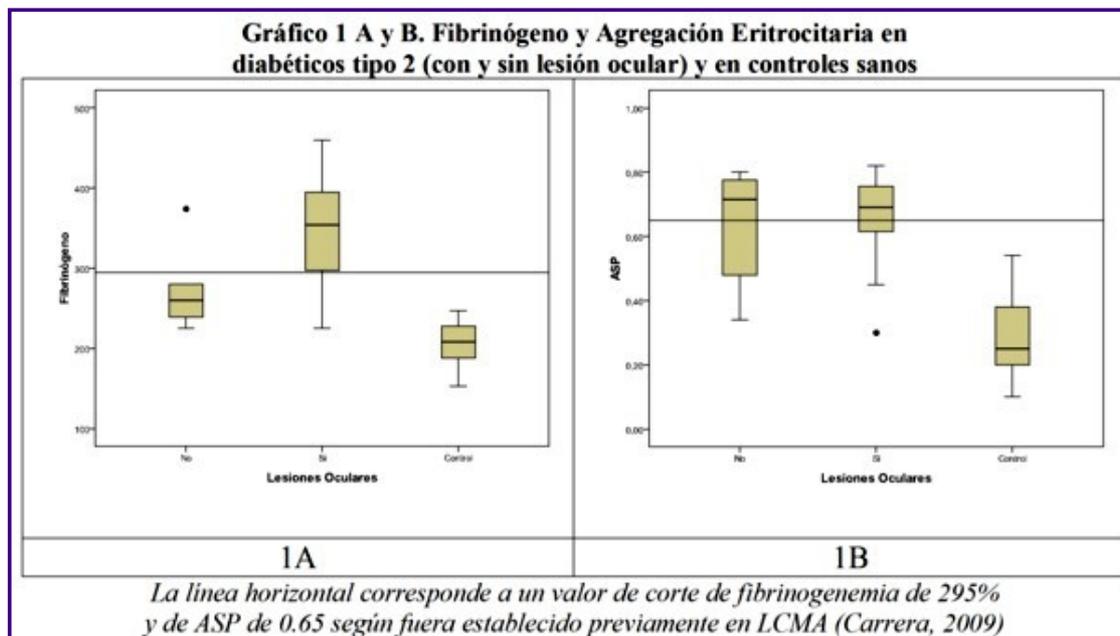
RESULTADOS

De los 83 pacientes estudiados, 72 (84, 79%) presentaron LO (29 del tipo proliferativo - LOP -). A su vez, en 14 de los 29 con LOP fueron detectadas LCMA.

Si bien el tiempo de evolución promedio de la DM para los pacientes con LO fue de 13 años y de 8.9 años para los que no las tenían, no se registraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0.088$).

El 87% de los 72 pacientes con LO no presentó buen control metabólico en tanto que el 70% de los 11 restantes, sin LO, sí lo tuvo. A su vez, el 61% de los pacientes con LO y el 77% de aquéllos sin ellas, padecían HTA. En uno y otro caso, no fue revelada asociación entre ambos grupos ($p = 0.092$ y 0.356 , respectivamente).

Los resultados hemorreológicos son exhibidos en los Gráficos 1A (valores de fibrinógeno) y 1B (valores de ASP), agrupados como: sin LO (asentados como NO), con LO (notados como Lesiones Oculares) y control.



En el gráfico 1A, se muestra que los pacientes sin LO (con excepción de un outlier) y los controles evidenciaron valores de fibrinogenemia menores a 295 mg% (273.00 ± 21.49 mg% y 200.29 ± 46.81 mg%, respectivamente) mientras que el 75% de los pacientes con esta lesión reveló valores superiores (343.39 ± 59.61 mg%). Comparando los tres grupos precitados hubo diferencias altamente significativas ($p < 10^{-3}$) en esta variable.

Para el valor de corte de 295 mg%, se obtuvo un área bajo la curva ROC de 0.827, significativamente mayor que 0.5 ($p = 0.01$).

Empleando este valor de corte para una posible predicción entre la presencia o no de LO en diabéticos tipo 2, los resultados referidos a sensibilidad, especificidad y valores predictivos fueron los recopilados en la Tabla 1

Tabla 1. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos para una fibrinogenemia de 295mg% como valor de corte para diabéticos tipo 2 con lesión ocular

	Valor (%)	IC 95%
Sensibilidad	75.6	61.25; 89.97
Especificidad	83.3	45.18; 100.00
Valor predictivo positivo	96.8	89.28; 100.00
Valor predictivo negativo	33.0	6.14; 60.52

IC 95%: intervalo de confianza del 95%

De acuerdo, también, a la antedicha curva ROC se visualizó que las LO podían estar asociadas a valores todavía menores de fibrinógeno plasmático (285 mg%). Con este nuevo valor, se lograron valores de validez y de seguridad que son sintetizados en la Tabla 2

Tabla 2. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos para una fibrinogenemia de 285mg% como valor de corte para diabéticos tipo 2 con lesión ocular

	Valor (%)	IC 95%
Sensibilidad	78.0	64.16; 91.94
Especificidad	83.3	45.18; 100.00
Valor predictivo positivo	97.0	89.61; 100.00
Valor predictivo negativo	35.7	7.04; 64.39

IC 95%: intervalo de confianza del 95%

Por su lado, en el gráfico 1B, se halló en ASP que los controles se ubicaban debajo del valor de 0.65 (0.28 0.13) en tanto que los promedios correspondientes a pacientes sin y con LO, lo hacían sobre el mismo (0.64 ± 0.16 y 0.66 ± 0.12 , respectivamente), sin diferencia significativa entre estos últimos ($p=0.738$). Comparando los tres grupos precitados hubo en esta variable diferencias altamente significativas ($p<10^{-3}$).

Para el valor de corte de 0.65, se obtuvo un área bajo la curva ROC de 0.506, la que no fue estadísticamente significativa ($p=0.945$). Utilizando este valor de corte para una posible predicción entre la presencia o no de LO en diabéticos tipo 2, los resultados obtenidos vinculados con sensibilidad, especificidad y valores predictivos se resumen en Tabla 3.

Tabla 3. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos para ASP 0.65 como valor de corte para diabéticos tipo 2 con lesión ocular

	Valor (%)	IC 95%
Sensibilidad	62.3	48.27; 76.26
Especificidad	41.7	9.67; 73.73
Valor predictivo positivo	82.5	69.47; 95.53
Valor predictivo negativo	20.0	2.32; 37.68

IC 95%: intervalo de confianza del 95%

En ésta se registraron valores menores en validez y seguridad que en las tablas 1 y 2. Finalmente, en los 14 de los 29 pacientes que presentaban LOP y LCMA, los valores de fibrinogenemia fueron de 369.31 ± 41.99 y de ASP, 0.70 ± 0.07 superando en ambos casos los valores de corte establecidos.

DISCUSIÓN

Resultados hemorreológicos obtenidos previamente en pacientes diabéticos tipo 2, con y sin LCMA, sugirieron una más que posible participación de las alteraciones del flujo sanguíneo en la fisiopatogenia de las complicaciones crónicas de esta enfermedad y permitieron, asimismo, desarrollar modelos de clasificación de un individuo según sus probabilidades futuras de evidenciar tales lesiones¹².

En el presente estudio, el alto porcentaje de pacientes diabéticos tipo 2 que presentaron LO, con un número destacable de LOP, ratificó en ellos la presencia y relevancia de la retinopatía microangiopática.

Estas LO, en línea con lo que se reporta en la bibliografía especializada^{16,17}, fueron detectadas en quienes revelaban mayor tiempo promedio de evolución de su DM, más allá de la ausencia de significación estadística respecto de los pacientes sin LO.

Aun cuando el control metabólico y la HTA son considerados igualmente factores de riesgo para el desarrollo de LO, no fueron halladas aquí asociaciones significativas en ambos casos, en consonancia con lo comunicado por Smith et al (2007)¹⁸.

Ditzel (1968) y Le Devehat et al., (2000), entre otros, intentando explicar la microangiopatía diabética en distintos territorios orgánicos analizaron los componentes sanguíneos excediendo el estudio endotelial y extendiendo el ámbito de estudio de la fisiopatogenia de la DM al propio flujo sanguíneo^{8,19}.

En lo que hace a la fibrinogenemia y considerando como valor de corte 295 mg%¹², se logró discriminar pacientes diabéticos con y sin LO. Por su parte, los resultados referidos a la curva ROC así como a sensibilidad, especificidad y valores predictivos señalaron al fibrinógeno plasmático como buen indicador de posibles LO.

Más aún, fue constatado un nuevo valor de corte para la fibrinogenemia (285 mg%) con una validez y una seguridad aceptables y equivalentes a las observadas con 295 mg%. Esto suma repercusión diagnóstica para la retinopatía diabética.

La evaluación de la fibrinogenemia, sin reemplazar la realización anual del fondo de ojo, podría ser considerada de valía complementaria. En ese marco, ante la aparición de valores superiores a los mencionados, deviene una advertencia para aumentar la frecuencia de controles oftalmológicos y para el control de otros factores (estilo de vida, alimentación) involucrados en el aumento de los niveles de fibrinógeno plasmático.

Fukisawa et al. (2002) comunicaron elevación de este último en pacientes con retinopatía diabética y sugirieron el papel del mismo asociado al aumento de la viscosidad plasmática en el desarrollo de aquélla. Este hecho se agrega a la actual calificación del fibrinógeno como biomarcador de inflamación asociado a la disfunción microvascular (Lominadze, 2009)^{5, 20}. De tal modo, lo que aquí se aporta coadyuva a lo arriba reseñado.

En lo que atañe a la agregación eritrocitaria (ASP) en estos pacientes no se registró significación estadística entre su aumento y la presencia de la LO. Empero, hallazgos previos ratificaron la presencia de agregados anómalos en pacientes diabéticos que podrían estar vinculados con el aumento de la fibrinogenemia y desialización de la membrana plasmática eritrocitaria, entre otros^{13, 21}.

A su vez, los resultados referidos a la curva ROC y a sensibilidad, especificidad y valores predictivos, a diferencia de lo acontecido con la fibrinogenemia, no harían del ASP una buena prueba diagnóstica para LO, como sí ha demostrado serlo para las LCMA¹².

Concluyendo, el presente trabajo:

- ratifica la presencia y relevancia de la retinopatía microangiopática como complicación crónica en pacientes diabéticos tipo 2
- identifica a la fibrinogenemia, como participante en su génesis y adecuado indicador para la detección de las LO, confirmando para ella el valor de corte de 295 mg%, establecido inicialmente para las LCMA por Carrera (2009)¹², y corrobora, además, la pertinencia del valor de corte seleccionado para esta variable
- suma a este respecto y para las LO, un valor aún menor de 285 mg% que supera lo hallado para las LCMA¹²
- morigerara el rol de la agregación eritrocitaria en la fisiopatogenia de las LO, al contrario de lo acontecido para las LCMA¹². No obstante, y en virtud del valor predictivo positivo, convendría que los pacientes sin LO pero con ASP igual o mayor a 0,65 fueran evaluados más frecuentemente a fin de detectar y de tratar LO tempranas
- resalta, en contraste, la relevancia de la fibrinogenemia y de la agregación eritrocitaria en diabéticos con LOP y LCMA

Resumiendo, y en sintonía con el precitado trabajo hemorreológico en piel¹², cuanto más temprano se detecten determinadas alteraciones hemorreológicas (cuya detección no sustituye, en modo alguno, la realización anual del fondo de ojo), mayor será la probabilidad de prever la aparición de complicaciones crónicas, entre ellas la retinopatía microangiopática, a fin de actuar directamente sobre éstas, visto su impacto en la atención y el seguimiento de los pacientes con DM tipo 2.

REFERENCIAS

1. Gómez García, MC. Epidemiología de la Diabetes. Programa de Atención a la Diabetes en Atención Primaria de la Salud. Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria. [on line] 2010. [vista 1 junio 2011]. Available from: <http://www.grupodiabetessamfyc.cica.es/index.php/guia-clinica/aspectos-generales/epidemiologia/74-prevalencia.html>
2. Nolan CJ, Damm P, Prenki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *The Lancet*. 2011; 378: 169-181
3. Carrera LI, Etchepare R, D'Arrigo M, Vaira SM, Valverde J, D'Ottavio AE, Foresto P. Hemorheologic changes in type 2 diabetic patients with microangiopathic skin lesions. A linear discriminant categorizing analysis. *J Diabetes Complications*. 2008; 22: 132-136
4. De Almeida JP, Freitas-Santos T, Saldanha C. Fibrinogen-dependent signaling in microvascular erythrocyte function: implications on nitric oxide efflux *J Membr Biol*. 2009; 231:47-53
5. Lominadze D, Dean WL, Tyagi SC, Roberts AM. Mechanisms of fibrinogen-induced microvascular dysfunction during cardiovascular disease. *Acta Physiol*. 2010; 198:1-13
6. Steinvil A, Berliner S, Shapira L, Rgowski O, Justo D, George J, Halkin A, Keren G, Finkelstein A, Banai S, Arbel Y. Time to rheology in acute myocardial infarction: inflammation and erythrocyte aggregation as a consequence and not necessarily as precursors of the disease. *Clin Res Cardiol*. 2010; 99: 651-656
7. Salama Benarroch, I. Rubinstein de Salama A, Bregni C. Diabetes, hemorreología y microcirculación. Buenos Aires

(Argentina), Edit. Akadia, 1996

8. Le Dévéhat C, Khodabandehlou T, Vimeux M. Diabetes Mellitus and fibrinogen. Hemorheological and microcirculatory consequences. *J Mal Vasc.* 2000 ; 1 : 53-57

9. D'Arrigo M, Carrera LI, Foresto P, Etchepare R, D'Ottavio A, Valverde J, Rasia R: Hemorreología y microangiopatía diabética. *Medicina (Buenos Aires).* 2003; 63: 535-535

10. Kansky J. *Oftalmología Clínica.* 5ª Ed. Elsevier S.A. España, 2006

11. Quian H, Ripps H. Neurovascular interaction and the pathophysiology of diabetic retinopathy *Exp Diabetes Res.* 2011; 1-11

12. Carrera LI. Lesiones cutáneas atribuidas a la microangiopatía diabética. Contribuciones hemorreológicas al entendimiento de su fisiopatogenia. Tesis doctoral. 2009. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires (Argentina)

13. Carrera LI, Etchepare R, Foresto P, D'Arrigo M, Valverde J, Rasia RJ. Hemorreología y Diabetes: algunos aportes para la práctica médica *Rev Med Rosario.* 2002; 68: 45-49

14. Altman D. *Practical statistical for medical research.* 8ª Ed. Chapman & Hall Eds. London (UK), 1997

15. Armitage P, Berry G, Matthews JNS. *Statistical methods in medical research.* 4th. Ed. Blackwell Scientific Publications. Oxford (UK), 2002

16. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) [on line] 2008. [vista 28 mayo 2011]. Available from: <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/control/index.htm>

17. American Diabetes Association: Diabetic nephropathy (Position Statement). *Diabetes Care* 2001; 24(Suppl. 1): S69-S72

18. Smith T, Szetu J, Bourne R. The prevalence and severity of diabetic retinopathy, associated risk factors and vision loss in patients registered with type 2 diabetes in Luganville, Vanuatu. *Br J Ophthalmol.* 2007; 91: 415-419

19. Ditzel J. Whole blood viscosity and related components in diabetes mellitus. *Danish Med Bull.* 1968; 4: 48-54

20. Fukisawa T, Ikagami H, Yamato E, Kawaguchi Y et al. Association of plasma fibrinogen level and blood pressure with diabetic retinopathy and renal complications associated with proliferative diabetic retinopathy in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2002; 16:522-526

21. Foresto P, D'Arrigo M, Carrera LI, Etchepare Cuezso R, Valverde J, Rasia RJ. Evaluation of red cells aggregation by computerized image analysis in diabetes. *Medicina (Buenos Aires).* 2000; 60: 570-572

CORRESPONDENCIA:

Alberto E. D'Ottavio
Matheu 371
2000 Rosario (Santa Fe)
ARGENTINA
mail aedottavio@hotmail.com

Comentario del revisor Dra Sandra Liliana Quijano. Especialista en Medicina Interna, Medicina Intensiva y Hemoterapia . Hospital J.C.Perrando. Chaco - Argentina.

La Diabetes Mellitus es una patología altamente prevalente que supone un importante problema para la Atención primaria de la salud ya que sus complicaciones crónicas (retinopatía , nefropatía , neuropatía), son frecuentes, comprometiendo la calidad de vida de quienes se ven afectados por ella y es además una de las causantes de invalidez y mortalidad prematura. En la retinopatía, que constituye una de las principales causas de ceguera, existen diferentes mecanismos implicados en su fisiopatología y son las alteraciones en la microcirculación quienes juegan un papel importante.

En el presente trabajo analizan el estudio de parámetros como la fibrinogenemia y agregación eritrocitaria, que determinarían cambios en las propiedades reológicas de la sangre y consiguientemente afectarían la microcirculación de diferentes áreas. Los autores resaltan como marcador adecuado de posibles lesiones oculares, al nivel de fibrinogeno plasmático y además queda evidenciado que la Aggregation Shape Parameter (ASP) no es un buen indicador para las mencionadas complicaciones.

Seria de gran valor en la práctica medica asistencial poder contar con determinaciones que nos alerten sobre la posibilidad de aparición de lesiones como la retinopatía microangiopática y poder actuar en consecuencia.

Comentario del revisor Dra. Beatriz Cuevas Ruiz, PhD. Especialista en Hematología y Hemoterapia. Complejo Asistencial universitario de Burgos. España.

Actualmente la diabetes supone un importante problema de salud pública que se agravará en el futuro debido al aumento del número de casos esperado en la población como consecuencia de la obesidad y el sedentarismo.

Como señalan los autores, existen distintos mecanismos implicados en el desarrollo de las complicaciones, siendo uno de ellos las alteraciones de la microcirculación y los cambios en los parámetros hemorreológicos. El fibrinógeno es un reactante de fase aguda que aumenta en procesos de daño tisular o inflamación, convirtiéndole en un biomarcador de la disfunción microvascular. Este factor de riesgo cardiovascular actúa como iniciador de la agregación eritrocitaria en la enfermedad vascular oclusiva.

Este trabajo apoya la importancia predictiva del nivel de fibrinógeno plasmático como buen indicador de posibles lesiones oculares; sin embargo, queda patente que la Aggregation Shape Parameter (ASP) no es una buena prueba diagnóstica para éstas. La importancia de estos hallazgos sería la mayor probabilidad de prever la aparición de complicaciones crónicas, entre ellas la retinopatía microangiopática y poder actuar con prontitud en estos pacientes.

Comentario del revisor Bioq. Analia Alejandra Fernández. Servicio de Hematología. Hospital Dr. Julio C. Perrando. Chaco-Argentina

La retinopatía diabética es una de las complicaciones crónicas de la DBM y esta muy relacionada con cambios en la microcirculación; el presente trabajo estudia a dos parámetros hemorreológicos claves en su fisiopatogenia. Se trata de un trabajo interesante y bien desarrollado.

El dosaje de fibrinogeno sería de gran ayuda para anticiparse a las complicaciones crónicas de la DBM según lo expuesto por los autores, sería de importancia también saber cada cuanto tiempo es necesario realizar el dosaje de fibrinógeno en el seguimiento de los pacientes diabéticos. Es una técnica simple de realizar y económica que serviría como predictor de lesiones oculares, pero no debe tomarse como único parámetro como bien lo mencionan.

**Recibido: 4 de Septiembre de 2011. Recibido revisado 26 de Septiembre de 2011.
Publicado: 3 de Octubre de 2011**



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:



PRUEBAS CUTÁNEAS, CON EXTRACTOS ALERGÉNICOS DE ÁCAROS, EN PACIENTES ASMÁTICOS DE LAS CIUDADES DE MACHALA (ECUADOR) Y DE CAMAGÜEY (CUBA)

Iván Oswaldo Tinoco Morán¹, Feres Abou Khair², Rodolfo Celio Murillo³,
Olimpio Rodríguez Santos⁴, Enrique Toribio Pájaro⁵

¹Alergología. Clínica "Torre Médica". Ciudad de Machala. Ecuador.

²Alergología. Clínica "Santa Rosa". El Tigre. Venezuela.

³Pediatría y Alergología. Tehuacán, México. ⁴Alergología. Camagüey, Cuba

⁵Pediatría y Alergología. Cuautla, Morelos. México.

[olimpiors @ finlay.cmw.sld.cu](mailto:olimpiors@finlay.cmw.sld.cu)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;3:17-23.

[Comentario del revisor Prof. Valentín del Villar Sordo, PhD.](#) Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Jefe de Servicio de Medicina Interna. Hospital de Soria. España.

[Comentario del revisor Dr. Pedro Carretero Anibarro.](#) S. de Alergología. Complejo Asistencial Universitario de Burgos. España

RESUMEN:

Antecedentes. Los extractos de ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides siboney* y *Blomia tropicalis* producidos en Cuba han sido aprobados y registrados para diagnóstico e inmunoterapia.

Objetivo. Comparar indicadores de eficacia del Prick Test, en las ciudades de Machala y Camagüey, con extractos de ácaros elaborados en el Centro Nacional de Biopreparados.

Material y método. 40 asmáticos mayores de 5 años y menores de 60 de la clínica "Torre Médica" Ciudad de Machala y de Previsora Camagüey respectivamente. Igual número de voluntarios sanos de cada uno de los servicios. La prueba se realizó en la cara anterior del antebrazo, aplicando una gota de cada extracto a una concentración de 20 000 UB y controles de histamina y solución diluyente. Se puncionó sobre la piel a través de cada gota; se leyó a los 15 minutos; siendo positiva cuando el diámetro del habón fue superior o igual a 3 mm.

Resultados. Sensibilidad a *Dermatophagoides pteronyssinus*, 77,50 en Camagüey y 72,50 Machala y especificidad de 80,00; para la ciudad cubana y 82,50 para la ecuatoriana. Prueba positiva a *Dermatophagoides siboney* en Camagüey n=28 y en Machala n=9 (p<0,05) con sensibilidad de 70,00 en Camagüey y de 22,50 en Machala; mientras la especificidad fue 82,50 y de 95,00 respectivamente. Los valores de sensibilidad a *Blomia tropicalis* fueron de 72,50 y de 70,00 y la especificidad de 77,50 y 85,00 en Camagüey y Machala respectivamente.

Conclusiones. Los resultados de los indicadores estadísticos atestiguan la eficacia del Prick test con ácaros para el diagnóstico de asma.

PALABRAS CLAVE: *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Dermatophagoides siboney*. *Blomia tropicalis*; Eficacia del Prick test.

SUMMARY:

Background: The extracts of mites *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides siboney* and *Blomia tropicalis* produced in Cuba have been approved and registered for diagnosis and immunotherapy.

Objective: Compare performance indicators of the prick test, in the cities of Machala and Camaguey, with extracts of mites developed at the National Center for Biological Preparations.

Materials and methods: 40 asthmatics aged 5 years and under 60 Clinic "Medical Tower City of Machala and Camaguey Previsora respectively. Equal number of healthy volunteers of each of the services. Testing was performed in the anterior forearm, applying a drop of each extract at a concentration of 20 000 BU and monitoring of histamine and diluent solution. It punctured the skin through each drop, was read at 15 minutes, being positive when the wheal diameter was less than 3 mm.

Results: Sensitivity to *Dermatophagoides pteronyssinus*, 77, 50 in Camaguey and 72.50 Machala and specificity of 80.00, for the Cuban city and 82.50 for Ecuador. Positive test to *Dermatophagoides siboney* in Camaguey n = 28 and in Machala n = 9 (p <0.05) in Camaguey sensitivity 70, 00 and 22.50 in Machala, while specificity was 82.50 and 95, 00 respectively. The sensitivity values were 72.50 *Blomia tropicalis* and specificity 70, 00 and 77, 50, and 85.00 respectively in Camaguey and Machala.

Conclusions: The results of statistical indicators attest to the efficacy of mite prick test for diagnosing asthma.

KEYWORDS: *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Dermatophagoides siboney*. *Blomia tropicalis*. Efficacy of the prick test

INTRODUCCIÓN

En los pacientes con enfermedad alérgica la prueba de Prick test, para el diagnóstico específico, es de uso extendido en los servicios de Alergología; lo cual responde a las características ambientales de cada país y, es un área en continuo desarrollo, siempre perfectible¹. Esta prueba cutánea, permite hacer el diagnóstico con gran eficacia y seguridad con antígenos de calidad.

Dermatophagoides pteronyssinus, se ha relacionado junto con *Dermatophagoides farinae* a pacientes con enfermedad alérgica de las vías respiratorias; estando con frecuencia y abundancia en domicilios donde induce sensibilización alérgica por inhalación o contacto. *Dermatophagoides pteronyssinus* presenta reactividad cruzada con *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides microceras* y *Euroglyphos maynei*¹. En un área rural de China, el más común de los alérgenos encontrados en asma, fue *Dermatophagoides pteronyssinus*³; mientras que en Brasil hubo predominio de *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*, llamando la atención la elevada prevalencia de este último⁴, los cuales también han sido asociados por otros autores a queratoconjuntivitis⁵. En Italia existe incremento de la reactividad cutánea a *Dermatophagoides pteronyssinus* la que fue asociada al aumento de síntomas de rinitis y asma⁶, considerándolo como un indicador de riesgo de la severidad de las alergias respiratorias y particularmente en el asma⁷. Similares resultados se han encontrado en niños con asma, rinitis y eczema expuestos a niveles intermedios de ácaros ambientales, aunque no se puede asegurar que haya una relación lineal⁸⁻⁹.

En el centro nacional de biopreparados de Cuba (BioCen) se han obtenido extractos a partir del cultivo de ácaros, de las especies *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides siboney* y *Blomia tropicalis*¹⁰. Estos extractos se han estandarizado en Unidades Biológicas (UB) dando lugar a varios estudios donde se ha demostrado que son los ácaros de mayor prevalencia de sensibilización cutánea, en pacientes que padecen enfermedades alérgicas respiratorias en Cuba¹¹⁻¹⁶.

El propósito de la investigación fue determinar la eficacia de la prueba cutánea de Prick Test utilizando los extractos alérgicos de *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides siboney* y *Blomia tropicalis*; que produce BioCen, en una muestra de pacientes, que padecen asma, de las ciudades de Machala Ecuador y Camaguey Cuba.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio cuasi experimental para evaluar el resultado de una prueba diagnóstica con extractos de ácaros. El universo de estudio fueron los pacientes asmáticos de las ciudades de Machala en Ecuador y Camaguey Cuba respectivamente.

La muestra fueron 40 pacientes, de cada una de las ciudades, de ambos sexos, con episodios recurrentes de sibilancias, tos nocturna sin virosis y con pruebas de función pulmonar compatible con asma bronquial, de las edades mayores de 5 años y menores de 60 años. Los enfermos habían sido enviados al Departamento de Alergología, Clínica "Torre Médica" Ciudad de Machala y al Departamento de Alergología, Policlínico Previsora de Camagüey respectivamente. En la primera consulta se realizó historia clínica y el cuestionario, adaptado, de calidad de vida (AQLQ) de Juniper, por sus siglas en inglés, a los pacientes y a padres o tutores respectivamente¹⁷. Una vez confirmado el diagnóstico por la historia clínica y los exámenes complementarios, se procedió a realizar la prueba diagnóstica para lo cual fueron apareados, por edad y sexo, de cada ciudad, 40 voluntarios sanos. Se solicitó el consentimiento informado y se les explicó en detalle los beneficios de la prueba y los bajos riesgos de reacciones perjudiciales. Para la inclusión de los pacientes, en ambas ciudades, se tuvo en cuenta que la sintomatología referida se correspondiera con asma solamente. Se excluyeron los que padecían otras enfermedades crónicas y los que tomaban de forma regular antihistamínicos, esteroides, ansiolíticos y a los alcohólicos.

El personal especializado de los dos departamentos, donde se hizo la investigación, había recibido entrenamiento en cursos internacionales realizados en el Policlínico Previsora, con la participación de los investigadores de: la Ciudad de Machala Ecuador, del Tigre Venezuela, de Tehuacán y Cuautla México, así como del Centro Nacional de Biopreparados (BioCen) de Cuba. Esto permitió hacer pruebas homogéneas utilizando bulbos de productos liofilizados que contienen 100 000 UB de extracto *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides siboney* y *Blomia tropicalis* respectivamente.

Los extractos liofilizados, fueron reconstituidos en 5 mL de solución diluyente, por lo que cada mL contenía 20 000 UB. La prueba se realizó en la cara anterior del antebrazo, aplicando una gota (aproximadamente 30 μ L) del extracto a una concentración de 20 000 UB/mL, y una gota de los controles positivo y negativo. Como control positivo se empleó clorhidrato de histamina a 10 mg/mL; y como negativo, solución diluyente, dejando una separación entre las mismas de 2 cm. Se puncionó sobre la piel a través de cada gota, utilizando lancetas estériles DIATER PRICK. La lanceta se colocó en ángulo recto y se mantuvo una presión uniforme durante 1 segundo; se esperó 15 minutos y se evaluó la reacción.

La prueba se consideró válida cuando la reacción cutánea al control negativo fue menor a 3 mm y para el control positivo mayor o igual a 3 mm. El resultado de la prueba se consideró positivo cuando el diámetro del habón para el extracto alérgico fue superior o igual a 3 mm.

Se determinaron en ambas ciudades, el número de asmáticos con pruebas positivas a cada extracto y en los voluntarios sanos, lo cual permitió hacer los análisis de: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, prevalencia, índice de Youden así como la razón de verosimilitud. Se utilizó el paquete de programas Epidat 3.1.

RESULTADOS

La distribución de la muestra para el sexo femenino en Camagüey y Machala fue de 23 y 25 respectivamente, sin diferencias significativas entre ambas ciudades ($p > 0,05$).

En la tabla, 1 se observa que el Prick test fue positivo a *Dermatophagoides siboney* en pacientes con asma en Camagüey $n=28$ y en Machala $n=9$ ($p<0,05$). En cuanto a *Dermatophagoides pteronyssinus*, y *Blomia tropicalis*, el comportamiento fue muy similar en ambas ciudades tanto en asma como en voluntarios sanos.

Tabla 1. Prick test positivo a los ácaros en los pacientes con asma y en voluntarios sanos de Camagüey y Machala

Ácaros	Camagüey		Machala	
	Enfermos (n)	Sanos (n)	Enfermos (n)	Sanos (n)
<i>D. pteronyssinus</i>	31	8	29	7
<i>D. siboney</i>	28	7	9	2
<i>Blomia tropicalis</i>	29	9	28	6

Al evaluar la prueba con *Dermatophagoides pteronyssinus*, se observa en la tabla, 2 que la sensibilidad (S) fue 77,50, (Intervalo de confianza (IC) 95% 63,3; 91,69) para Camagüey y 72,50 (IC 95% 57,41; 87,59) para Machala.

Tabla 2. Distribución de Indicadores estadísticos para evaluar el Prick test con *Dermatophagoides pteronyssinus* en Camagüey y Machala.

Indicador	Camagüey		Machala	
	(%)	IC (95%)	(%)	IC (95%)
Sensibilidad	77,50	63,3; 91,69	72,50	57,41; 87,59
Especificidad	80,00	66,35; 93,65	82,50	69,47; 95,53
Valor predictivo +	79,49	65,53; 93,44	80,56	66,24; 94,87
Valor predictivo -	78,05	64,16; 91,94	75,00	61,07; 88,93
Índice de Youden	0,58	0,40; 0,75	0,55	0,37; 0,73
Razón de verosimilitud +	3,88	2,04; 7,36	4,14	2,06; 8,34

La especificidad (E) fue de 80,00; (IC 95% 66,35; 93,65) para la ciudad cubana y 82,50; (IC 95% 69,47; 95,53) para la ecuatoriana. El valor predictivo positivo (VPP) fue de 79,49 y de 80,56; mientras que el valor predictivo negativo (VPN) fue de 78,05 y 75,00 en Camagüey y Machala comparativamente.

En la tabla, 3 se observa un valor de S para *Dermatophagoides siboney* fue de 70,00 y de 22,50; mientras que el valor de E fue de 82,50 y de 95,00 en Camagüey y Machala respectivamente. El VPP de 80,00 y de 81,82 y el VPN 73,33 y 55,07 en una y otra ciudad.

Tabla 3. Indicadores estadísticos básicos para evaluar el Prick test con *Dermatophagoides siboney* en Camagüey y Machala.

Indicador	Camagüey		Machala	
	(%)	IC (95%)	(%)	IC (95%)
Sensibilidad	70,00	54,55; 85,45	22,50	8,31; 36,69
Especificidad	82,50	69,47; 95,53	95,00	87,00; 100,00
Valor predictivo +	80,00	65,32; 94,68	81,82	54,48; 100,00
Valor predictivo -	73,33	59,30; 87,36	55,07	42,61; 67,53
Índice de Youden	0,53	0,34; 0,71	0,18	0,03; 0,32
Razón de verosimilitud +	4,00	1,98; 8,08	4,50	1,04; 19,54

Con relación a *Blomia tropicalis* los valores de S fueron de 72,50 y de 70,00 y los valores de E de 77,50 y 85,00 en Camagüey y Machala respectivamente. El VPP fue de 76,32 y 82,35 y los VPN de 73,81 y 73,91 para una y otra ciudad comparativamente (Tabla, 4).

Tabla 4. Indicadores estadísticos básicos para evaluar el Prick test con *Blomia tropicalis* en Camagüey y Machala.

Indicador	Camagüey		Machala	
	(%)	IC (95%)	(%)	IC (95%)
Sensibilidad	72,50	57,41; 87,59	70,00	54,55; 85,45
Especificidad	77,50	63,31; 91,69	85,00	72,68; 97,32
Valor predictivo +	76,32	61,48; 91,15	82,35	68,07; 96,64
Valor predictivo -	73,81	59,32; 88,30	73,91	60,14; 87,69
Índice de Youden	0,50	0,31; 0,69	0,55	0,37; 0,73
Razón de verosimilitud +	3,22	1,76; 5,91	4,67	2,17; 10,03

DISCUSIÓN

El diseño de estudio se hizo para comparar variables en pacientes que padecen asma asociada a *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides siboney* y *Blomia tropicalis* en las ciudades de Machala y Camagüey; teniendo en cuenta que existen aun diferencias en las pruebas diagnósticas, resultando insuficientes las investigaciones que abordan los indicadores estadísticos básicos que determinan la eficacia. La cual viene dada por los valores de sensibilidad y especificidad.

Para *Dermatophagoides pteronyssinus* tanto en Camagüey como en Machala la probabilidad de que la prueba identifique como enfermo a aquél que efectivamente lo está es superior a 73%.

Los valores de especificidad por encima de 80% en ambas ciudades expresan la probabilidad de que la prueba identifique como no enfermo a aquél que efectivamente no lo está con un alto nivel de eficacia; siendo la probabilidad condicional de que los individuos con la prueba positiva tengan realmente la enfermedad, superior a 80%. Así mismo, la probabilidad condicional de que los individuos con una prueba negativa no tengan realmente la enfermedad es superior al 79% en Camagüey y al 62% en Machala.

El Índice de Youden en ambas ciudades tiene valores similares, reflejando la eficiencia del medio diagnóstico al mostrar la diferencia entre la tasa de verdaderos positivos y la de falsos positivos, cuánto más cercano a la unidad, mejor es la prueba diagnóstica que se está evaluando.

Los valores de la razón de verosimilitud (RV) confirman la eficacia al demostrar que en una y otra ciudad el Prick test es positivo 4 veces más en los enfermos que en los no enfermos.

Para este ácaro se hizo también, un estudio comparativo en las ciudades de Tehuacán México y Camagüey Cuba aunque las variables a medir no fueron las mismas, pero se demostró la importancia diagnóstica del extracto¹¹.

En cuanto a la eficacia de la prueba con Ds fue del 70% en Camagüey no así en Machala que apenas llega al 23%, por lo que en esta ciudad la probabilidad de que la prueba identifique a un asmático con este ácaro es muy baja. La probabilidad de que la prueba identifique como no enfermo a aquél que efectivamente no lo está fue de 83% en Camagüey y 95% en Machala. La probabilidad condicional de que los individuos con una prueba positiva tengan realmente la enfermedad fue superior a 80% en ambas ciudades; siendo la probabilidad condicional de que los individuos con una prueba negativa no tengan realmente la enfermedad más baja en Machala que en Camagüey.

El Índice de Youden expresa una mayor eficiencia del diagnóstico en la ciudad cubana que en la ecuatoriana; sin embargo para ambas ciudades, la RV refleja que es mayor de 4 veces, que el test sea positivo en los enfermos que en los no enfermos.

En Camagüey un estudio con *Dermatophagoides siboney* había dado valores de sensibilidad y especificidad así como VPP y VPN muy parecidos a este estudio¹². Con este ácaro, se precisan de más investigaciones en Cuba y en los países de la región, dado el contexto actual en que se mueven las relaciones entre los países, lo cual podría aumentar la sensibilización.

Para *B. tropicalis* en Camagüey la probabilidad de que la prueba identifique como asmático a aquél que efectivamente lo es fue del 73% y en Machala del 70%. En ambas ciudades, la probabilidad de identificar como sanos a los que realmente lo son es superior al 78% siendo incluso superior a 85% en Machala.

La probabilidad condicional de que los individuos con una prueba positiva tengan realmente la enfermedad fue superior al 76% y 82% para Camagüey y Machala respectivamente. La probabilidad condicional de que los individuos con una prueba negativa no tengan realmente la enfermedad fue de 74% para ambas ciudades.

El Índice de Youden de más de 0,5 da la medida conjunta de eficiencia del test con *Blomia tropicalis* en las dos ciudades, reflejando la diferencia entre la tasa de verdaderos positivos y la de falsos positivos. Un buen test debe tener alta esta diferencia. Teóricamente es igual a 1 sólo cuando la prueba diagnóstica es perfecta, o sea, cuando $S + E = 2$, de modo que también puede decirse que cuánto más cercano a 1, mejor es la prueba diagnóstica que se está evaluando.

La razón de verosimilitud (RV) fue más alta en Machala que en Camagüey, indicando que en la ciudad de Ecuador es 5 veces más probable es que el test sea positivo en los enfermos que en los no enfermos, dando una idea mejor de la eficacia del test.

En una muestra local en niños con asma de entre 1 y 14 años y en sanos de la misma edad, la sensibilidad a *Blomia tropicalis* fue superior a 83% y una especificidad de 89%; el VPP superior a 89% y el negativo 84%;¹³, siendo otro estudio de los tres ácaros cubanos, en rinitis y pólipos nasales, comparable, pero la diferencia del diseño deja abiertos aspectos que no permiten hacer generalizaciones a otros territorios y países ya que aborda la sensibilización sin precisar indicadores de eficacia¹⁴.

Algunos autores en Ciudad de la Habana encuentran resultados similares en sensibilidad con una especificidad del 100% y plantean la existencia de una eficiencia superior a la sensibilidad, pero por un método distinto al de este estudio¹⁵⁻¹⁶.

Los resultados de los indicadores estadísticos atestiguan la eficacia del Prick test con ácaros para el diagnóstico de asma, en la ciudad ecuatoriana y en la cubana.

REFERENCIAS

1. Larenas LD, Arias CA, Guidos FGA, Cid PML. Alergenos usados en las pruebas cutáneas en México. *Rev Alerg Mex* 2009; 56 (2): 41-47.
2. Méndez de Inocencio J, Huerta LJ, Luna Y, Careijo PC. Alergia. Enfermedad multisistémica. Fundamentos básicos y clínicos. México, Panamericana 2008 p. 96
3. Jin Y, Wang W, Xu Y, Zhao J, Liu H, Xue S. Familial aggregation of skin sensitization to aeroallergens in a rural area in China. *Int. Arch Allergy Immunol* 2009; 148(1):81-86.
4. Soares FA, Almeida S, Rodrigues SG, Alves R, Ynoue LH, Resende RO, Sopelete MC, Et al. Perfil de sensibilização a alérgenos domiciliares em pacientes ambulatoriais. *Rev. Assoc. Med. Bras* 2007; 53(1):25-28.
5. Oliveira L A, Barbosa L, Freitas D, Mallozi MC, Camelo-Nunes IC, Dirceu S. Sensibilização a aeroalérgenos no diagnóstico da ceratoconjuntivite vernal. *Rev. Bras. Alergia Imunopatol* 2005; 28(4):181.
6. Dottorini ML, Bruni B, Peccini F, Bottini P, Pini L, Donato F, Casucci G, Tantucci C. Skin prick-test reactivity to aeroallergens and allergic symptoms in an urban population of central Italy: a longitudinal study. *Clin Exp Allergy* 2007; 37(2):188-196.
7. Niedoszytko M, Chelminska M, Jassem E, Czestochowska E. Association between sensitization to *Aureobasidium pullulans* (*Pullularia* sp) and severity of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98(2):153-156.
8. Tovey ER, Almqvist C, Li Q, Crisafulli D, Marks GB. Nonlinear relationship of mite allergen exposure to mite sensitization and asthma in a birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(1):114-118.
9. Torrent M, Sunyer J, Garcia R, Harris J, Iturriaga MV, Puig C, Vall O, Anto JM, Newman TA, Cullinan P. Early-life allergen exposure and atopy, asthma, and wheeze up to 6 years of age. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(5):446-453.
10. Labrada RA. Desarrollo a ciclo completo de las primeras vacunas estandarizadas de alergenos de ácaros para la inmunoterapia del asma en cuba [tesis]. Centro Nacional de Biopreparados Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana: 2008.
11. Rodríguez SO; Celio MR. Prueba de Prick test con *Dermatophagoides pteronyssinus* en alergia respiratoria. *Alergia Asma e Inmunología Pediátrica* 2009; 18 (3): 86-89.
12. Rodríguez SO. Ensayo clínico diagnóstico en adultos con extracto alérgico de *D siboney*. Colección Trabajos Distinguidos. Serie Alergia e Inmunología. Sociedad Iberoamericana de Información Científica 2002; 1 (1): 17-22.
13. Rodríguez SO, A Labrada A. Ensayo clínico diagnóstico en niños asmáticos con extracto alérgico de *Blomia tropicalis*. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2000; 28:225-258.
14. Rodríguez SO; Labrada A, Yedra AM. Rinitis y pólipos nasales: su relación con ácaros domésticos. *Rev. Alergia Méx* 2000; 47(2):78-81
15. Pérez PM, García DA, Sabina DA, Vega GM, Macías CV. Sensibilización a diferentes tipos de ácaros en pacientes adultos. *Rev. Cuba Med* 2002; 41(2): 12-16.
16. Fuentes Y, Castro R, Rodríguez GR, Martínez I, Labrada A. Eficiencia de dos pruebas diagnósticas en la determinación de alergia por ácaros en niños. *VacciMonitor* 2008; 17 (2): 1-5.
17. Juniper EF, Norman GR, Cox FM, Roberts JN. Comparison of the standard gamble, rating scale, AQLQ and SF-36 for measuring quality of life in asthma. *Eur Respir J*. 2001; 18:38-44.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Olimpio Rodríguez Santos
Heredia Edificio D-2 E/ Bembeta y Lugareño
Reparto Boves Camagüey
Cuba CP: 70100
mail [olimpiors @ finlay.cmw.sld.cu](mailto:olimpiors@finlay.cmw.sld.cu)

Comentario del revisor Prof. Valentín del Villar Sordo, PhD. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Jefe de Servicio de Medicina Interna. Hospital de Soria. España.

Ticono Moran y col. analizan el rendimiento diagnóstico del Prick test para las especies de ácaros *Dermatophagoides*

pteronysinus, *Dermatophagoides siboney* y *Blomia tropicalis* en 40 pacientes asmáticos e igual número de voluntarios en las ciudades de Machala (Ecuador) y Camagüey (Cuba), obteniendo los extractos, estandarizados en Unidades Biológicas, en el Centro Nacional de Biopreparados de Cuba.

El estudio tiene una clara validez y aplicabilidad y los resultados son importantes, de alta especificidad, con razones de verosimilitud de resultado positivo capaces de generar cambios en la probabilidad postprueba clínicamente relevantes.

Comentario del Dr. Pedro Carretero Anibarro. S. de Alergología. Complejo Asistencial Universitario de Burgos. España

En el diagnóstico de la patología alérgica, las pruebas cutáneas, especialmente el prick test, ofrece una mayor rentabilidad diagnóstica y, como norma general, suelen tener mayor sensibilidad que las pruebas de laboratorio. Por ello continúa siendo la prueba inicial de aproximación diagnóstica al paciente alérgico, cuando sospechamos una reacción alérgica mediada por IgE.

Para que un pick positivo frente a un alérgeno tenga valor diagnóstico, se debe demostrar que los síntomas del paciente son producidos por la exposición a ese alérgeno

Dada la variabilidad geográfica de los alergenios ambientales, para la correcta aplicación diagnóstica del prick test, debemos conocer y testar los que están en nuestro medio para valorar su relevancia clínica

Recibido: 20 de agosto de 2011. Recibido revisado: 8 de octubre de 2011

Publicado: 13 de octubre de 2011



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:



COMPORTAMIENTO DE MORTALIDAD EN EL SERVICIO DE NEFROLOGÍA. AÑOS 2009-2010. LAS TUNAS.

José Luis Rodríguez López, Omar Batista Guerrero.

Nefrología. Hospital General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna".
Las Tunas. Cuba.

[jluisr @ cucalambe.ltu.sld.cu](mailto:jluisr@cucalambe.ltu.sld.cu)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;3:24-33.

[Comentario de la revisora Dra. María Jesús Izquierdo.](#) Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Burgos. Burgos. España.

[Comentario del revisor Comentario del revisor Prof. Abdías Hurtado Aréstegui.](#) Servicio de Nefrología "Carlos Monge Cassinelli". Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima. Peru.

RESUMEN:

Introducción: Uno de los problemas fundamentales que enfrenta la Nefrología en la época actual es el creciente número de pacientes con Insuficiencia Renal Crónica Terminal que requieren tratamientos sustitutivos de la función renal para sobrevivir. **Objetivos:** Analizar el comportamiento de la mortalidad y los factores que en ella influyeron en los pacientes que se realizaron tratamiento de hemodiálisis crónica durante los años 2009-2010 en el servicio de Nefrología del Hospital G. Doc. "Dr. Ernesto Guevara de la Serna".

Material y Métodos: Se realizó un estudio descriptivo-retrospectivo de corte transversal de 2 años 2009-2010, en el servicio de Nefrología del Hospital G. Doc. "Dr. Ernesto Guevara de la Serna" de Las Tunas, que analizó la mortalidad en pacientes con tratamiento de hemodiálisis crónica. La muestra se constituyó por 36 fallecidos.

Resultados: La causa de Insuficiencia Renal Crónica Terminal más frecuente fue la Hipertensión Arterial, la mayoría de los fallecidos tenían más de 65 años de edad y existió una fuerte asociación entre el modo de inicio, atención nefrológica previa, tipo de acceso vascular y tiempo de permanencia en hemodiálisis. Las enfermedades cardiovasculares fueron las más asociadas a La Insuficiencia Renal Crónica y constituyeron las principales causas de muerte, seguida de las sepsis. La mayoría de las necropsias realizadas tenían relación clínica patológica.

Conclusiones: Recomendamos incrementar el pesquizado de pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en la Atención Primaria de Salud para su remisión precoz al nefrólogo, para así retardar su progresión a la fase terminal y lograr su mejor preparación para el tratamiento dialítico y el trasplante renal, lo que permitirá una mejor calidad de vida y una disminución de la mortalidad.

PALABRAS CLAVE: Insuficiencia renal crónica. Hemodiálisis. Hipertensión arterial.

SUMMARY:

Introduction: One of the fundamental problems that the Nefrología faces in the current time is the growing number of patient with Inadequacy Renal Terminal Chronicle that you/they require substitute treatments of the renal function to survive.

Objectives: To analyze the behavior of the mortality and the factors that influenced in the patients that were carried out treatment of chronic hemodiálisis during the years 2009-2010 in the service of Nefrología of the Hospital G. Doc "Dr. Ernesto Guevara of the Serna", Las Tunas City.

Method: He/she was carried out a descriptive-retrospective study of traverse court 2 years old 2009-2010, in the service of Nefrología of the Hospital G. Doc. "Dr. Ernesto Guevara of the Serna" of The Tunas that it analyzed the mortality in patient with treatment of chronic hemodiálisis. The sample was constituted by 36 deceaseds.

Results: The cause of Inadequacy Renal more frequent Terminal Chronicle was the Arterial Hypertension, most of the deceaseds had more than 65 years of age and a strong association existed among the beginning way, attention previous nefrológica, type of vascular access and time of permanency in hemodiálisis. The cardiovascular illnesses went those more associated to The Inadequacy Renal Chronicle and they constituted the main causes of death, followed by the sepsis. Most of the carried out autopsies had pathological clinical relationship.

Conclusions: We recommend to increase the pesquizaje of patient with Inadequacy Renal Chronicle in the Primary Attention of Health for their precocious remission to the nefrólogo, it stops this way to slow their progression to the terminal phase and to achieve their best preparation for the treatment dialítico and the renal transplant, what will allow a better quality of life and a decrease of the mortality.

KEYWORDS: Chronic renal failure. Hemodiálisis. Hypertension.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud importante y creciente en el mundo y también en Cuba. La investigación epidemiológica ha demostrado que hay un aumento en la Incidencia, Prevalencia y las complicaciones de esta enfermedad. Su progresión hacia la insuficiencia renal en etapa terminal (IRCT) ha causado un aumento anual exponencial de nuevos pacientes que requieren reemplazo renal, como la diálisis o trasplante renal, del 7% al 10%, dependiendo del país¹. Además de los efectos éticos, económicos y sociales en los servicios de salud y de la sociedad, esto crea sufrimiento humano significativo para el paciente y su familia.

A pesar de los importantes avances en el tratamiento de la depuración extrarrenal, la mortalidad entre los pacientes continúa siendo elevada. Sin duda la flexibilidad de las unidades de HD para aceptar pacientes cada vez más añosos y con patologías asociadas más numerosas y severas son dos factores que podrán explicar esta discrepancia².

La tasa de mortalidad global bruta en España de pacientes sometidos a terapia sustitutiva renal es de 13,6%, mantenida dentro de estos parámetros desde 1996, es similar en HD y diálisis peritoneal, siendo la enfermedad cardiovascular y la infección las dos causas más importantes de muerte. La tasa de mortalidad en Europa recogida en el estudio DOPPS es algo mayor, arrojó un 16% pero notablemente menor que en Estados Unidos que es de 24% y superior a la de Japón de 9%. En nuestro país la mortalidad durante el último año superó el 30% y en nuestra provincia se ha comportado de forma similar²⁻⁶.

La Insuficiencia Renal Crónica ha dejado de ser una enfermedad letal, y la diálisis crónica ha demostrado ser un tratamiento capaz de asegurar una buena calidad de vida más allá de los 10 años. Una sobrevida normal se presenta, como objetivo, más y más posible. Por lo tanto, cualquier estudio que se haga con este fin ayudará a que los pacientes mantengan su estilo de vida lo más normal posible, rehabilitados para la sociedad y para sí mismos⁵.

La enfermedad cardiovascular y la desnutrición son dos de los principales factores asociados a la mortalidad en los pacientes en diálisis, se ha demostrado que el cuidado nefrológico más prolongado en el período prediálisis se asocia con menor prevalencia de morbilidad cardiovascular y mayor sobrevida⁷.

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECA) se mantiene como la primera causa de mortalidad y morbilidad en los pacientes con IRCT en los cuales, la mortalidad anual es de aproximadamente 9%, de 10 a 20 veces mayor que en la población normal, aún cuando se ajusta para la edad, género, raza y Diabetes Mellitus. La causa de la enfermedad cardiovascular (ECV) es multifactorial, pero en múltiples estudios se ha demostrado que los factores de riesgo de enfermedad aterosclerótica tradicionales (hábito de fumar, dislipidemia, obesidad) no explican su alta prevalencia, por lo que se ha planteado que otros factores de riesgo no tradicionales como el estrés oxidativo y la inflamación desempeñan una importante función; además que las citoquinas pro-inflamatorias también intervienen en la génesis de la malnutrición y la ECV, lo que produce un círculo vicioso entre estos⁸⁻¹⁰.

La infección, después de la enfermedad cardiovascular, constituye la segunda causa de mortalidad en los pacientes que están en tratamiento con hemodiálisis periódica, por lo que la prevención y el tratamiento precoz de las infecciones representan uno de

los principales objetivos en el control de los pacientes en HD. La infección es una causa frecuente de morbilidad y es responsable directa del 10 al 25% de la mortalidad global de los pacientes en HD. La muerte por infección es más frecuente en la población en HD que en el resto de la población. Los factores que incrementan la posibilidad de muerte por infección son entre otros: la edad avanzada, el tratamiento prolongado con HD, la presencia de diabetes, la anemia grave y la desnutrición. Por otro lado no debemos olvidar que estos pacientes han estado expuestos, a lo largo de los años, a la diálisis con acetato, a las membranas bioincompatibles y de baja superficie, a materiales diversos y contaminantes de dializadores, tubuladuras y el agua, a la anemia prolongada, al hiperparatiroidismo secundario severo, a los quelantes con aluminio, a las infecciones virales crónicas, etc, todos estos, factores que se asocian a la mortalidad¹⁰⁻¹³.

Otro factor importante lo constituye el acceso vascular que influye de manera determinante en la calidad de la hemodiálisis y es el agotamiento en los pacientes de los vasos sanguíneos hábiles para la diálisis una causa de muerte, en Estados Unidos representó el 25% de las internaciones de pacientes dializados y fue responsable del 3% de los fallecimientos en el 2005¹⁴.

En los años 80 la Insuficiencia Renal Crónica se ubicaba entre séptima y octava causa de muerte en nuestro país, con los cambios sistemáticos y positivos en la política de salud en la especialidad de Nefrología a partir del año 1988 se amplió de forma ilimitada los tratamientos depuradores para todos los enfermos renales crónicos. A pesar de las limitaciones de recursos con la crisis económica de los años 90 se logró estos objetivos, con la satisfacción prevista. Pero la mortalidad en estos pacientes presentó cifras elevadas cuando se comparaba con las de los países del primer mundo. Estos países mostraban cifras de mortalidad de un 10 - 15% cuando nosotros la mantenemos entre un 30-35%¹⁵.

El objetivo general de este trabajo es analizar el comportamiento de la mortalidad y los factores que en ella influyeron en los pacientes que se realizaron tratamiento de hemodiálisis crónica durante los años 2009-2010 en el servicio de Nefrología del Hospital Dr. Ernesto Guevara de la Serna.

Los objetivos específicos han sido: 1) Conocer la mortalidad existente en el período de estudio. 2) Identificar los factores asociados y relacionados con la misma. 3) Precisar las causas de muerte en los pacientes fallecidos. 4) Conocer la relación clínica-patológica en los fallecidos a los cuales se realizó necropsia.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio descriptivo-retrospectivo de corte transversal de los pacientes fallecidos bajo tratamiento hemodialítico crónico en el servicio de nefrología del Hospital G. Doc. "Dr. Ernesto Guevara de la Serna", durante los años 2009- 2010.

Se incluyó en este estudio a todos los enfermos con Insuficiencia Renal Crónica estadio 5, tributarios de tratamiento hemodialítico iterado que fallecieron en esta fecha independientemente de la fecha en que lo iniciaron y del tiempo que lo recibieron, siempre que hubiera fallecido entre el 1ro de Enero de 2009 y 31 de Diciembre de 2010.

Fueron excluidos los pacientes que fallecieron por abandono del tratamiento por decisión propia o familiar y los que habían sido trasladados a otros centros de diálisis. Quedó entonces constituido nuestro universo de estudio con un total de 36 defunciones.

Para el análisis de los mismos se consideraron variables como edad; sexo; causa de pérdida de la función renal; la atención nefrológica previa al inicio del proceder; modo de inicio del tratamiento; tipo de acceso vascular utilizado; tiempo de vida con dicho tratamiento; patologías asociadas y factores propios de la hemodiálisis específicamente dosis de diálisis, respuesta a la eritropoyetina, estado nutricional y serología positiva a virus de hepatitis B y/o C.

Se hizo un análisis de las necropsias realizadas determinando la relación clínica-patológica.

Se calculó la tasa de mortalidad bruta aplicando la ecuación matemática para la misma.

Análisis estadístico.

Los datos se recolectaron de las Historia Clínica de hemodiálisis y el registro de necropsia del hospital.

Se llevaron a un fichero en SPSS y con el auxilio de este paquete estadístico se conformaron tablas y gráficos con la finalidad de demostrar relaciones entre variables.

Se crearon tablas de distribución de frecuencia con valores absolutos (número de casos) y relativos (por ciento). Determinamos media y desviación estándar en variables de interés. También los años de vida potencialmente perdidos (AVPP) y el promedio de ellos (media AVPP), en la tabla de mortalidad.*

Desde el punto de vista inferencial se aplicó la prueba de Chi Cuadrado para independencia (X^2) donde se calculó la V de Cramer (VC) para precisar la magnitud de asociación entre las variables de las tablas donde se determinó este estadístico. Se considera que a medida que VC se acerca a 1 es más fuerte dicha asociación.

Todas las pruebas se trabajaron con una confiabilidad de 95%. Los valores de p empleados se interpretaron de la siguiente forma:

p>0.05 : sin significación estadística.
 p<0.05 : con significación estadística.
 p<0.01 : con alta significación estadística.
 p<0.001 : con muy alta significación estadística.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para analizar el comportamiento de la mortalidad y los factores que en ella influyeron en la población dialítica estudiada se discuten los siguientes resultados.

La Tabla I muestra la distribución de los 129 en los 2 años del estudio, en el programa de hemodiálisis (HD) según grupo de edad y sexo, donde se observa un predominio del grupo de edades de 55-74 años con un total de 69 pacientes para un 53.4% seguido de los de 35-54 años con un total de 24 pacientes para un 18.6% y en general la edad media fue de 52 años.

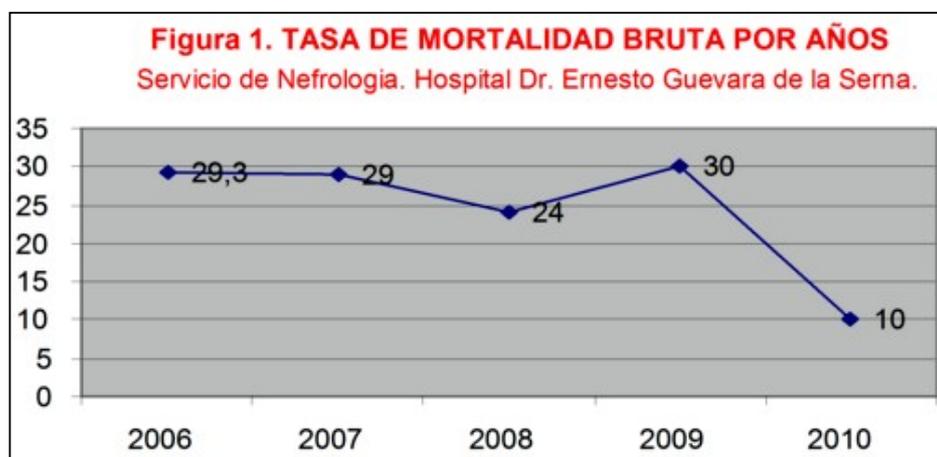
El sexo predominante fue el masculino con un total de 74 pacientes (57,3%). Otros centros de diálisis informan igual predominio en el sexo, pero la edad predominante es la de 60 y más años¹⁶⁻¹⁷.

Tabla I. Pacientes con tratamiento de Hemodiálisis según edad y sexo. Servicio de Nefrología. Hospital Dr. Ernesto Guevara de la Serna. Años 2006-2007.

Grupo de edad (años)	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino		N	%
	N	%	N	%		
15-34	13	17	8	14	21	16
35-54	10	13	14	25	24	18
55-74	43	58	26	47	69	53.4
75 y más	8	10	7	12	15	11.6
Total	74	100	55	42.6	129	100

Edad media= 52 años.
 Fuente: Historia Clínica individual de hemodiálisis.

Como se aprecia en la figura 1, en este período fallecieron un total de 36 pacientes, al calcular la tasa de mortalidad bruta en este centro fue de 30% en el año 2009 y 10% el año 2010, la cual puede compararse con reportes de otros centros de hemodiálisis del primer mundo, estando por debajo de la media del país^{2,6}.



La relación de la mortalidad con edad y sexo se ilustra en la Tabla II, el mayor número de los fallecidos tenían entre 55-74 años con 21 pacientes (58.3%), seguido de los de 35-54 años con 12 pacientes para un 33.3%. La edad media fue de 57,2 años correspondiéndose con el trabajo realizado por el Baylor Collage of medicine (Houston) en 75 centros de diálisis en un período de 3 años en el año 2002, donde esta edad constituyó el 46,5% de los fallecidos¹⁰, en otros centros se ha comportado de igual forma¹⁷⁻²⁰

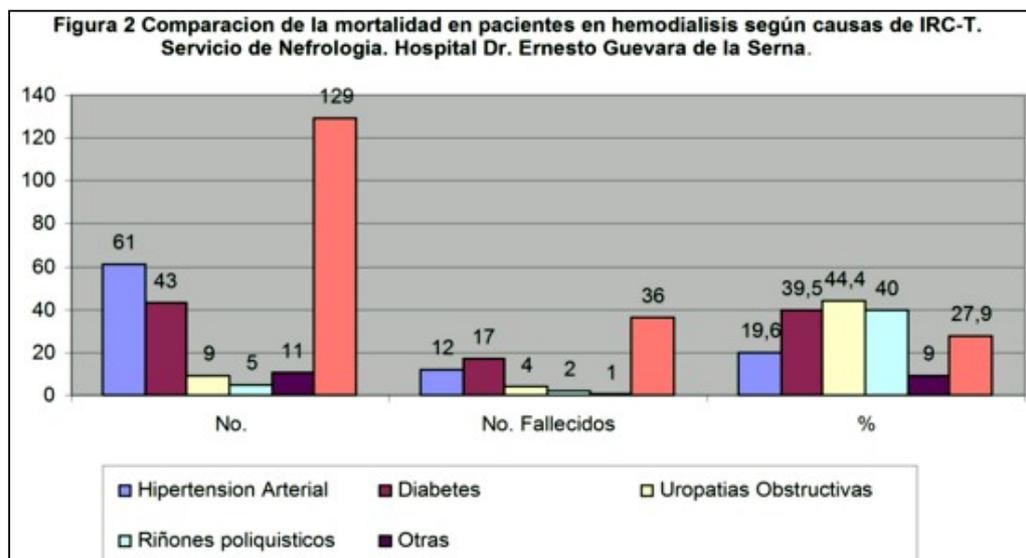
En cuanto al sexo el mayor número de fallecidos fueron hombres con 22 pacientes para un 61.1%, coincidiendo con los reportes de otros estudios¹⁷⁻²⁰.

**Tabla II. Relación de la mortalidad con edad y sexo.
Servicio de Nefrología. Hospital Dr. Ernesto Guevara de la Serna. Años 2006-2007.**

Grupo de edades (años)	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino			
	No	%	No	%	No	%
15-34	-	-	1	2.7	1	2.77
35-54	10	27.7	2	5.5	12	33.3
55-74	11	30.5	10	27.7	21	58.3
75 y más	1	2.7	1	2.7	2	5.5
Total	22	61.11	14	38.6	36	100

Edad media= 57,2 años
Fuente: Historia Clínica de Hemodiálisis.

La figura 2 muestra el total de pacientes en el programa de hemodiálisis y la cantidad de fallecidos según la causas de evolución a la IRCT, observando la Hipertensión Arterial como el grupo más frecuente con 61 pacientes seguido de la *Diabetes Mellitus* con 43, siendo este grupo el que tubo más fallecidos en el estudio. Este resultado es similar al reportado por otros centros^{16,20}



Consideramos que los pacientes diabéticos son los que presentan una mayor mortalidad por tener un riesgo vascular muy elevado, superior al de la población no diabética, que unido al descontrol metabólico, trastornos lipídicos, desnutrición con hipoproteinemias, y la inmunosupresión los lleva a sufrir complicaciones cerebrales, cardíacas, vasculares periféricas e infecciosas¹⁷.

La malnutrición proteico-energética, la dosis de diálisis no adecuada y la no respuesta al tratamiento con la Eritropoyetina influyen directamente en la mortalidad de los pacientes en hemodiálisis^{6,18}.

La Tabla III representa el tiempo de atención nefrológica previo al inicio del tratamiento y modo de inicio. Se evidencia que existen diferencias significativas entre el número de pacientes que ingresa a los programas de HD con seguimiento nefrológico en un tiempo menor de 6 meses, donde existieron 25 pacientes para un 69.4% y los que recibieron atención de 6 meses y más que fueron 11 pacientes para un 30.6%, apreciándose que de los 25 pacientes con atención nefrológica previa de menos de 6 meses, 22 comenzaron el tratamiento dialítico de urgencia lo que representa el 75,9% de ellos. Al aplicar el método estadístico se demuestra que existe una alta significación estadística ($p < 0,01$) según la prueba de Chi cuadrado. La V de Cramer evidencia que estas dos variables son las más fuertemente asociadas.

Tabla III. Relación de la mortalidad con la atención nefrológica previa y modo de inicio. Servicio de Nefrología. Hospital Dr. Ernesto Guevara de la Serna. Años 2009-2010.

ANPIH	Modo de inicio		Total
	Urgencia	Electivo	
Menos de 6 meses	22 (61%)	3 (8.3%)	25 (69.4%)
6 meses y más	7 (19.4%)	4 (11.1%)	11 (30.5%)
Total	29 (80.5%)	7 (19.5%)	36 (100%)

ANPIH (Atención nefrológica previa al inicio del tratamiento de hemodiálisis).
 %c (por ciento en columna), %f (por ciento en fila)
 Fuente: Historia Clínica de Hemodiálisis.
 $X^2 = 26,826$ $p = 0,000$ $VC = 0,638$

En estudio realizado en España, INESIR en el 2004 se avala que la atención nefrológica de menos de 6 meses implica una mayor morbimortalidad en el momento de comenzar la HD, pues este inicio se hace en condiciones no óptimas, con falta de un acceso vascular permanente condición que se relaciona con una mortalidad precoz. Al revisar otras investigaciones se obtuvieron los mismos resultados^{15,21-26}.

Rodríguez y col. ¹⁸ encontraron similares hallazgos, en un estudio realizado en la República de Yemen, donde se encontró que más del 75% de los pacientes recibían atención Nefrológica tardía, recibiendo un catéter venoso profundo para hemodiálisis de Urgencia, por ingresar con alguna complicación grave.

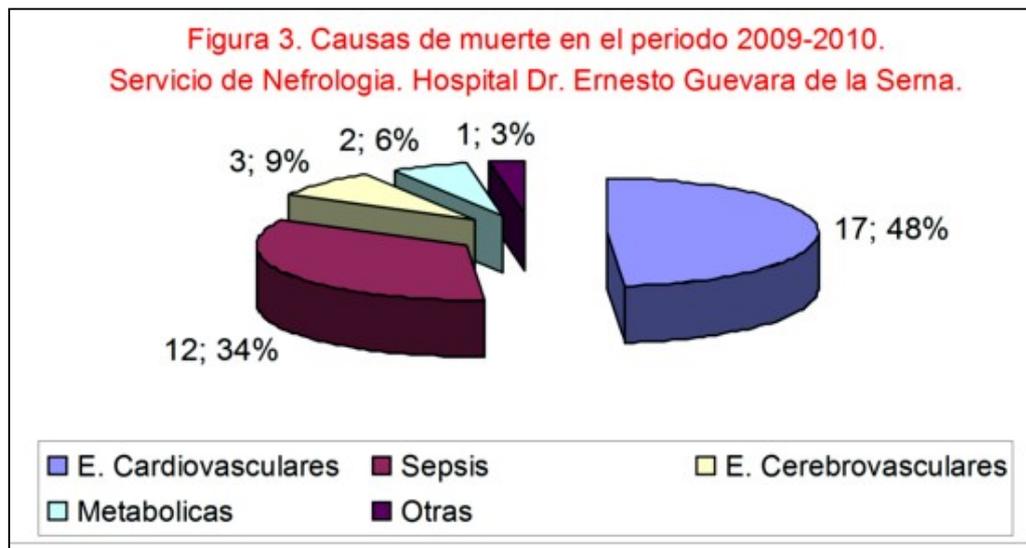
La Tabla IV expone el tipo de acceso vascular al inicio del tratamiento y se relaciona con el tiempo de tratamiento en hemodiálisis. Se aprecia diferencia significativa entre el número de fallecidos que iniciaron el tratamiento de hemodiálisis por catéter venoso central (CVC) con 27 pacientes para un 75,06% y los que lo iniciaron por Fístula arterio-venosa con 9 pacientes para un 25%, pero al analizar el tiempo de tratamiento con hemodiálisis se aprecia que de los pacientes que fallecieron en el primer año de tratamiento (22 que representa el 61.1%), 18 de ellos tenían como acceso vascular un catéter venoso central, para un 81,8% de los fallecidos en ese tiempo, mientras que los que se hemodializaron a través de fístula arteriovenosa solo fallecieron 4 antes del primer año para un 8,8% ($p < 0,01$).

Tabla IV. Relación entre el tiempo de vida en hemodiálisis y el tipo de acceso vascular al inicio del mismo. Servicio de Nefrología. Hospital Dr. Ernesto Guevara de la Serna. Años 2009-2010.

Tiempo en hemodiálisis	Tipo de acceso vascular		Total
	FAV	CVC	
- 1 año	4	18	22
1-5 años	5	9	14
Total	9	27	36

Fuente: Historia Clínica de Hemodiálisis.
 $X^2 = 18,565$ $p = 0,000$ $VC = 0,530$

Esto se corresponde con la mayoría de las publicaciones estudiadas donde se ha demostrado que los accesos vasculares temporales predisponen a la subdiálisis y a las sepsis, situaciones que constituyen causas de muerte en estos pacientes²⁴⁻²⁷. En la figura 3 se exponen las causas de muertes, observándose que las patologías cardiovasculares son las principales entidades por la que fallecen estos pacientes con 17 casos (48%), seguida de las Sepsis Intravascular con 12 casos para un 34%. Según M. Ortega en Colombia en el año 2006 fueron estas las principales causas de muerte en este tipo de pacientes, al igual que en otros centros de diálisis donde se han reportado estas mismas causas^{17-19, 26}.



De acuerdo al informe Español del Año 2002²⁴, las principales causas de fallecimiento se sitúan las de origen cardiovascular (tasas próximas al 35% en todos los rangos de edad por encima de 45 años). Uno de los factores pronósticos más evidentes y mejor estudiados es la falta de previsión de un adecuado acceso vascular en el paciente que va a iniciar terapia sustitutiva. Este suele estar motivado por una demora en la remisión del enfermo al nefrólogo. La consecuencia inmediata es la necesidad de cateterizar una vía venosa central, con riesgo de infección y bacteriemia (incidencia de 0,74 episodios/paciente/1.000 días, lo que representa hasta el 75% de todas las bacteriemias en HD), y otras complicaciones secundarias del tipo de endocarditis, osteomielitis, etc., hasta en el 7% de los casos¹⁷⁻¹⁸.

La relación clínico-patológica se representa en la tabla V, y se relacionó con la causa del Fallecimiento. Del total de fallecidos 36, a 28 (77.7%) se les realizaron necropsia y de ellas 26 (93,0%) tuvieron relación clínico-patológica y en 2 pacientes esta no fue correcta, lo que representa el 7.14% y en 2 pacientes no se realizó la necropsia.

**Tabla V. Relación Clínica Patológica.
Servicio de Nefrología. Hospital Dr. Ernesto Guevara de la Serna. Años 2009-2010**

Análisis de la necropsia	No	%
Fallecidos que se realizaron necropsia	28	77.77
Si relación clínica-patológica	26	93.0
No relación Clínica Patológica	2	7.14
Fallecidos que no se realizaron necropsia	8	22.2
Total de fallecidos	36	100

Fuente: Registro de Necropsia del Hospital.

CONCLUSIONES

- 1.- La mortalidad fue mayor en el grupo de 55 a 74 años.
- 2.- Los pacientes diabéticos con Insuficiencia Renal Crónica Terminal en tratamiento de hemodiálisis tienen una mayor mortalidad.
- 3.- Los pacientes que no reciben una atención nefrológica de 6 meses y más previa al inicio del tratamiento, presentan una mayor mortalidad en el primer año de tratamiento, al igual que los que inician el tratamiento a través de un acceso vascular temporal.
- 4.- Las enfermedades cardiovasculares son las más frecuentemente asociadas a la mortalidad de estos pacientes y a su vez constituyen las principales causas de muerte, seguida de las sepsis.
- 5.- En la mayoría de los fallecidos que se les realizó necropsia existió una adecuada relación clínico-patológica.

REFERENCIAS

- 1.- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
- 2.- Goodkin DA, Young EW, Kurokawa K, Prutz KG, Levin NW. Mortality among haemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: case-mix effects. *Am J Kidney Dis*. 2004;445 Suppl 3:16-21.
- 3.- Obrador GT, Pereira BJG. Early referral to the nephrologist and timely initiation of renal replacement therapy: A paradigm shift in the management of patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2004; 31: 398-417.
- 4.- Ifudu O, Paul HR, Homel P, Friedman EA. Predictive value of functional status for mortality in patients on maintenance hemodialysis. *Am J Nephrol* 1998; 18: 109-116.
- 5.- Shinzato T, Nakai S, Akiba T, Yamazaki C, Sasaki R, Kitaoka T, Kubo K, Shinoda T, Kurokawa K, Marumo F, Sato T, Maeda K. Current status of renal replacement therapy in Japan: results of the annual survey of the Japanese Society for Dialysis Therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:889-898.
- 6.- Capote LL, Mora S, Artimes Y. [Impacto de la malnutrición sobre la mortalidad en los pacientes en hemodiálisis crónica](#). *Rev Cub Med Milit* 2005;34(3):36-42.
- 7.- Harris SAC, Brown E. Patients surviving more than 10 years on haemodialysis. The natural history of the complications of treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1226-123.
- 8.- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak M: Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998;32 [Suppl 3]: S12-S19.
- 9.- Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV, Teehan BP, Levey AS. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2000;58:353-362.
- 10.- Stenvinkel P, Alvestrand A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. *Semin Dial* 2002;15:329-337.
- 11.- Kessler M, Hoen B, Mayeux D, Hestin D, Fontenaille C. Bacteriemia in patients on chronic hemodialysis. *Nephron* 1993;64:95-100
- 12.-Alarcón J, Lopera J, Montejo J, Henao C, Rendón G. Perfil epidemiológico de pacientes en diálisis, CTRB y RTS sucursal Medellín 2000-2004. *Acta Med Colomb* 2006; 31:4-12.
- 13.- Held PJ, Pauly MV, Diamond LH. Survival analysis of patients undergoing dialysis. *JAMA* 1987: 645-658.
- 14.- Besarab A. Advances in end-stage renal diseases 2000. Access monitoring methods. *Blood Purif*. 2000;18:255-259.
- 15.- Lorenzo Sellarés V, Martí Conde ML. Insuficiencia Renal Crónica. En: Lorenzo Sellarés V, Torres Ramírez A, Hernández Marrero D. *Manual de Nefrología Clínica*. Segunda Ed. Harcourt. Madrid. 2002: 359-384.
- 16.- Gómez RA. Renal disease in Colombia. *Renal Failure* 2006; 28:643-647.
- 17.- Legendre C, Canaud B, Groupe d'etudes sur les catheters permanents d'hemodialyse. Permanent catheters for hemodialysis: indications, methods and results. French National Survey 1998-2000. *Nephrologie* 2001; 22: 385-389.
- 18.- Rodriguez JL, Artega R. Study of Chronic Renal Failure in military Hospital Sana'a Yemen. *Rev Electron Biomed / Electron J Biomed* 2008;2:27-38.
- 19.- Estudio INESIR: TAISS-SEN. *Nefrología Extrahospitalaria* 2004, 15: 5-10.
- 20.- Pawlaczyk K, Oko A, Lindholm B, Czekalski S. Zespół niedożywienia – zapalenie – miażdżycy (zespół MIA) u chorych z niewydolnością nerek. [Malnutrition -- inflammation -- atherosclerosis (MIA syndrome) in patients with renal failure]. *Pol Merkur Lekarski* 2003;15:334-341.
- 21.- Walser M. Assessing renal function from creatinine measurements in adults with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2004; 32:23-31.
- 22.- Rodríguez Hernández JA, López Pedret J, Píera L. El acceso vascular en España: análisis de su distribución, morbilidad y sistemas de monitorización. *Nefrología* 2001;21:45-51.
- 23.- Bonomini V, Feletti C, Scolari MP, Stefani S. Benefits of early initiation of dialysis. *Kidney Int Suppl* 1985; 17:S57-59.

24.- Ortega M, Martínez J, Gamarra G. Mortalidad en los pacientes con falla renal crónica durante los primeros noventa días de terapia con hemodiálisis. Acta Med Colomb 2006; 31: 13-19.

CORRESPONDENCIA:

José Luis Rodríguez López.
Servicio de Nefrología.
Hospital General Docente Dr. Ernesto Guevara de la Serna.
Las Tunas.
Cuba
Email: jluisr@cucalambe.ltu.sld.cu

Comentario de la revisora Dra. María Jesús Izquierdo. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Burgos. España.

Excelente revisión sobre los factores que influyen en la mortalidad de los pacientes en diálisis (hemodiálisis y diálisis peritoneal). Muestra el reflejo actual, de la población sometida a tratamiento renal sustitutivo en nuestro país.

Cada vez son mas añosos los pacientes aceptados para éste tipo de tratamiento, con el consiguiente aumento de mortalidad. Sin embargo, como bien refleja éste estudio, el grupo de edad en que ocurren más fallecimientos es entre los 55 y 74 años, con un 58,3% de pacientes, seguido del 33% que ocurre entre los 35 y 54 años, frente al 5,5% de fallecimientos en pacientes con edad mayor o igual a 75 años.

Este resultado pone en evidencia la existencia de otros factores favorecedores de morbi-mortalidad, independientes de la edad. Como bien se ha analizado en este estudio retrospectivo, de corte transversal sobre 2 años, queda en evidencia que el inicio de terapia renal sustitutiva de forma precipitada, sin una estabilidad clínica y analítica previa del paciente, es el factor que cobra mayor fuerza a la hora de incrementar la mortalidad.

Se establece un círculo potenciador de inflamación/oxidación/mortalidad en éstos pacientes, que comienza con la canalización de vía vascular central precipitada, para recibir terapia sustitutiva. Esto conlleva un estado de inflamación/malnutrición y riesgo de inflamación/sepsis (segunda causa de mortalidad) que conduce al desenlace fatal del paciente. Si se suma al acceso vascular precipitado, una entrada en diálisis con un desequilibrio del metabolismo óseo mineral, a favor de un producto fosfo-cálcico elevado e hiperparatiroidismo severo, añadimos una calcificación acelerada en estos pacientes obteniendo el resultado final en cuanto a mortalidad, que se expone en este estudio.

Existe una correlación directa entre mayor mortalidad y atención nefrológica menor de 6 meses, como reflejo de una derivación tardía al especialista por parte del médico de atención primaria. También, es necesario aprovechar estos resultados para hacer autocrítica de nuestra propia especialidad como nefrologos. Cada vez se hace más hincapié en la necesidad de crear una consulta nefrológica que implique únicamente pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (ERCA), para tratar de mejor manera los problemas reflejados tan fielmente en este trabajo (acceso vascular, metabolismo fosfo-cálcico). Quizá, la sobrecarga asistencial a la que nos vemos sometidos los nefrologos, junto a la eventual falta de colaboración de otros servicios, nos hace responsables directos de la mala llegada de los pacientes al tratamiento renal sustitutivo.

Comentario del revisor Prof. Abdías Hurtado Aréstegui. Servicio de Nefrología "Carlos Monge Cassinelli". Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima. Peru.

El trabajo de Rodríguez López y Batista Guerrero^a, analiza la mortalidad bruta en un servicio de nefrología en Cuba en el periodo de dos años, encontrando una mortalidad para el periodo analizado de 27.9% (36/129), datos similar al reportado por los autores de un trabajo previo del año 2002. La medición de indicadores permite evaluar en forma objetiva los cambios que ocurren en un sistema de salud y son de vital importancia para la toma de decisiones y evaluar logros. Sin embargo la medición de la tasa de mortalidad en una población de hemodiálisis, es mejor expresada si se usa, la tasa mortalidad por paciente año en riesgo (número de pacientes que fallecen anualmente dividido por el número de años que los pacientes se encuentran en hemodiálisis, este resultado se multiplica por mil), como ejemplo, si dos centros de hemodiálisis tienen una mortalidad bruta de 30%, el centro de hemodiálisis con un promedio de estancia en diálisis de dos años tendrá una mortalidad mayor, que el centro con un promedio de estancia de cinco años, si se utiliza la tasa que incluya pacientes en año riesgo.

En el análisis de la mortalidad, es importante registrar las variables que influyen en este resultado, que están señalados en la literatura y que Rodríguez y Batista confirman, como el diagnostico de diabetes^b, la atención nefrológica tardía^c, el ingreso a hemodiálisis con acceso vascular temporal^d.

REFERENCIAS:

a.- Rodríguez López J, Batista Guerrero O. Comportamiento de mortalidad en el servicio de nefrología Las Tunas, años 2009-

2010.

b.- Biesenbach G.: Highest mortality during the last year before and the first year after start of dialysis treatment in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Curr Diabetes Rev.* 2007; 3: 123-126

c.- Smart NA, Titus TT.: Outcomes of early versus late nephrology referral in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Med.* 2011; 124: 1073-1080.

d.- Kimball TA, Barz K, Dimond KR, et al: Efficiency of the kidney disease outcomes quality initiative guidelines for preemptive vascular access in an academic setting. *J Vasc Surg.* 2011; 54: 760-765

Recibido: 14 de agosto de 2011. Recibido revisado 1 Noviembre de 2011.

Publicado: 30 de Diciembre de 2011



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:



EVALUACIÓN DEL MANEJO TUBULAR DEL POTASIO EN PACIENTES CIRRÓTICOS TRATADOS CON COMBINACIÓN DE FUROSEMIDA + ESPIRONOLACTONA

Musso C¹, Casciato P², Gaité L², Vilas¹, Navarro M¹, Martínez B³, Rivera H¹,
Luxardo R¹, Algranati L¹, Gadano A²

¹Servicio de Nefrología, ²Sección Hepatología del ³Servicio de Clínica
Médica

Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

[carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;3:34-38.

[Comentario del revisor Dr. Abdías Hurtado Arestegui](#). Servicio de Nefrología. Hospital Nacional Arzobispo Loayza.
Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima. Peru

[Comentario del revisor Dra. Rossina Elizabeth Juarez](#). Especialista en Clínica Médica, Nefrología. Postgrado en Dialisis
Peritoneal y Perfeccionamiento de Fisiología Renal.

RESUMEN:

Los cirróticos desarrollan hiperaldosteronismo secundario en estadios avanzados de su enfermedad, requiriendo tratamiento con furosemida + espironolactona. El manejo tubular del potasio (K) en estos pacientes bajo dicho esquema diurético combinado (antagónico) no ha sido aun estudiado, por lo cual decidimos describir el valor de la excreción fraccional (EF) de potasio y del gradiente transtubular de potasio (GTTK) en esta población bajo dichos diuréticos.

Material y Método: Se evaluó prospectivamente la EF de sodio (Na), FEK y GTTK en 18 pacientes (11 hombres), edad promedio 56 años, normokalémicos, cirróticos (Ci) compensados estadios Child Pugh A, B y C, MELD medio 22, portadores de filtrado glomerular, sedimento urinario y ecografía renal normales, tratados con furosemida + espironolactona y dieta hiposódica.

Grupo control: 10 voluntarios sanos bajo igual dieta (S). **Análisis estadístico:** Wilcoxon.

Resultados: Kalemia (mmol/l): 4 ± 0.5 (Ci) vs. 4 ± 0.3 (S), p=NS; EFNa (%): 0.8 ± 0.4 (Ci) vs. 0.5 ± 0.3 (S) p=NS; FEK (%): 9.1 ± 3 (Ci) vs. 10 ± 2 (S), p=NS; GGTK: 6 ± 2 (Ci) vs. 4 ± 1 (S), p=0.04.

Conclusión: Observamos que en cirróticos tratados con furosemida + espironolactona, existe un incremento significativo de la excreción urinaria de potasio, sólo evidenciable por el GTTK.

PALABRAS CLAVE: Potasio. Cirrosis. Gradiente transtubular de potasio.

SUMMARY:

Cirrhotic patients develop hyperaldosteronism secondary to advanced stages of their illness and require treatment with furosemide + spironolactone. The tubular handling of potassium (K) in this patients under such combined diuretic scheme (antagonic) had not yet been studied, therefore we decided to document in an original way the net effect, in this pharmacological context, of the renal potassium handling assessed by means of two specific indicators for that purpose: the fractional excretion of potassium (FEK) and the transtubular potassium gradient (TTKG).

Material and Method: The FE of sodium (Na), FEK and TTKG were assessed in 18 patients (11 men), with an average age of 56,

normokalemic, suffering from compensated cirrhosis (Ci) stages Child Pugh A, B and C, MELD 22, having normal glomerular filtration, urinary sediment and renal ultrasound, treated with furosemide (average dose: 40 mg/day) + spironolactone (average dose: 100 mg/day) and on hyposodic diet. The control group consisted of 10 healthy volunteers under the same diet (S). For the statistical analysis of the data, the non-parametric test Wilcoxon was applied.

Results: Kalemia (mmol/l): 4 ± 0.5 (Ci) vs. 4 ± 0.3 (S), p=NS; FENa (%): 0.8 ± 0.4 (Ci) vs. 0.5 ± 0.3 (S) p=NS; FEK (%): 9.1 ± 3 (Ci) vs. 10 ± 2 (S), p=NS; TTKG: 6 ± 2 (Ci) vs. 4 ± 1 (S), p=0.04.

Conclusion: It was documented a significant urinary potassium excretion increase in cirrhotic patients on furosemide + spironolactone, only detected by the TTKG.

KEYWORDS: Potassium. Cirrhosis. Transtubular potassium gradient

INTRODUCCIÓN:

Los cirróticos desarrollan hiperaldosteronismo secundario en estadios avanzados de su enfermedad, requiriendo tratamiento con furosemida + espironolactona.

El manejo tubular del potasio (K) en estos pacientes bajo dicho esquema diurético combinado (antagónico) no había sido aun estudiado, por lo cual decidimos documentar en forma original cual era el efecto neto, en este contexto farmacológico, sobre la excreción renal de potasio evaluado a través de dos indicadores específicos a tal fin: la excreción fraccional de potasio (EFK) y el gradiente transtubular de potasio (GTTK)¹⁻⁴.

MATERIAL Y MÉTODO:

Se evaluó prospectivamente la EF de sodio (Na), EFK y GTTK en 18 pacientes (11 hombres), edad promedio 56 años, normokalémicos, cirróticos (Ci) compensados estadios Child Pugh A, B y C, MELD medio 22, portadores de filtrado glomerular, sedimento urinario y ecografía renal normales, tratados con furosemida (40 mg/día) + espironolactona (100 mg/día) y dieta hiposódica. Grupo control: 10 voluntarios sanos bajo igual dieta (S). Para el análisis estadístico de los datos se aplicó el test no paramétrico de Wilcoxon.

Las fórmulas utilizadas fueron:

- Excreción Fraccional de Potasio (K): $EFK = [K \text{ orina} \times \text{creatinina sérica} / K \text{ sérico} \times \text{creatinina urinaria}] \times 100$
- Gradiente Transtubular de Potasio (K): $GTTK = [\text{osmolalidad orina} \times \text{creatinina sérica} / \text{osmolalidad sérica} \times \text{creatinina urinaria}]$

RESULTADOS:

Con respecto a la kalemia, no se documentó diferencia significativa entre los grupos estudiados:

Kalemia (mmol/l): 4 ± 0.5 (Cirróticos) vs 4 ± 0.3 (Sanos), p=NS

En cuanto a la excreción fraccional de sodio (EFNa) y potasio (EFK), tampoco se documentó diferencia significativa entre los grupos estudiados:

EFNa (%): 0.8 ± 0.4 (Cirróticos) vs 0.5 ± 0.3 (Sanos) p=NS;

EFK (%): 9.1 ± 3 (Cirróticos) vs 10 ± 2 (Sanos), p=NS

Sin embargo, si se documentó una diferencia significativa en el GTTK entre los grupos estudiados, siendo dicho valor significativamente mayor en el grupo cirrótico:

GGTK: 6 ± 2 (Cirróticos) vs 4 ± 1 (Sanos), p=0.04.

DISCUSIÓN

El *asa gruesa ascendente de Henle* es un segmento impermeable al agua y la urea, pero permeable al sodio por poseer un transportador apical NaK_2Cl (que como lo indica su nombre cotransporta junto con el sodio, al potasio y al cloro), y cuyo gradiente está dado por la existencia de una bomba NaKATPasa baso-lateral. Esto determina que en este sector se reabsorba un 40% del sodio filtrado a nivel glomerular, y que se produzca una orina hipotónica, por lo cual se considera que es el sector de la nefrona donde se genera el aclaramiento de agua libre. Es así que la osmolalidad de la orina al final de este segmento es de alrededor de 100 mOsm/l. Por otra parte, es el mismo mecanismo que contribuye a generar la concentración de sodio a nivel medular, y por ende es el motor impulsor del llamado mecanismo de contracorriente generador de la hipertonicidad medular.

(Figura 1).

Figura 1: Esquema de la nefrona con segmento del asa gruesa ascendente de Henle resaltada (sector sombreado)

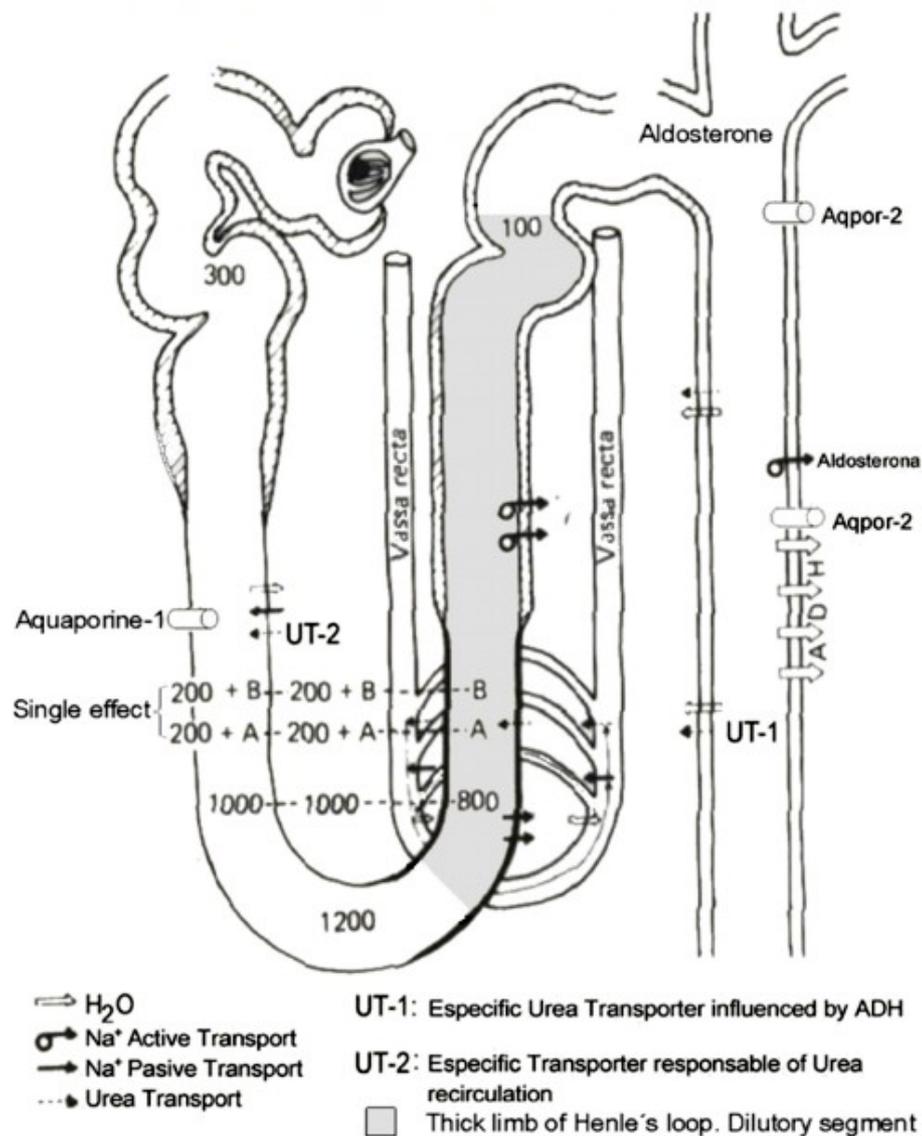


Imagen gentileza del Dr. Juan F. Macías Nuñez

Es así que la furosemida, al bloquear el cotransportador $NaK2Cl$ induce un incremento de la soduria, que conlleva aun estado de contracción de volumen con el consiguiente hiperaldosteronismo secundario, que es en definitiva el que termina produciendo un aumento en la excreción renal de potasio⁴.

El túbulo colector es un sector en el que se reabsorbe aproximadamente un 3-5% del sodio filtrado, a través de canales de sodio ubicados en el polo apical de las células tubulares, gracias a un gradiente de concentración generado por una bomba $NaKATPasa$ baso-lateral (esta bomba ingresa además potasio a la célula). El ingreso de sodio (catión) a la célula torna a la superficie luminal relativamente negativa respecto de la superficie intracelular. Simultáneamente, el potasio intracelular es secretado hacia la luz, a través de un canal de potasio, siguiendo un gradiente eléctrico y químico: el primero producto de la electronegatividad luminal y el segundo producto de la elevada concentración de potasio intracelular por el accionar de la bomba basolateral. Todo este mecanismo antes mencionado se intensifica en presencia de aldosterona sérica, la cual estimula el aumento del número y la función de los canales de sodio, potasio y bomba $NaKATPasa$ de las células principales de este segmento. La presencia de la aldosterona aumenta tanto el número como la funcionalidad tanto de los canales de Na, K, y de la $NaKATPasa$, con lo cual induce no sólo una mayor reabsorción de sodio sino secreción de potasio. La espironolactona, un inhibidor competitivo de la aldosterona, conduce precisamente debido a su mecanismo de acción, a un efecto opuesto: pérdida de sodio y ahorro de potasio⁵.

El paciente cirrótico avanzado suele recibir ambos fármacos antes mencionados (furosemida + espironolactona), los cuales poseen una acción antagonista respecto del manejo tubular del potasio⁵⁻⁶.

El presente estudio documentó que existe en pacientes cirróticos, en el contexto farmacológico de furosemida (40 mg/día) + espironolactona (100 mg/día), un aumento neto en la excreción urinaria de potasio, lo cual es razonable a la luz de que se conjuga

una buena oferta distal de sodio y agua, factores que al aumentar el flujo tubular y aporte distal de sodio, factores que aumentan la pérdida urinaria de potasio en proporción mayor a lo que su secreción se ve inhibida por la presencia de la espironolactona⁶⁻⁸.

El hecho que el GTTK fuera más sensible para detectar un aumento en la excreción de potasio en esta población, se explica precisamente por ser éste un indicador superior al de la EFK, ya que corrige el fenómeno del manejo distal del potasio en función del que se está realizando con el agua a dicho nivel. El agua excretada por acción de furosemida termina diluyendo el potasio urinario y subestimando su magnitud de excreción urinaria, sesgo que la EFK no puede controlar y si puede hacerlo el GTTK².

CONCLUSIÓN: Observamos que en cirróticos tratados con furosemida + espironolactona, existe un incremento significativo de la excreción urinaria de potasio, la cual sólo es evidenciable por medio del gradiente transtubular de potasio.

REFERENCIAS

- 1.- Adroque H, Wesson D. Potassium. Houston. Libra & Gemini. 1992
- 2.- Halperin M, Goldstein M. Fluid, electrolyte, and acid-base physiology. Philadelphia. Saunders. 1999
- 3.- Clarkson M, Magee C, Brenner B. Brenner & Rector. The Kidney. Philadelphia. Saunders. 2010
- 4.- Rennke H, Denker B. Renal pathophysiology. The essentials. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2007
- 5.- Macías Núñez J, Cameron S, Oreopoulos D. The aging kidney in health and disease. New York. Springer. 2008
- 6.- Musso CG. Potassium metabolism in patients with chronic kidney disease (CKD), Part I: patients not on dialysis (stages 3-4). *Int Urol Nephrol.* 2004;36:465-468.
- 7.- Musso CG, Reynaldi J, Vilas M, De Miguel R, Imperiali N, Algranati L. Fractional excretion of K, Na and Cl following furosemide infusion in healthy, young and very old people. *Int Urol Nephrol.* 2010 ;42:273-277
- 8.- Musso CG, Macías-Núñez JF. Dysfunction of the thick loop of Henle and senescence: from molecular biology to clinical geriatrics. *Int Urol Nephrol.* 2011;43:249-252

CORRESPONDENCIA:

Carlos G. Musso
Sección Fisiología Clínica Renal. Servicio de Nefrología y Medio Interno.
Hospital Italiano de Buenos Aires.
Buenos Aires. Argentina
Email: [carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)

Comentario del revisor Dr. Abdías Hurtado Arestegui . Servicio de Nefrología. Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima. Peru

En pacientes con cirrosis los mecanismos de retención de sodio y la actividad de los sistemas neurohormonales siguen siendo un tema de debate. Cronológicamente antes del desarrollo de la ascitis, los pacientes cirróticos demuestran un balance positivo de sodio como un mecanismo para compensar la reducción del volumen arterial efectivo, debido a la vasodilatación arteriolar presentes en esta condición¹. Cuando los pacientes desarrollan ascitis, se puede encontrar niveles plasmáticos elevados de actividad de renina plasmática, angiotensina, aldosterona y noradrenalina, lo que se correlaciona con una mayor retención de sodio, a pesar de niveles elevados de péptido atrial natriuretico².

El paciente cirrótico con ascitis requiere tratamiento con diuréticos para contrarrestar la retención de sodio. La espironolactona es efectiva para este fin y puede ser combinada con diuréticos de asa, las complicaciones del uso de diuréticos son muchas, una de ellas es la encefalopatía metabólica³, uno de los factores involucrados en la generación de este problema es la hipocalemia, por lo evaluar el nivel de potasio y así como balance es vital en estos pacientes.

La medición de la excreción renal de potasio, se puede hacer usando una muestra de orina tomada al azar o en colección de 24 horas, sin embargo estos métodos no siempre reflejan el manejo renal del potasio, la medición de la gradiente transtubular de potasio (GTTK), permite una evaluación más exacta del manejo del potasio por el riñón en pacientes con hipo o hiperpotasemia. En ese sentido el trabajo de Musso y colaboradores nos muestra que en pacientes cirróticos tratados con furosemida y espironolactona, la pérdida renal de potasio solo fue evidente midiendo la GTTK, en pacientes que aun mantienen niveles normales de potasio sérico.

1. Clária J, Rodés J: Renal sodium handling in pre-ascitic cirrhosis. *Gut*. 1999; 45: 748-749
 2. Ginés P, Titó L, Arroyo V, et al: Renal insensitivity to atrial natriuretic peptide in patients with cirrhosis and ascites. Effect of increasing systemic arterial pressure. *Gastroenterology*. 1992; 102: 280-286.
 3. Blei AT, Córdoba J; Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96: 1968-1976.
-

Comentario del revisor Dra. Rossina Elizabeth Juarez. Especialista en Clínica Medica, Nefrología. Postgrado en Dialisis Peritoneal y Perfeccionamiento de Fisiología Renal. San Miguel De Tucuman. Argentina.

Además de inédito este trabajo es interesante y de gran valor porque luego de la descripción fisiopatológica sectorial del nefrón destaca que el G_{TK} no es solo una fórmula sencilla sino también un herramienta fácil de aplicar en la práctica clínica diaria que sirve como un indicador de la excreción urinaria de potasio.

En este caso aplicado a una población en particular como lo son los pacientes cirróticos el estudio logra determinar que el valor esperado de G_{TK} ante la terapéutica combinada de diuréticos es mayor que en los individuos sanos.

Del mismo modo sería útil si se pudiera determinar esta misma respuesta ante una población de similares características pero con diferentes grados de IRC. Recordemos que los pacientes IRC crónicos tienen mayor excreción de potasio debido a la respuesta adaptativa de las nefronas remanentes

Recibido, 29 de septiembre de 2011.

Publicado, 29 de octubre de 2011



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:



ASSESSMENT OF THE TUBULAR HANDLING OF POTASSIUM IN CIRRHOTIC PATIENTS TREATED WITH A COMBINATION OF FUROSEMIDE + SPIRONOLACTONE

Musso C¹, Casciato P², Gaité L², Vilas¹, Navarro M¹, Martínez B³, Rivera H¹,
Luxardo R¹, Algranati L¹, Gadano A²

¹Nephrology Service and ²Hepatology Department of the ³Internal Medicine
Service.

Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

[carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;3:39-43.

Comment of the reviewer Dr. Abdias Hurtado Arestegui, Department of Nephrology. Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima. Peru

Comment of the reviewer Dra. Rossina Elizabeth Juarez. Specialist in Medical Clinics, Nephrology. Peritoneal Dialysis and Renal Physiology.

SUMMARY:

Cirrhotic patients develop hyperaldosteronism secondary to advanced stages of their illness and require treatment with furosemide + spironolactone. The tubular handling of potassium (K) in this patients under such combined diuretic scheme (antagonic) had not yet been studied, therefore we decided to document in an original way the net effect, in this pharmacological context, of the renal potassium handling assessed by means of two specific indicators for that purpose: the fractional excretion of potassium (FEK) and the transtubular potassium gradient (TTKG).

Material and Method: The FE of sodium (Na), FEK and TTKG were assessed in 18 patients (11 men), with an average age of 56, normokalemic, suffering from compensated cirrhosis (Ci) stages Child Pugh A, B and C, MELD 22, having normal glomerular filtration, urinary sediment and renal ultrasound, treated with furosemide (average dose: 40 mg/day) + spironolactone (average dose: 100 mg/day) and on hyposodic diet. The control group consisted of 10 healthy volunteers under the same diet (S). For the statistical analysis of the data, the non-parametric test Wilcoxon was applied.

Results: Kalemia (mmol/l): 4 ± 0.5 (Ci) vs. 4 ± 0.3 (S), p=NS; FENa (%): 0.8 ± 0.4 (Ci) vs. 0.5 ± 0.3 (S) p=NS; FEK (%): 9.1 ± 3 (Ci) vs. 10 ± 2 (S), p=NS; TTKG: 6 ± 2 (Ci) vs. 4 ± 1 (S), p=0.04.

Conclusion: It was documented a significant urinary potassium excretion increase in cirrhotic patients on furosemide + spironolactone, only detected by the TTKG.

KEYWORDS: Potassium. Cirrhosis. Transtubular potassium gradient

RESUMEN:

Los cirróticos desarrollan hiperaldosteronismo secundario en estadios avanzados de su enfermedad, requiriendo tratamiento con furosemida + espironolactona. El manejo tubular del potasio (K) en estos pacientes bajo dicho esquema diurético combinado (antagónico) no ha sido aun estudiado, por lo cual decidimos describir el valor de la excreción fraccional (EF) de potasio y del gradiente transtubular de potasio (GTTK) en esta población bajo dichos diuréticos.

Material y Método: Se evaluó prospectivamente la EF de sodio (Na), EFK y GTTK en 18 pacientes (11 hombres), edad promedio 56 años, normokalémicos, cirróticos (Ci) compensados estadios Child Pugh A, B y C, MELD medio 22, portadores de filtrado glomerular, sedimento urinario y ecografía renal normales, tratados con furosemida + espironolactona y dieta hiposódica.

Grupo control: 10 voluntarios sanos bajo igual dieta (S). **Análisis estadístico:** Wilcoxon.

Resultados: Kalemia (mmol/l): 4 ± 0.5 (Ci) vs. 4 ± 0.3 (S), p=NS; EFNa (%): 0.8 ± 0.4 (Ci) vs. 0.5 ± 0.3 (S) p=NS; EFK (%): 9.1 ± 3 (Ci) vs. 10 ± 2 (S), p=NS; GGTK: 6 ± 2 (Ci) vs. 4 ± 1 (S), p=0.04.

Conclusión: Observamos que en cirróticos tratados con furosemida + espironolactona, existe un incremento significativo de la excreción urinaria de potasio, sólo evidenciable por el GTTK.

PALABRAS CLAVE: Potasio. Cirrosis. Gradiente transtubular de potasio.

INTRODUCTION:

Cirrhotic patients develop hyperaldosteronism secondary to advanced stages of their illness and require treatment with furosemide + spironolactone.

The tubular handling of potassium (K) in this patients under such combined diuretic scheme (antagonic) had not yet been studied, therefore we decided to document in an original way the net effect, in this pharmacological context, of the renal potassium handling assessed by means of two specific indicators for that purpose: the fractional excretion of potassium (FEK) and the transtubular potassium gradient (TTKG)¹⁻⁴.

MATERIAL AND METHOD:

The FE of sodium (Na), FEK and TTKG were assessed in 18 patients (11 men), with an average age of 56, normokalemic, suffering from compensated cirrhosis (Ci) stages Child Pugh A, B and C, MELD 22, having normal glomerular filtration, urinary sediment and renal ultrasound, treated with furosemide (average dose: 40 mg/day) + spironolactone (average dose: 100 mg/day) and on hyposodic diet. The control group consisted of 10 healthy volunteers under the same diet (S). For the statistical analysis of the data, the non-parametric test Wilcoxon was applied.

The formulae used were:

- o Fractional excretion of Potassium (K): $FEK = [K \text{ urine} \times \text{serum creatinine} / \text{serum K} \times \text{urinary creatinine}] \times 100$
- o Transtubular Potassium Gradient (K): $TTKG = [\text{urinary osmolality} \times \text{serum creatinine} / \text{serum osmolality} \times \text{urinary creatinine}]$

RESULTS:

Regarding serum potassium value, no significant difference was documented between the studied groups:

Kalemia (mmol/l): 4 ± 0.5 (Cirrhotic) vs 4 ± 0.3 (Healthy), p=NS

There was no significant difference neither in the FENa nor in the FEK, between the studied groups:

FENa (%): 0.8 ± 0.4 (Cirrhotic) vs. 0.5 ± 0.3 (Healthy) p=NS;

FEK (%): 9.1 ± 3 (Cirrhotic) vs 10 ± 2 (Healthy), p=NS

Nevertheless, a significant difference was identified in the TTKG between these groups, having a significant higher value in the cirrhotic one:

TTKG: 6 ± 2 (Cirrhotic) vs 4 ± 1 (Healthy), p=0.04.

DISCUSSION

Thick ascending loop of Henle is a segment which is impermeable to water and urea, but permeable to sodium since it has an apical transporter NaK2Cl (which, as indicates its name, cotransports potassium and chloride along with sodium), and whose gradient is given by the existence of a NaKATPase baso-lateral pump. This determines that in this sector a 40% of the sodium filtrated at a glomerular level will be reabsorbed, and that hypotonic urine will be produced, so this is considered to be the sector of the nephron where free water clearance is generated. Therefore, the osmolarity in urine at the end of this segment is around 100 mOsm/l. On the other hand, the same mechanism which contributes to generate the concentration of sodium at a medullar level, and thus, is the driving force of the so called countercurrent mechanism which generates medullar hypertonicity (Figure 1).

Figure 1: nephron sketch with its thick ascending loop of Henle (dark area)

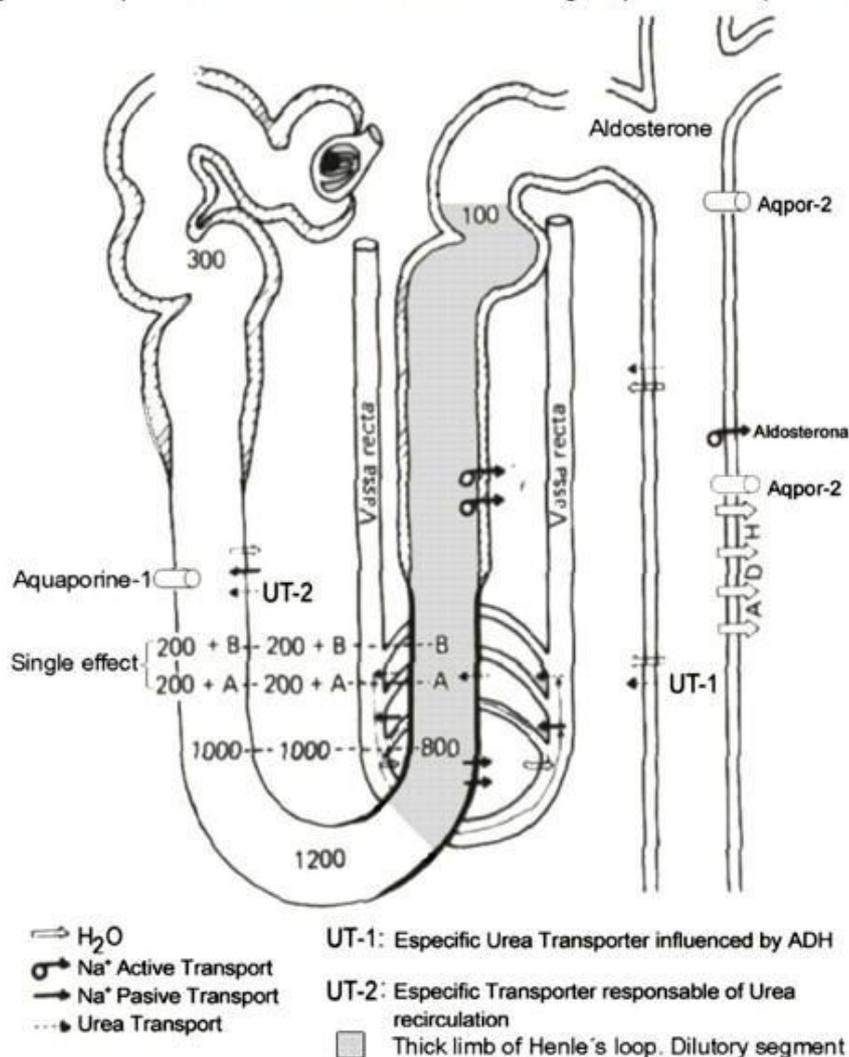


Image authorized by Dr. Juan F. Macías Nuñez

Then, when furosemide blocks the NaK2Cl cotransporter, it induces an increase in sodium excretion, which leads to a state of contraction of volume with the subsequent secondary hyperaldosteronism, which is ultimately the one which ends up producing an increase in the renal excretion of potassium⁴.

The collecting tubule is a segment where approximately a 3-5% of the sodium filtrated is reabsorbed, by means of sodium channels located in the apical pole of the tubular cells; thanks to a concentration gradient generated by a NaKATPase baso-lateral pump. Sodium (cation) reabsorption through the apical cell makes the luminal tubular surface relatively negative in comparison to the intracellular one. Simultaneously, the intracellular potassium is secreted towards the light, through a potassium channel, following an electric and chemical gradient: the electric gradient is based on the luminal electronegativity and the chemical one is based on the high intracellular potassium concentration due to the action of the basolateral pump. All this above mentioned mechanism is intensified in presence of serum aldosterone, which stimulates the increase in number and the function of the sodium and potassium channels as well as the NaKATPase pump of the principal cells, inducing not only higher sodium reabsorption but also a higher secretion of potassium. Spironolactone, an inhibitor which competes with the aldosterone for its receptor, leads to the opposite effect: the loss of sodium and saving of potassium⁵.

The cirrhotic patient in an advanced state usually receives both of the aforementioned drugs (furosemide + spironolactone), which have an antagonistic effect regarding the tubular handling of potassium⁵⁻⁶.

This study documented that in cirrhotic patients on a pharmacological context of furosemide (40 mg/day) + spironolactone (100 mg/day), there was a net increase in the urinary potassium excretion⁶⁻⁸

The fact that the TTKG was more sensitive to detect the increase in potassium excretion in this population could be precisely explained by the fact that TTKG is a better index than the FEK, since this index corrects the phenomenon of the distal handling of potassium related to the one being carried out with water at such level. The water excreted by means of the furosemide dilutes the urinary potassium and underestimates its magnitude of urinary secretion, which the FEK cannot control while TTKG can².

CONCLUSION: It was observed that in cirrhotic patients treated with furosemide + spironolactone, there was a significant urinary potassium excretion, which was only made evident by means of the transtubular potassium gradient.

REFERENCES

- 1.- Adroque H, Wesson D. Potassium. Houston. Libra & Gemini. 1992
- 2.- Halperin M, Goldstein M. Fluid, electrolyte, and acid-base physiology. Philadelphia. Saunders. 1999
- 3.- Clarkson M, Magee C, Brenner B. Brenner & Rector. The Kidney. Philadelphia. Saunders. 2010
- 4.- Rennke H, Denker B. Renal pathophysiology. The essentials. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2007
- 5.- Macías Núñez J, Cameron S, Oreopoulos D. The aging kidney in health and disease. New York. Springer. 2008
- 6.- Musso CG. Potassium metabolism in patients with chronic kidney disease (CKD), Part I: patients not on dialysis (stages 3-4). *Int Urol Nephrol.* 2004;36:465-468.
- 7.- Musso CG, Reynaldi J, Vilas M, De Miguel R, Imperiali N, Algranati L. Fractional excretion of K, Na and Cl following furosemide infusion in healthy, young and very old people. *Int Urol Nephrol.* 2010 ;42:273-277
- 8.- Musso CG, Macías-Núñez JF. Dysfunction of the thick loop of Henle and senescence: from molecular biology to clinical geriatrics. *Int Urol Nephrol.* 2011;43:249-252

CORRESPONDENCE:

Carlos G. Musso
Sección Fisiología Clínica Renal. Servicio de Nefrología y Medio Interno.
Hospital Italiano de Buenos Aires.
Buenos Aires. Argentina
Email: [carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)

Comment of the reviewer Dr. Abdías Hurtado Arestegui PhD. Department of Nephrology. Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima. Peru

In cirrhotic patients sodium retention mechanism and neurohormonal activity are still matter of discussion. Before developing ascitis, cirrhotic patients retain sodium in order to compensate their effective hypovolemia due to the vasodilatation state¹. When cirrhotic patients develop ascitis, they have an increased serum renine, angiotensin II, aldosterone, and noradrenaline levels, phenomenon which explain their sodium retention state despite of their increased serum natriuretic peptide levels².

These patients need a treatment based on diuretics, specially furosemide + spironolactone, being the former able of inducing metabolic encephalopathy³, and hypokalemia.

Even though, renal potassium excretion can be evaluated by measuring urinary potassium concentration, it is already known that TTKG is a better marker for this evaluation. In this sense, Musso et al. showed, in this paper, that TTKG was a better marker than fractional excretion of potassium for detecting an increased urinary potassium excretion in cirrhotic normokalemic patients on furosemide + spironolactone

-
1. Clária J, Rodés J: Renal sodium handling in pre-ascitic cirrhosis. *Gut.* 1999; 45: 748-749
 2. Ginés P, Titó L, Arroyo V, et al: Renal insensitivity to atrial natriuretic peptide in patients with cirrhosis and ascites. Effect of increasing systemic arterial pressure. *Gastroenterology.* 1992; 102: 280-286.
 3. Blei AT, Córdoba J; Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96: 1968-1976.

Comment of the reviewer Dra. Rossina Elizabeth Juarez. Specialist in Medical Clinics, Nephrology. Peritoneal Dialysis and Renal Physiology. San Miguel De Tucuman. Argentina.

This is an original and interesting study since it points out the TTKG, a simple physiological indicator, as a useful marker for evaluating urinary potassium excretion in cirrhotic patients on diuretics.

It would also be useful to evaluate the same potassium urinary excretion markers in cirrhotic patients but at different stages of chronic renal disease, since it is already known that there is a progressive increase in urinary potassium excretion along the chronic reduction of the renal function.

Received, September 29, 2011.

Published, October 29, 2011



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:



EL NÚMERO Y POSICIÓN DE LOS ÁTOMOS DE BROMO EN COMPUESTOS DERIVADOS DEL 2-FURILETILENO AFECTAN LA CITOTOXICIDAD E INDUCEN RESISTENCIA EN CÉLULAS DE MAMÍFEROS

Oscar Hernández^a, Yudiska Martínez^b, Lizdenia Barrueta^a,
Nayadis Vazquez^a, Sandra Fernández^a, Gisselle Perez^c.

^a Centro de Inmunología y Productos Biológicos (CENIPBI),

^bDepartamento de Farmacología.

Universidad Ciencias Médicas. Camagüey.

^c Centro de Bioactivos Químicos (CBQ), Universidad Central de Las Villas.
Villa Clara.
Cuba.

[osamuel1964 @ gmail.com](mailto:osamuel1964@gmail.com)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;3:44-52.

[Comentario de la revisora Dra. María Cristina Tarrés](#). Profesora e Investigadora, Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario. Rosario. Argentina.

[Comentario de la revisora Dra. Larisa Ivón Carrera](#). Profesora e Investigadora, Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional del Litoral. Santa Fe. Argentina.

RESUMEN:

El efecto del número y posición de los átomos de bromo en la estructura molecular de cuatro compuestos derivados del 2-furiletileno sobre la proliferación celular fue evaluado en un ensayo in vitro utilizando líneas celulares normales y neoplásicas. Mediante la prueba de captación del rojo neutro fue revelada una discreta actividad antiproliferativa (valores de IC₅₀ superiores a 100 µM) para todos aquéllos.

El compuesto con dos átomos de bromo mostró el mayor valor de IC₅₀ (256.62 µM), evidenciando una marcada inhibición de su citotoxicidad. Éste exhibió, asimismo, una curva dosis respuesta no convencional, típica del efecto de resistencia y dependiente de la línea celular ensayada. La sustitución del átomo de bromo por el grupo metilo en la cadena carbonada lateral incrementó ligeramente la citotoxicidad del producto.

PALABRAS CLAVE: Bromo. Citotoxicidad. Furiletileno. Resistencia a drogas. Rojo neutro. Células.

SUMMARY:

The effect of the number and the position of bromine atoms in the molecular structure of four derivative compounds from 2-furylethylene on cell proliferation was assessed. In this regard, an in vitro essay, employing normal and neoplastic lines of cells, was performed. A moderate antiproliferative activity (values of IC_{50} higher than 100 μM) was put into evidence in the referred four compounds when the neutral red uptake test was used.

The presence of two bromine atoms in the molecule showed a higher IC_{50} value (256.62 μM) which markedly inhibited its cytotoxicity. Likewise, this compound exhibited an unconventional dose-response curve, typical in the resistance effect and dependent from the analyzed cell line. The bromine atom substitution with a methyl group in the lateral carbonated chain slightly increased its cytotoxicity.

KEYWORDS: Bromine. Cytotoxicity. Furylethylene. Drug resistance. Neutral red. Cells.

INTRODUCCIÓN

El empleo de los citostáticos y nuevas drogas en el tratamiento del cáncer es una práctica cada vez más creciente de la medicina moderna, encaminada a definir blancos moleculares específicos. La efectividad limitada de estos fármacos según el tipo y localización del tumor así como la aparición de resistencia a los mismos debido a diversos factores¹ ha conducido a la búsqueda y caracterización de nuevos productos, naturales o sintéticos, destinados a combatir esta enfermedad.

Desde la década de los 90, los derivados del 2-furiletieno (vinilfuranos o etenofuranos, por provenir del eteno) han sido percibidos como compuestos con interesantes propiedades biológicas. Se trata de agentes sintéticos con una amplia gama de actividades biológicas (bactericidas, antifúngicas y antiprotozoarias)²⁻⁵.

En la mayoría de los derivados 2-furiletienos reportados en la literatura hasta los años 80, la presencia del grupo nitro en la posición 5 del anillo furánico limitó su uso dadas las propiedades mutagénicas y carcinogénicas de los nitrofuranos⁶⁻⁷. Estudios posteriores les abrieron nuevas perspectivas al demostrar que tal presencia no era condición necesaria para desarrollar la actividad antimicrobial de estos químicos⁸⁻⁹.

Por su parte, el número y la posición de los átomos de bromo en sustancias naturales¹⁰⁻¹¹ y sintéticas¹²⁻¹⁴ ha llamado la atención de muchas investigaciones biomédicas con la finalidad de usar estos compuestos en el tratamiento de pacientes. Algunos de estos trabajos muestran que la bromación y la posición de este átomo incrementan la citotoxicidad de los compuestos ensayados¹⁵⁻¹⁷. Otros resultados evidencian que modificaciones químicas, como la sustitución de grupos por bromo o yodo, posee un efecto significativo en las propiedades de unión de estos compuestos al ADN¹⁸⁻¹⁹ y las proteínas²⁰⁺²¹.

Hay una tendencia reciente a la incorporación de enlaces de halógenos a los compuestos sintetizados para controlar la conformación macromolecular²². Estos enlaces son interacciones electrostáticas entre átomos de cloro, bromo o yodo con aceptores clásicos de hidrógenos tales como el O, N o el S²³⁻²⁵.

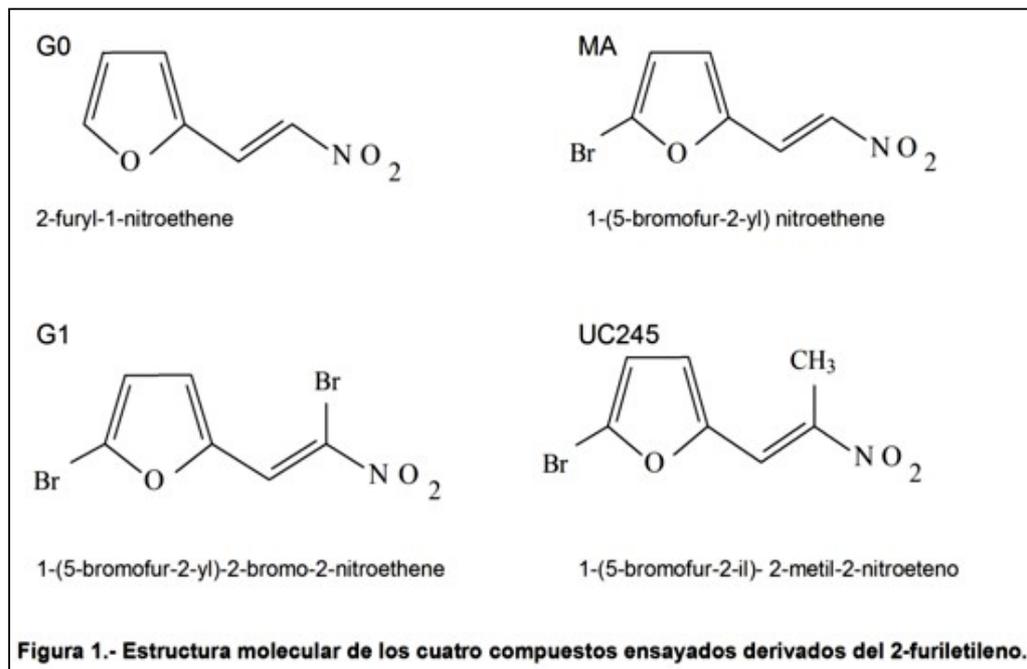
Dadas: (a) la obtención de cientos de moléculas con potencial farmacéutico diverso en el Centro de Bioactivos Químicos de la Universidad Central de Las Villas, entre las que se hallan derivados del 2-furiletieno en los que se demostró una potente actividad antimicrobial y antifúngica²⁻⁵, y (b) la ausencia de estudios que analicen el rol que juega el número y la posición del átomo de bromo, presente en su estructura molecular, sobre la actividad citotóxica in vitro, este trabajo se encaminó a dilucidar la utilidad de este átomo en el efecto antiproliferativo, comparando el efecto de cuatro de estos compuestos bromados en líneas celulares normales y neoplásicas.

MATERIAL Y METODOS

Las investigaciones se llevaron a cabo en los laboratorios de Cultivo Celular y de Inmunoanálisis del *Centro de Inmunología y Productos Biológicos* (CENIPBI) de la Universidad de Ciencias Médicas *Carlos J Finlay* de Camagüey. Las mismas fueron económicamente sustentadas por el Sistema Nacional de Salud Cubano.

Productos sintéticos utilizados en los ensayos

Fueron empleados cuatro productos codificados como G0, G1, UC245 y MA (Figura 1), obtenidos por el Grupo de Síntesis Química del *Centro de Bioactivos Químicos*, (Universidad Central de Las Villas, Cuba) y donados para este estudio, a fin de evaluar el efecto que tiene el número y posición de los átomos de bromo (Br) presentes en la estructura de estos compuestos derivados del 2-furiletieno.



Líneas celulares y condiciones de cultivo

La actividad citotóxica de los productos fue analizada en las líneas celulares no tumorales CHO-K1 (epiteliales de Ovario de Hámster Chino, ECACC No.85050302), y en la línea tumoral P3-X63/AG8/653 (mieloma murino), gentilmente donadas por el Centro de Inmunología Molecular (La Habana, Cuba).

En todos los casos, la suspensión celular obtenida de los cultivos en frascos de 25 cm² con una confluencia de 70-80%, fueron contados en cámara de Neubauer mediante el método de exclusión con Tripán Azul. El porcentaje de viabilidad en todos los ensayos fue superior al 90%. La densidad celular de siembra varió entre 20 y 30 x 10³ células/pozo en placas de 96 pozos (COSTAR N°-402037310) en un volumen de 150 µL. Las placas se incubaron durante 24 horas antes de aplicar el tratamiento con los diferentes compuestos. Las líneas celulares se cultivaron en medio RPMI 1640 (GIBCO 31800-014) suplementado con 10% suero fetal bovino (SFB) y glutamina piruvato 2 mM en ausencia de antibióticos. Los cultivos tratados se incubaron a 37°C durante 72 horas en atmósfera de 5% de CO₂ y 100% de humedad relativa.

Soluciones de trabajo y controles

Los compuestos fueron disueltos en una mezcla de dimetilsulfóxido/etanol (DMSO/ETOH) (v/v) donde la concentración final de esta mezcla en el medio de cultivo fue inferior a 0.1%. Se preparó una solución madre de 500 mM de cada producto a partir de la cual se prepararon las diferentes dosis de trabajo. Para la línea CHO-K1 se ensayaron dosis de 50, 100, 200, 250, 300 y 400 µM y para la P3-X63/AG8/653, dosis de 100, 200, 250, 300 y 400 µM.

El control negativo lo representaron las células creciendo en medio RPMI con 10% de SFB en presencia de 0.1 % del vehículo empleado como diluyente y en ausencia de los productos a estudiar. El control positivo fueron las células expuestas a 10 µg/mL de 5 fluorouracilo (5-FU).

Ensayo de citotoxicidad

De los diferentes ensayos *in vitro* descritos para evaluar la citotoxicidad se seleccionó la captación del rojo neutro (CRN). Aquéllos fueron llevados a cabo en triplicado (3 pozos/dosis), permaneciendo las células en contacto durante 72 horas con los diferentes tratamientos. La densidad óptica fue medida a 540 nm en el lector de placa de ELISA (Lab Systems MULTISKAN Plus).

Los datos de la inhibición del crecimiento (IC₅₀) del G0, G1, UC245 y MA son brindados como el valor de la concentración en micromoles/L (µM) del producto que causa la inhibición del 50% del cultivo con relación al control negativo.

Procesamiento estadístico

Se realizó el ANOVA múltiple combinada con la matriz de comparación de medias de Tukey para definir diferencias significativas entre los grupos. El cálculo de los valores IC₅₀ para cada producto y línea celular se determinó empleando la regresión lineal²⁶ mediante el programa *GraphPad Prim*. Versión 5.02. El paquete estadístico empleado fue *SPSS 15.0 for windows*. La diferencia se consideró significativa para valores de p<0.05.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Citotoxicidad y determinación de los valores de IC₅₀

El Gráfico 1 muestra el resultado del ensayo de CRN donde se emplearon seis dosis de cuatro productos sintéticos en un rango de 50 a 400 μM en la línea celular no tumoral, CHO-K1.

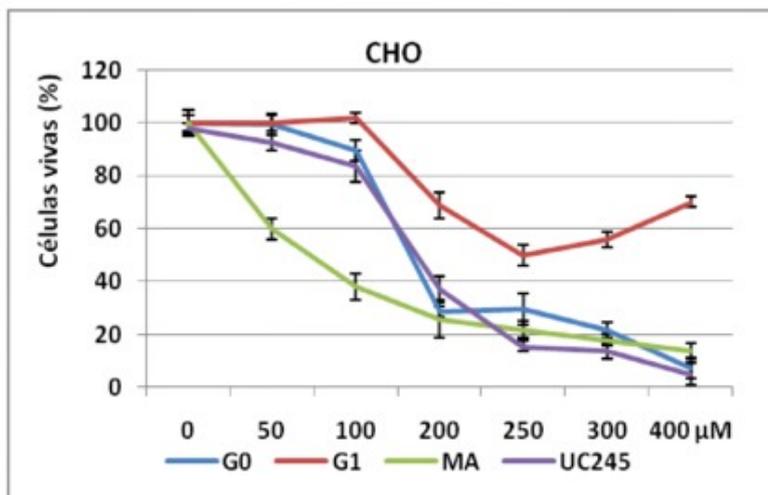


Gráfico 1. Citotoxicidad de cuatro compuestos sintéticos derivados del 2-furiletileno en la línea celular CHO durante 72 horas a 37°C. Se empleó la técnica de CRN, se muestran los valores medios de células vivas para cada dosis ensayada \pm las DE de las muestras para n=3. Se muestran las dosis en micromoles/L. Como control negativo (C-) se empleó el medio con el vehículo disolvente y el control positivo (C+) fue el 5-Fluoruracilo a razón de 10 $\mu\text{g/ml}$.

Los compuestos sin átomo de Br (G0) o con un solo átomo del mismo en la molécula (MA y UC245) mostraron una actividad citotóxica mayor que el compuesto G1, con dos átomos de Br. La adición de un grupo metilo (CH_3) en la cadena carbonada lateral del anillo (UC245), inhibió significativamente ($p=0,0421$) la citotoxicidad del compuesto MA con un Br en el anillo furánico. En cambio, la sustitución del Br por el grupo CH_3 en la misma posición del carbono exocíclico en G1 para dar lugar al UC-245, mejoró ligeramente la actividad antiproliferativa de este compuesto en células CHO-K1 (256.62 μM vs 173.1 μM , respectivamente).

De los cuatro productos ensayados, el compuesto MA con un solo átomo de Br en el anillo furánico, evidenció el mayor efecto antiproliferativo en la línea CHO-K1, con un IC₅₀ de 134,5 μM . Este efecto se vio inhibido por la adición de un átomo de Br en posición 2 de la cadena carbonada lateral (G1), lo que afectó significativamente ($p=0,023$) la citotoxicidad de este compuesto. Además, un resultado interesante se observó en la curva dosis respuesta del producto G1 con dos átomos de Br. Este compuesto, más allá de presentar un valor discreto de IC₅₀ (256.6 μM), mostró una curva dosis respuesta no convencional. La mayor inhibición del crecimiento se obtuvo con dosis de 250 μM . Finalmente, concentraciones por encima de esta dosis generaron un efecto de resistencia al producto, evidenciado por una recuperación e incremento en los porcentajes de células vivas a las 72 horas de iniciado el ensayo. Con el objetivo de corroborar este resultado se realizaron dos nuevos experimentos empleando esta misma línea celular CHO-K1 con tres de los productos antes mencionados (G0, G1 y MA).

En el Gráfico 2, puede confirmarse una vez más que el máximo efecto inhibitorio para G1 se logró con una dosis de 250 μM . Ambos experimentos corroboraron que el empleo de dosis superiores a 250 μM , no lograron inhibir el crecimiento celular y generaron una curva dosis respuesta no usual, que sugiere un efecto de resistencia de esta línea celular al producto G1. Las alteraciones genéticas y bioquímicas responsables de la resistencia simultánea a múltiples drogas han sido objeto de intensas investigaciones por más de 25 años, ²⁷⁻²⁸ llegándose a conocer varios genes, proteínas y vías metabólicas implicadas en este proceso. El efecto observado pudiera estar asociado a la sobreexpresión de la proteína del gen *mdr1* que codifica una proteína de 170 kd (p170), también conocida como glicoproteína p (Gp) presente en la membrana celular y que participan en un amplio rango de eventos como la expulsión de sustancias nocivas, secreción de toxinas y movilización de iones y péptidos²⁹⁻³⁰. Con el objeto de demostrar esta hipótesis deberán ser diseñados experimentos que podrían cuantificar los niveles del transcrito primario de este gen o bien los niveles de expresión de la proteína en las células tratadas que manifiesten resistencia al producto.

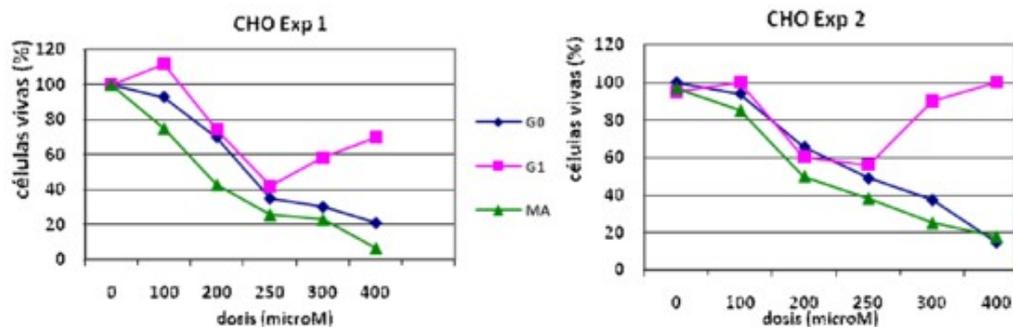


Gráfico 2. Efecto dosis respuesta obtenidos en ensayos de citotoxicidad realizados en la línea CHO crecida a 37°C durante 72 horas en dos experimentos diferentes (Exp 1 y 2). Se utilizaron dosis de 100, 200, 250, 300, 400 µM y se muestran los valores medios de células vivas en ensayos realizados en triplicados para cada dosis ensayada (n=3). Control negativo (C-) medio con el vehículo disolvente y Control positivo (C+) 5-Fluoruracilo a razón de 10 µg/ml.

Resultó de interés indagar si este particular efecto observado en la curva dosis respuesta con altas concentraciones de G1 en CHO-K1 se repetía en otras líneas celulares. Para dar respuesta a esta interrogante ensayamos la citotoxicidad en la línea murina P3 X63/AG8/653, con características de cultivo diferentes a las células CHO K1, por ser estas células tumorales independientes de anclaje.

El empleo de líneas celulares con características de crecimiento diferentes (libres y ancladas a la matriz), nos brindó información sobre las variaciones que tiene lugar para obtener las dosis efectivas para cada producto y evidenció que estas dosis son dependientes del origen de la línea utilizada en el estudio.

El Gráfico 3 muestra la curva dosis respuesta para tres productos sintetizados y mostrados en la Figura 1.

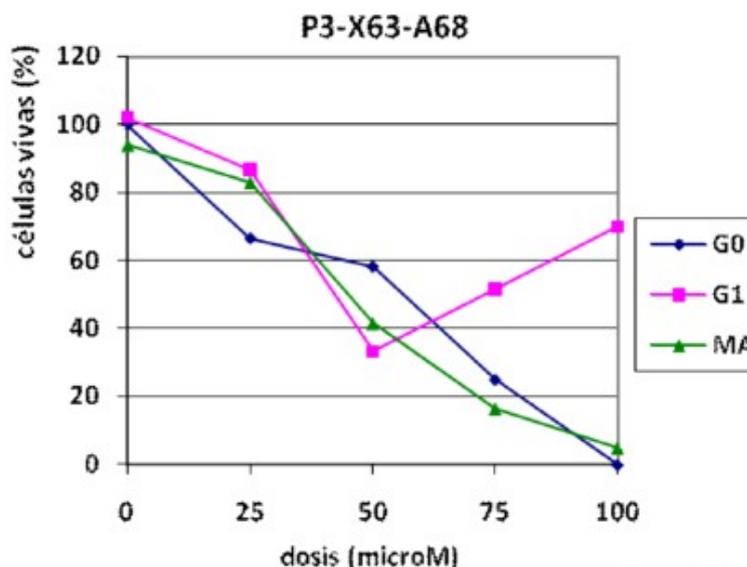


Gráfico 3. Curva dosis respuesta obtenida con los productos G0, G1 y MA posterior a las 72 horas de tratamiento en células murinas P3X63A68. Se muestran las medias del número de células de ensayos en triplicados. Se utilizaron dosis de 25, 50, 75 y 100 µM de cada compuesto. Control negativo (C-) medio con el vehículo disolvente y Control positivo (C+) 5-Fluoruracilo a razón de 10 µg/ml

Aunque con valores de IC₅₀ inferiores a los obtenidos en la línea CHO-K1, se observó el mismo efecto de resistencia a G1 con dosis superiores a 50 µM (dosis máxima efectiva), donde se incrementó el porcentaje de células vivas a las 72 horas de iniciados los ensayos, al igual que los experimentos donde se empleó la línea celular CHO-K1. Corresponde destacar que el efecto de resistencia registrado en estos estudios dependió de la línea celular. Si bien en ambas líneas este fenómeno fue observado con G1, en otros experimentos empleando líneas celulares normales de fibroblastos de riñón de mono verde (VERO) y tumorales (SK-MEL-3 y T47 D) de melanoma humano y adenocarcinoma de mama respectivamente, este fenómeno antes mencionado no fue evidenciado (Resultados no mostrados).

La Tabla 1 resume los valores de IC₅₀ calculados mediante regresión lineal para los derivados del 2-furiletileno en dos líneas

celulares. Los resultados obtenidos y allí mostrados reflejan los valores de IC_{50} para los cuatro productos. El rango de estos valores fueron menores en la línea celular P3-X63/AG8 (49.97 97,54 μM) que el rango de valores de IC_{50} obtenidos con la línea CHO-K1 de anclaje dependiente (134.56 256.62 μM). Entre otras causas, este resultado podría estar asociado a las diferentes características culturales que ambas líneas celulares presentan durante su crecimiento, por ejemplo; las líneas celulares dependiente de anclaje como CHO-K1, a diferencia de la línea de mieloma murino P3 X63/AG8, forman una monocapa con una matriz celular que presupone la presencia del complejo proteico garantizador de la unión entre células, y de éstas con el soporte al que están ancladas. La unión estrecha presente en las células dependientes de anclaje puede constituir una barrera a la acción del xenobiotico, al dejar solamente la cara apical de la célula expuesta al producto.

Compuestos	CHO	P3-X63/AG8/653
G0	179.11	49.97
MA	134.56	51.06
G1	256.62	97.54
UC245	173.10	nd

nd. No determinado

Tabla 1. Valores de IC_{50} obtenidos por regresión lineal a partir de experimentos realizados en triplicados con los productos sintéticos utilizando las líneas celulares CHO y P3-X63

En el caso de las células de mieloma, al crecer libres en el medio de cultivo presentan toda su superficie expuesta al producto, lo que hace que las células al desarrollarse independientes una de la otra, queden vulnerables a la acción del "fármaco". En estudios realizados con el extracto de *Aloe*, Kametani S y col., 2007 mostraron que este extracto causó un efecto inhibitor del crecimiento dosis dependiente en las células ascíticas de Ehrlich, las que crecen en suspensión y no, en los fibroblastos de embriones de ratón NIH3T3 que lo hacen anclados a la superficie del frasco³¹.

A pesar de que existen pocos trabajos en la literatura revisada que comparan el efecto de compuestos antitumorales entre células ancladas y células libres en el medio, hay una tendencia actual al surgimiento y desarrollo de los estudios tridimensionales *in vitro* mediante la construcción de biomodelos que emplean los esferoides celulares, dado que la acción del fármaco sobre la célula no es igual cuando éstas crecen en monocapas que cuando lo hacen en pequeños agrupamientos o "clusters" celulares aislados³²⁻³³, formas como naturalmente migran y se implantan en otros tejidos durante el proceso metastásico.

Sabido es que varios nitrocompuestos aromáticos inducen mutagénesis mediante modificaciones químicas del ADN como resultado de un ataque electrofílico del nitrógeno activado a las bases purínicas del ADN³⁴⁻³⁵. En el caso de los derivados furiletilenos, aquí estudiados, y con un grupo nitro acoplado a un doble enlace fuera del anillo furánico, se producen cambios significativos en las propiedades físico químicas, químicas y biológicas diferentes a los compuestos 5-nitrofuriletilenos. La adición del átomo de Br en diferentes combinaciones puede causar distintas respuestas dado lo voluminoso de este elemento, tal como queda reseñado en este trabajo.

En la familia de los 2-furiletilenos, el átomo de Br se ha ubicado en diferentes posiciones (Figura 1). Cuando se observan los resultados de los experimentos de citotoxicidad *in vitro* obtenidos aquí con estas entidades moleculares, llama la atención que el G1 con dos átomos de Br en su molécula haya sido el compuesto con menor actividad antiproliferativa, independientemente de la línea celular utilizada. Los demás compuestos sin Br (G0) o con un solo átomo del mismo en el anillo furánico (MA) presentaron valores inferiores de IC_{50} en la línea CHO-K1 y, por consiguiente, fueron mas citotóxicos que el G1. Varios trabajos muestran que la posición del átomo de Br en C24 o C44, definió la actividad de las propiedades farmacológicas en dos derivados diferentes de la *Daunorubicina*, las moléculas WP401 (activa) y WP400 (inactiva)³⁴⁻³⁶.

Los resultados que se exponen prueban la importancia que tiene la ubicación de estos átomos de Br sobre la molécula y su relación con la actividad biológica mediada por la unión a una molécula diana aun no identificada. Estos resultados contribuyen al entendimiento de los trabajos dedicados a la predicción de actividad biológica de compuestos sintetizados.

En la actualidad, el descubrimiento de nuevas drogas se ha movido desde la identificación de compuestos citotóxicos por tamizaje hasta la acción sobre blancos moleculares específicos, por tal motivo es importante el descubrimiento de nuevos agentes citotóxicos, válidos y confiables, que sean ampliamente activos en una amplia gama de tumores. En suma, nuevos fármacos deberán ser obtenidos y ensayados en la búsqueda de una entidad molecular prometedora para el tratamiento del cáncer.

CONCLUSIONES

La posición y el número de átomos de Br afectó la citotoxicidad de los cuatro derivados 2-furiletileno estudiados.

Todos ellos mostraron valores discretos de citotoxicidad al comparárselos con los datos existentes en la literatura para fármacos antitumorales comerciales con valores de IC₅₀ superiores a los 100 µM.

G1, con dos átomos de Br en su estructura molecular, mostró el mayor valor de IC₅₀ (256.62 µM), evidenciando una marcada inhibición de su citotoxicidad, y exhibió, asimismo, una curva dosis respuesta no convencional, típica del efecto de resistencia y dependiente de la línea celular ensayada.

G1 sugirió la activación de un mecanismo de resistencia en la línea celular CHO K1 y P3-X63/AG8, debiéndose esto complementarse con experimentos al efecto a fin de confirmar este resultado.

La sustitución del átomo de bromo por el grupo metilo en la cadena carbonada lateral incrementó ligeramente la citotoxicidad del producto.

REFERENCIAS

- 1.- Gottesman M. Mechanisms of cancer drug resistance. *Rev Med* 2002;53:615-627.
- 2.- Estrada E. Structure-mutagenicity relationships in 2-furylethylene derivatives. A molecular orbital study of the role of nitro groups. *Mutat Res* 1998;420(1-3):67-75.
- 3.- González-Díaz H, Olazábal E, Santana L, Uriarte E, González-Díaz Y, Castañedo N. QSAR study of anticoccidial activity for diverse chemical compounds: Prediction and experimental assay of trans-2-(2-nitrovinyl)furan. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2007;15(2):962-968.
- 4.- Castañedo N, Goizueta R, Perez J, Gonzalez J, Silveira E, Cuesta M, et al., inventors; Procedure for the obtainment of 1-(5-bromofur-2-yl)-2-bromo-2-nitroethene and its microcide action. Cuba 1994.
- 5.- Hulbert P, Bueding E, Robinson C. Structure and antischistosomal activity in the nitrofuryl series. *J Med Chem* 1973;16:72-78.
- 6.- Yahagi T, Nagao N, Hara K, Matsushima T, Sugimura T, Bryan T. Relationships between the carcinogenic and mutagenic or DNA modifying effects of nitrofur derivatives, including 2 2-furyl-3 5-nitro-furyl.acrylamide, a food additive. *Cancer Res* 1974;34:2266-2273.
- 7.- McCalla D. Mutagenicity of nitrofur derivatives. *Environ Mutagen* 1983;5:745-765.
- 8.- Sturdik E, Drobnica L, Balaz S. Interactions of 2-furylethylenes with thiol enzymes. *Coll Czech Chem Commun* 1983;48:327-335.
- 9.- Rosenberg M, Balaz S, Sturdik E, Kuchař A. Reactivity of 2-furylethylenes with nucleophilic groups and its biological significance. *Coll Czech Chem Commun* 1987;52:425-436.
- 10.- Hertiani T, Edrada-Ebel R, Ortlepp S, van Soest RW, de Voogd NJ, Wray V, et al. From anti-fouling to biofilm inhibition: new cytotoxic secondary metabolites from two Indonesian Agelas sponges. *Bioorg Med Chem* 2010;18(3):1297-311.
- 11.- de Oliveira MF, de Oliveira JH, Galetti FC, de Souza AO, Silva CL, Hajdu E, et al. Antimycobacterial brominated metabolites from two species of marine sponges. *Planta Med* 2006;72(5):437-441.
- 12.- Abdel-Aziz HA, Hamdy NA, Gamal-Eldeen AM, Fakhr IM. Synthesis of new 2-substituted 6-bromo-3-methylthiazolo[3,2- α]-benzimidazole derivatives and their biological activities. *Z Naturforsch C* 2011;66(1-2):7-16.
- 13.- Serra AC, Pineiro M, Rocha Gonsalves AM, Abrantes M, Laranjo M, Santos AC, et al. Halogen atom effect on photophysical and photodynamic characteristics of derivatives of 5,10,15,20-tetrakis(3-hydroxyphenyl)porphyrin. *J Photochem Photobiol B* 2008;92(1):59-65.
- 14.- Jiang Y, Lin HX, Li M, Wu BL, Chen JM. Preparation and evaluation of new brominated paclitaxel analogues. *J Asian Nat Prod Res* 2005;7(3):231-236.
- 15.- Sisa M, Pla D, Altuna M, Francesch A, Cuevas C, Albericio F, et al. Total synthesis and antiproliferative activity screening of (+/-)-aplicyanins A, B and E and related analogues. *J Med Chem* 2009;52(20):6217-6223.
- 16.- Hladon B, Goslinski T, Laskowska H, Baranowski D, Ostrowski T, Zeidler J, et al. In vitro cytostatic activity of 8-substituted and tricyclic analogues of acyclovir. *Pol J Pharmacol* 2002;54(1):45-53.
- 17.- Narita T, Suga A, Kobayashi M, Hashimoto K, Sakagami H, Motohashi N, et al. Tumor-specific cytotoxicity and type of cell death induced by benzo[b]cyclohept[e][1,4]oxazine and 2-aminotropone derivatives. *Anticancer Res* 2009;

29(4):1123-1130.

18.- Lai Y, Lu M, Lin S, Wu H, Z. C. Electrospray ionization tandem mass spectrometric characterization of DNA adducts formed by bromobenzoquinones. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2011;25(19):2943-2950.

19.- Fekry MI, Price NE, Zang H, Huang C, Harmata M, Brown P, et al. Thiol-activated DNA damage by alfa-bromo-2-cyclopentenone. *Chem Res Toxicol* 2011;24(2):217-228.

20.- Koch C, Heine A, Klebe G. Tracing the detail: How mutations affect binding modes and thermodynamic signatures of closely related aldose reductase inhibitors. *Journal of Molecular Biology* 2011;406(5):700-712.

21.- Hardegger LA, Kuhn B, Spinnler B, Anselm L, Ecabert R, Stihle M, et al. Halogen Bonding at the Active Sites of Human Cathepsin L and MEK1 Kinase: Efficient Interactions in Different Environments. *Chem Med Chem* 2011 Sep 6.

22.- Hernandez MZ, Cavalcanti SMT, Moreira DRM, De Azevedo Jr WF, Leite ACL. Halogen atoms in the modern medicinal chemistry: Hints for the drug design. *Current Drug Targets* 2010;11(3):303-314.

23.- Kraut D, Churchill M, Dawson P, Herschlag D. Evaluating the potential for halogen bonding in the oxyanion hole of ketosteroid isomerase using unnatural amino acid mutagenesis. *ACS Chemical Biology* 2009;4(4):269-273.

24.- Riley KE, Murray JS, Fanfrlik J, Rezac J, Sola RJ, Concha MC, et al. Halogen bond tunability I: the effects of aromatic fluorine substitution on the strengths of halogen-bonding interactions involving chlorine, bromine, and iodine. *J Mol Model* 2011 Mar 4.

25.- Melandri S. "Union is strength": how weak hydrogen bonds become stronger. *Phys Chem Chem Phys*. 2011 Aug 21;13(31):13901-1311.

26.- Barbini L, Lopez P, Ruffa J, Martino V, Ferraro G, Campos R, et al. Induction of apoptosis on human hepatocarcinoma cell lines by an alkyl resorcinol isolated from *Lithraea molleoides*. *World J Gastroenterol* 2006;12(37):5959-5963.

27.- Arias J. Drug targeting strategies in cancer treatment: an overview. *Mini Rev Med Chem* 2011;11(1):1-17.

28.- Arias JL, Clares B, Morales ME, Gallardo V, MA. R. Lipid-based drug delivery systems for cancer treatment. *Curr Drug Targets* 2011;12(8):1151-1165.

29.- Mayur YC, Padma T, Parimala BH, Chandramouli KH, Jagadeesh S, Gowda NM, et al. Sensitization of multidrug resistant (MDR) cancer cells to vinblastine by novel acridones: correlation between anti-calmodulin activity and anti-MDR activity. *Med Chem* 2006;2(1):63-77.

30.- Hasegawa H, Inui N, Suda T, Shibata K, Nakamura Y, Watanabe H, et al. Expressions of multidrug resistance protein 1 and multidrug resistance-associated protein 1 in lung dendritic cells. *Life Sci* 2011;89(7-8):282-287.

31.- Kametani S, Oikawa T, Kojima A, Opore D, Norikura T, Honzawa M, et al. Mechanism of growth inhibitory effect of cape aloe extract in Ehrlich ascites tumor cells. *J Nutr Sci Vitaminol* 2007;53:540-546.

32.- do Amaral JB, Rezende-Teixeira P, Freitas V, G. M. MCF-7 Cells as a Three-Dimensional Model for the Study of Human Breast Cancer. *Tissue Eng Part C Methods* 2011 Sep 1. [Epub ahead of print].

33.- Lee SY, Jeon EK, Jeon HM, Kim CH, Kang HS. Implication of necrosis-linked p53 aggregation in acquired apoptotic resistance to 5-FU in MCF-7 multicellular tumour spheroids. *Oncol Rep* 2010;24(1):73-79.

34.- Gao Y, Priebe W, Wang H. Substitutions at C2' of daunosamine in the anticancer drug daunorubicin alter its DNA-binding sequence specificity. *Eur J Biochem* 1996;240:331-335.

35.- Priebe W. Mechanism of action-governed design of anthracycline antibiotics : A "turn-off/turn-on" approach. *Curr Pharm Design* 1995;1:51-68.

36.- Dutta R, Gao G, Priebe W, Wang A. Binding of the modified daunorubicin WP401 adjacent to a T-G base pair induces the reverse Watson-Crick conformation: crystal structures of the WP401-TGGCCG and WP401-CGG[br5C]CG complexes. *Nucleic Acids Res* 1998;26(12):3001-3005.

CORRESPONDENCIA:

Oscar Hernández Betancourt
Centro de Inmunología y Productos Biológicos (CENIPBI), Universidad Médica. Apdo 150.
General Gómez ? 3, apto 2.
Camagüey, CP70100.
Cuba

mail [osamuel1964 @ gmail.com](mailto:osamuel1964@gmail.com)

Comentario de la revisora Dra. María Cristina Tarrés. Profesora e Investigadora, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario. Argentina.

El empleo de nuevas drogas en el tratamiento del cáncer a fin de definir blancos moleculares específicos resulta de relevancia y, en ese contexto, la determinación del número y posición de los átomos de bromo en sustancias naturales y sintéticas resulta de actualidad para su eventual empleo en el tratamiento de pacientes.

Este trabajo centra su atención en evaluar la acción antiproliferativa, comparando el efecto de cuatro de estos compuestos bromados en líneas celulares normales y neoplásicas. Los resultados muestran la importancia de la ubicación de los átomos de Br sobre la molécula y contribuyen a la comprensión de estudios referidos a la predicción de actividad biológica de compuestos sintetizados.

Comentario de la revisora Dra. Larisa Ivón Carrera. Profesora e Investigadora, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe. Argentina.

La utilización de fármacos con capacidad citostática es en la actualidad un tema de interés por su papel trascendente en el tratamiento del cáncer. El presente trabajo analiza el rol del átomo de bromo de acuerdo a su número y posición dentro de la molécula de 2-furiletileno para valorar la actividad o capacidad antiproliferativa de la misma.

En tal sentido, los autores señalan que tanto uno como la otra afectan su capacidad citotóxica y que sustituyendo al átomo de bromo por grupos metilo en la cadena carbonada lateral se afecta positivamente su capacidad citotóxica. Finalmente, sugieren que nuevos estudios obrarían en favor de hallar nuevas propuestas para el tratamiento de una patología de sumo interés en la salud pública mundial.

**Recibido: 8 de septiembre de 2011. Recibido revisado 7 de octubre de 2011.
Publicado: 16 de Octubre de 2011**



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:


FIEBRE Q. A PROPOSITO DE UN CASO CON LINFOCITOSIS ABSOLUTA

Laura Martínez González, Beatriz Cuevas-Ruiz*.

Servicio de Análisis Clínicos *Servicio de Hematología-Hemoterapia.
Hospital Universitario de Burgos.
España

[bcuevas @ hgy.es](mailto:bcuevas@hgy.es)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;3:53-56.

RESUMEN:

La fiebre Q es una infección causada por *Coxiella burnetii*, rickettsia de distribución universal que afecta a varias especies animales y de modo eventual al hombre. Suele cursar de manera asintomática en la mayoría de los casos (55-60%), pero existen formas agudas de presentación clínica variada y pronóstico favorable (40%), y casos crónicos letales (1-5%).

La orientación clínica y el diagnóstico serológico son fundamentales en el manejo correcto de la enfermedad.

A continuación, presentamos el caso de un paciente con fiebre Q acompañado de linfocitosis absoluta, una asociación infrecuente.

PALABRAS CLAVE: Linfocitosis. Fiebre Q. Neumonía. Hepatitis

SUMMARY: Q FEVER. CASE REPORT WITH ABSOLUTE LYMPHOCYTOSIS.

Q fever is a disease caused by an infection with *Coxiella burnetii* rickettsia. It has universal distribution, generally affecting several animal species and so eventually man. In most cases are asymptomatic (55-60%). However, there are acute forms with different clinical presentation and positive prognosis (40%), and few deadly chronic cases (1-5%).

The clinical orientation and serological diagnosis are essential in the proper management of the disease.

Here, we present a patient with Q fever accompanied by absolute lymphocytosis, an uncommon association.

KEY WORDS: Lymphocytosis. Q Fever. Pneumonia. Hepatitis

INTRODUCCIÓN

La fiebre Q es una zoonosis de distribución universal causada por *Coxiella burnetii*, un microorganismo gamnegativo de pequeño tamaño capaz de crecer únicamente en los fagolisomas de las células eucariotas¹. Presenta dos formas antigénicas: la de fase I que es muy patógena y la de fase II que es inocua².

La infección en el hombre se produce principalmente por la inhalación de aerosoles infectados, aunque también puede ocurrir

tras la ingestión de productos lácteos crudos contaminados³.

Durante muchos años ha sido considerada como una enfermedad ocupacional en el ámbito rural pero actualmente se ha producido un incremento de los casos en el medio urbano por infección por *Coxiella burnetii*⁴ a través de los animales domésticos.

En España, la incidencia de la enfermedad es heterogénea con una amplia distribución geográfica notificándose un mayor número de casos en primavera y verano. En el norte, la presentación más habitual es como neumonía y en cambio en el sur, el debut es como hepatitis⁴⁻⁵; esta zoonosis es más común en varones que en mujeres, en una proporción de 2,47:1⁶⁻⁷, y provoca abortos en embarazadas⁸⁻¹⁰; es más frecuente en adultos, aunque están descritos casos en niños y adolescentes¹¹.

La fiebre Q se puede manifestar como un cuadro agudo o como un cuadro crónico¹².

En la forma aguda el periodo de incubación es de 5 a 30 días y la sintomatología se caracteriza por su gran polimorfismo según la vía de entrada. Podemos encontrar cefalea intensa, astenia, náuseas, febrícula, neumonía (más frecuente cuando el contagio se produce por inhalación) o hepatitis (suele asociarse a la ingesta de leche)¹.

La infección por *Coxiella burnetii*, puede causar un síndrome mononucleosis-like que se caracteriza por la asociación de faringitis, fiebre, adenopatías y linfocitosis absoluta¹³.

Según Raoult et al.⁸ la manifestación más frecuente en fiebre Q crónica es la endocarditis (73%) seguida de la infección valvular (8%), y en menor frecuencia las infecciones osteoarticulares, la pericarditis y hepatitis crónica. Se presenta en pacientes con valvulopatía cardíaca previa, inmunosupresión o insuficiencia renal crónica⁶.

El diagnóstico habitualmente es serológico siendo el método de referencia la inmunofluorescencia indirecta (IFI)¹² y el tratamiento de elección es doxiciclina 100 mg cada 12 horas vía oral, durante 7-14 días¹³.

A continuación se presenta el caso clínico de un paciente con un diagnóstico de fiebre Q que debutó con neumonía, hepatitis y linfocitosis absoluta.

CASO CLÍNICO

Varón de 38 años y raza blanca con los siguientes antecedentes personales: alérgico a diclofenaco, obeso, insuficiencia venosa, gonartrosis e infecciones respiratorias de repetición. No fumador, no bebedor y sin hábitos tóxicos. En tratamiento habitual con Condrítin Sulfato. Trabajaba como bibliotecario y habitaba en zona urbana.

Acudió a Urgencias en el mes de julio de 2010 por un cuadro febril de 8 días de evolución asociado a tos productiva y adenopatías laterocervicales. A la exploración se apreciaba un paciente febril y diaforético. Resto de exploración, sin hallazgos significativos.

En el hemograma se objetivó una cifra de leucocitos de $4,5 \times 10^9/l$ con neutrófilos $1,6 \times 10^9/l$, linfocitos $2,2 \times 10^9/l$ y $88 \times 10^9/l$; de los datos analíticos destacaba una proteína C Reactiva de 105 mg/l (0-5) con Procalcitonina 1 ng/mL (0-0,5). Se solicitó una radiografía de tórax, observándose aumento de la densidad en lóbulo inferior izquierdo.

Con el diagnóstico de neumonía en lóbulo inferior izquierdo ingresó en la Sección de Neumología, donde se instauró tratamiento con levofloxacino 500 mg/12 horas endovenoso. A las 48 horas y dado que persistía la febrícula se asoció al tratamiento amoxicilina-ácido clavulánico.

A las 48 horas el hemograma presentaba una cifra de $10,1 \times 10^9/l$ leucocitos, con neutrófilos de $1,5 \times 10^9/l$ y linfocitos de $7 \times 10^9/l$, observándose en la morfología de sangre periférica, la presencia de linfocitos activados; en la bioquímica se detectó una GOT 649 U.I./l (valores normales 5-33), GPT 498 U.I./l(5-41), Gamma-GT 498 U.I./l(10-66), LDH 1574 U.I./l(240-480), y fosfatasa alcalina 575 U.I./l(40-129)

Ante estos hallazgos se solicitó una ecografía abdominal con el siguiente resultado: hígado, vesícula biliar, vía biliar, riñones y páncreas sin hallazgos patológicos con ligera esplenomegalia (87 cm²).

Al observar el empeoramiento de la función hepática se suspendió el tratamiento con amoxicilina/clavulánico recibiendo una única dosis, manteniéndose solo el levofloxacino.

En la bioquímica hepática posterior se observó un aumento progresivo de transaminasas llegando a valores de GOT 620 U.I./l, GPT 680 U.I./l, con Gamma-GT 548 U.I./l, LDH 1385 U.I./l, y fosfatasa alcalina 613 U.I./l.

Dentro del estudio serológico para descartar neumonía atípica se detectó positividad para *Coxiella burnetii* Ig G con un índice de 1.9 (positivo > 1,1) e Ig M con un índice de 1.5 (positivo > 1,1).

Clínicamente se consideró que la alteración analítica era compatible con hepatitis por infección por *Coxiella burnetii*, por el especialista de la Sección de A. Digestivo. Durante el ingreso se solicitaron seis hemogramas y otro más posteriormente en

consulta externa para control.

En la evolución del paciente se apreció la normalización de la linfocitosis en los controles posteriores (Tabla 1). Así mismo, la alteración de la función hepática desapareció y el paciente se recuperó sin secuelas.

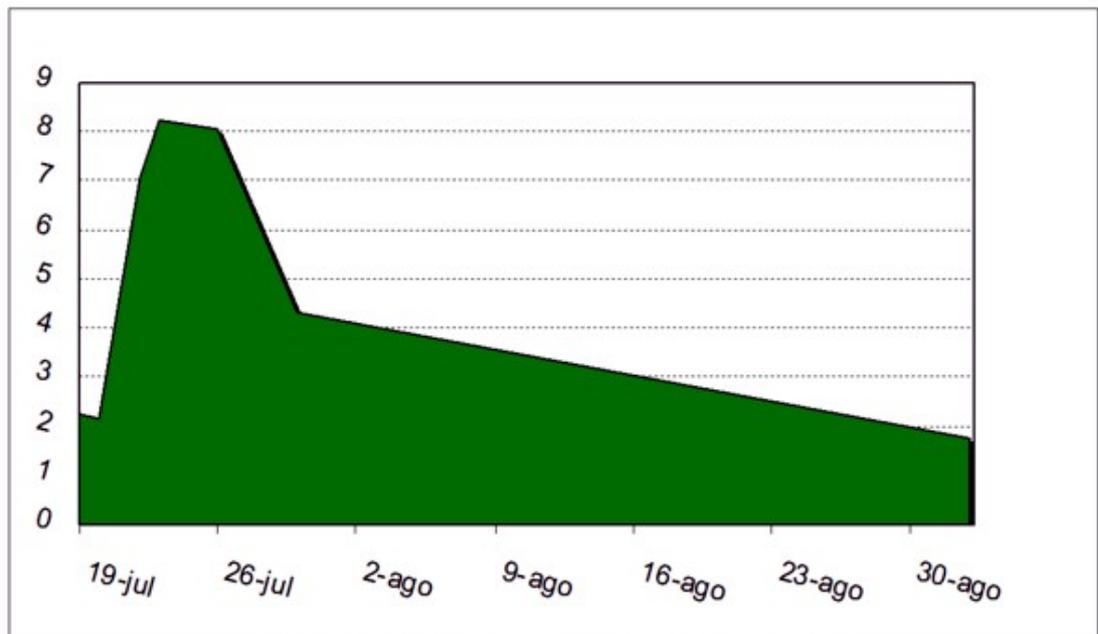


Tabla 1: Linfocitos en valores absolutos (x 10⁹ /l)

DISCUSIÓN

Con el diagnóstico de neumonía, linfocitosis absoluta y hepatitis se solicitó serología de neumonías atípicas.

El tratamiento pautado al paciente fue Levofloxacino al que posteriormente se asoció amoxicilina - ácido clavulánico recibiendo una única dosis por elevación de las transaminasas.

La serología de neumonía atípica reveló positividad para *Coxiella burnetii* y aunque la doxiciclina es el tratamiento de elección, no se modificó el tratamiento antibiótico pautado dada la mejoría del paciente y la eficacia del levofloxacino como tratamiento alternativo de la fiebre Q¹³.

En la literatura se describe un aumento de la incidencia de fiebre Q en primavera y verano, siendo esta variación estacional vista en nuestro caso⁴.

La infección aguda por *Coxiella burnetii* puede presentar manifestaciones clínicas muy diversas. El paciente presentaba neumonía e incremento de transaminasas junto con linfocitosis. Según Million et al.⁶ las manifestaciones clínicas de la forma aguda son en un 14% fiebre aislada, 40% hepatitis, 17% neumonía, 20% neumonía y hepatitis de manera conjunta.

Al inicio del cuadro no se planteó la posibilidad de infección por *Coxiella burnetii* como diagnóstico, ya que el paciente presentaba un síndrome mononucleósico y no desempeñaba un trabajo relacionado con la actividad agraria o ganadera; sin embargo, se han descrito algunos casos con la asociación de fiebre Q y síndrome mononucleósico¹⁴⁻¹⁵ siendo negativa la prueba para anticuerpos heterófilos IgM¹³ del Epstein-Barr.

En la fiebre Q el aislamiento de la rickettsia en las muestras clínicas conlleva gran dificultad por ello, el diagnóstico se realiza mediante métodos serológicos.

El método serológico de referencia para el diagnóstico de infección por *Coxiella burnetii* está basado en la inmunofluorescencia indirecta (IFI) pero existen otras técnicas alternativas como la inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA).

En nuestro laboratorio, el diagnóstico serológico de *Coxiella burnetii* se realiza mediante el método de ELISA siendo una prueba inmunoenzimática indirecta para detectar anticuerpos frente a *Coxiella burnetii*. Permite detectar anticuerpos frente a antígenos en fase II. La especificidad y sensibilidad del ELISA hace que sea un buen método tanto para estudios epidemiológicos como para el diagnóstico de la enfermedad¹⁶⁻¹⁸.

REFERENCIAS

- 1.- Roca B. Fiebre Q. *An Med Interna*. 2007;24:558-560.
- 2.- Woods GL, Henry JB. *Microbiología médica. Sección VI: Laboratorio en el diagnóstico clínico*. Editorial Marban. 2010.
- 3.- Angelakis E, Raoult D. Q fever. *Vet Microbiol*. 2010;140:297-309.
- 4.- Fraile Fariñas MT, Muñoz Collado C. Infección por *Coxiella burnetii*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(supl 1):29-32.
- 5.- Alarcón A, Villanueva JL, Viciano P, López-Cortés L, Torronteras R, Bernabeu M, Cordero E, Pachón J. Q fever: epidemiology, clinical features and prognosis. A study from 1983 to 1999 in the South of Spain. *J Infect* 2003;47:110-116.
- 6.- Million M, Lepidi H, Raoult D. Fièvre Q: actualités diagnostiques et thérapeutiques. *Med Mal Infect* 2009;39:82-94.
- 7.- Tissot-Dupont H, Vaillant V, Rey S, Raoult D. Role of sex, age, previous vave lesion, and pregnancy in the clinical expression and outcome of Q fever after a large outbreak. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 232-237.
- 8.- Raoult D, Fenollar F, Stein A. Q fever during pregnancy: diagnosis, treatment, and follow-up. *Arch Intern Med* 2002; 162: 701-704.
- 9.- Denman J, Woods M. Acute Q fever in pregnancy: report and literature review. *Intern Med J* 2009; 39: 479-481.
- 10.- Carcopino X, Raoult D, Bretelle F, Boubli L, Stein A. Q Fever during pregnancy: a cause of poor fetal and maternal outcome. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1166: 79-89.
- 11.-Maltezou HC, Raoult D. Q fever in chindren. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 686-691.
- 12.- Hartzell JD, Wood-Morris RN, Martinez JL, Trotta RF. Q fever: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc* 2008;83:574-579.
- 13.- Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E. *Guía de terapéutica Antimicrobiana 2010*. Capítulo 2: Antimicrobianos; Capítulo 3: Conducta a seguir y tratamiento empírico de algunos síndromes de etiología infecciosa. Editorial Antares 2010.
- 14.- Gastaut JA, de Micco P, Tubiana N, Blanc AP, Carcassonne Y. Mononucleosis syndrome and thombocytopenic purpura in Q fever. *Sem Hop* 1978; 54: 568-570.
- 15.- Guerrero FJ, Lepe JA, Garrido A, Ruiz A. Síndrome mononucleósido como forma de presentación clínica de fiebre Q. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18: 199-200.
- 16.- Sanz JC, de los Ríos R, Martín F, Tébar MA, Jado I, Anda P. Aplicación de cuatro técnicas de ELISA (dos para IgM y dos para IgG) en el diagnóstico serológico de un brote de fiebre Q. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24:178-181.
- 17.- Samuel JE, Hendrix LR. Laboratory maintenance of *Coxiella burnetii*. *Curr Protoc Microbiol* 2009 Nov;Chapter 6:Unit 6C.1.
- 18.- Pascual Velasco F. Diagnóstico serológico de la fiebre Q. *Med Clin (Barc)*. 2007; 129:558.

CORRESPONDENCIA:

Beatriz Cuevas Ruiz.
Servicio de Hematología y Hemotaría
Hospital Universitario de Burgos.
E-mail: bcuevas@hgy.es

Recibido, 20 de diciembre de 2011.
Publicado, 31 de diciembre de 2011



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:



OBSTRUCTIVE NEPHROPATHY: ITS PHYSIOPATHOLOGY

Carlos G. Musso^{1,2}, Matilde Navarro¹, Ricardo Jauregui^{1,2}

¹Renal Physiology Section. Nephrology Division.
Hospital Italiano de Buenos Aires.

²Hospital Italiano de San Justo Agustín Rocca
Buenos Aires. Argentina

[carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;2: 57-61.

[Version española](#)

Comment of the reviewer [Abdias Hurtado Arestegui MD.](#) . Servicio de Nefrología Hospital Nacional Arzobispo Loayza.
Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima. Peru

Comment of the reviewer [Jesus Garrido MD.](#) Responsável pelo Sector de Hemodiálise. Unidade de Nefrologia e Diálise, Hospital
de São Teotónio, Viseu - Portugal. Director Clínico. Diaverum-Unidade da Régua. Peso da Régua. Portugal.

[Versión en Español](#)

SUMMARY:

Obstructive nephropathy is the functional and /or parenchymal renal damage secondary to the urinary tract occlusion at any part of it. The inducing urinary obstruction diseases can vary depending on the patient's age and gender.

There are many renal dysfunction inducing mechanisms involved in this entity: increase in the intra-luminal pressure, ureteral dilatation with ineffective ureteral peristalsis, glomerular ultrafiltration net pressure reduction, intra-renal glomerular blood flux reduction due to vasoconstriction, and local disease of chemotactic substances. Obstructive nephropathy can also lead to hypertension (vasoconstriction-hypervolemia), hyperkalemia, metabolic acidosis (aldosterone resistance), diabetes insipidus (vasopressine resistance).

In conclusion, since obstructive nephropathy is a potentially reversible cause of renal dysfunction, it should always be taken into account among the differential diagnosis of renal failure inducing mechanisms.

KEYWORDS: Obstructive nephropathy. Renal dysfunction. Physiopathology.

RESUMEN:

Por nefropatía obstructiva se entiende el daño funcional y/o parenquimatoso renal secundario a la obstrucción del tracto urinario en cualquier sector de su longitud. Las entidades que conducen a la misma varían según la edad y el género del

paciente.

Fisiopatológicamente, son varios los mecanismos que llevan al compromiso de la función renal en este disturbio: aumento de la presión intraluminal, dilatación ureteral y en consecuencia peristalsis ureteral inefectiva y oposición a la presión neta de ultrafiltración glomerular, vasoconstricción intrarenal con la consiguiente reducción en el flujo sanguíneo glomerular, liberación de sustancias quimiotácticas que atraen monocitos y macrófagos que liberan localmente proteasas y radicales libres. Durante una uro-obstrucción puede además desencadenarse hipertensión arterial (vasoconstricción-hipervolemia), hiperkalemia, acidosis metabólica (resistencia a la aldosterona) y diabetes insípida (resistencia a la vasopresina).

Concluimos que la uropatía obstructiva es un mecanismo de insuficiencia renal, que dada su relativa simplicidad para ser resuelto, debe ser siempre tenido en cuenta entre los diagnósticos diferenciales del fracaso renal.

PALABRAS CLAVE: Nefropatía obstructiva. Insuficiencia renal. Fisiopatología.

Introduction:

Obstructive nephropathy is the functional and/or renal parenchymatous damage secondary to the obstruction of the urinary tract in any sector along its length and which can be the potential cause of acute as well as chronic renal failure. In the same way, when such obstruction is located in any point between the renal pelvis and the distal end of the urethra, it receives the more specific name of obstructive uropathy. It is worth mentioning that hydronephrosis is the expansion of the pelvis and renal calyces proximal to the obstruction point; and that expansion is not always synonym of obstruction, since there are non-obstructive types of expansion known as ectasias¹ (Tabla 1)

Tabla 1: Epidemiología de la Obstrucción Urinaria

Edad/Genero	Causa más frecuente
neonato	valva de uretra posterior
infante	estenosis urétero-piélica (congénita)
adulto/a	litiasis renal
adulta joven	embarazo
adulta mayor / anciana (≥65 años)	cáncer ginecológico
anciano (≥65 años)	hiperplasia prostática benigna cáncer prostático

Physiopatology²⁻⁴:

The obstruction of the urinary flow can take place inside the renal tubules as well as in any other segment of the urinary tract (renal pelvis, ureter, bladder and urethra). Independently of the place where the urinary obstruction happens, and from this moment, a series of events start to happen, which if they are not corrected can lead, in time, to irreversible renal damage and tubular atrophy. After an obstruction has settled, there is an increase in the pressure corresponding to its proximal section, due to the effect of the net glomerular filtration pressure, which leads to an increase in intraluminal pressure, that carries a progressive expansion of the ureter as a compensating mechanism (ley de la Lapace), thus the significant difference of pressure between the ureter in a state of contraction and at rest is reduced, resulting in an ineffective ureteral peristalsis. Sometimes there is a rupture of the renal calyces with the subsequent formation of urinomas.

On the other hand, such pressure is transmitted to the tubular sectors proximal to the obstruction causing a reduction of the glomerular filtration since it counteracts to the glomerular filtration net pressure. In this sense, it should be taken into consideration that the glomerular filtration is the result of a game of pressures which are established in the glomerular capillaries and the Bowman capsule, where in favor of the filtration we find the hydrostatic pressure of the capillary (very important) and the oncotic pressure of the Bowman capsule (minimum), while against it we find the oncotic pressure of the capillary (considerable) and the hydrostatic pressure of the Bowman capsule (minimum). Usually glomerular hydrostatic pressure is largely predominant, on whom the net ultrafiltration pressure depends almost completely. What happens during a

complete and bilateral uro-obstruction is that the hydrostatic pressure of the Bowman capsule increases greatly, and it can even override the net ultrafiltration pressure and lead to obstructive renal failure.

On the other hand, the above mentioned increase in intratubular pressure initially induces the release of vasodilating prostaglandins which dilate the afferent arteriole thus incrementing the renal flow by 40%. Nevertheless, if the obstruction is sustained in time, it leads to intrarenal vasoconstriction with the subsequent reduction in the glomerular blood flow. This phenomenon could be mediated by the release of angiotensin II and tromboxane by the obstructed nephrons. The consequence of this last phenomenon is that it avoids the perfusion of the non-functioning nephrons by means of the redistribution of flow towards those who are functioning.

In the case of severe and prolonged urinary obstructions, the renal parenchyma is reduced to a thin ring of atrophic tissue mainly as a consequence of the ischemia suffered by its continuous hyperfusion. It is also stated that the damaged tubules release a chemotactic substance which would attract monocytes and macrophages, which would infiltrate the renal parenchyma, damaging it by means of the local release of proteases and free radicals.

An uro-obstruction can also cause hypertension which at its first stage in general is mediated by the activation of the renine-angiotensin-aldosterone system (vasoconstriction) and later, if a total obstruction occurs it is mainly due to water and salt retention (hypervolemia). Likewise, the urinary obstruction can lead to a dysfunction of the distal nephron sectors (resistance to aldosterone and vasopressin), making it difficult for the local secretion of potassium and protons, as well as reducing the water reabsorption, thus facilitating the development of hyperkalemia, hyperchloremic metabolic acidosis and nephrogenic diabetes insipidus, respectively. The latter causes polyuria which is characteristic of partial obstructive uropathy. In the case of intratubular obstructions (uric acid, pigments, etc.), to the physiopathological phenomena described above it is necessary to add the fact that these toxic substances also generate local tubular damage of the toxic-ischemic type by favouring the local formation of free radicals and vasoconstriction.

Regarding the urinary obstruction mechanisms, it is possible to divide them into those which are intra-renal (intratubular) and those which are extra-renal. The latter can be subdivided into those which have intrinsic and extrinsic causes to the urinary tract 5-6:

- Extrinsic or by external compression of the urinary tract
 - tumors / retroperitoneal adenomegaly (ureteral compromise)
 - retroperitoneal fibrosis (compromiso ureteral): aneurism of the abdominal aorta, Crohn's disease.
 - prostatic neoplasia: hyperplasia (compression of the prostatic urethra), carcinoma (ureteral compromise due to infiltration of the trigono vesical)
 - gynecological pathology: neoplasia, prolapse, endometrosis
 - inadvertent surgical ureteral binding
- Intrinsic or inherent to the urinary tract:
 - a. Intraluminal: urinary calculus (pelvis and/or ureter), clots, papillary necrosis, fungal ball.
 - b. Intra-mural: condition of the ureteral soft muscle, it can be
 - functional: illness (diabetes mellitus, parkinsons, spinal medullary lesion, etc.), drugs (anticholinergic, levo-dopa)
 - structural: tuberculosis, ureteral narrowness/urethral, neoplasia

Urinary desobstruction: fisiopathology and consequences 7:

Data obtained from tests performed in animal models and information obtained from the evolution of clinical cases, suggest that the resolution of a complete obstruction before 8 -14 weeks after it has settled can achieve a total recovery of the glomerular filtration. A later resolution can mean partial or nule recovery, depending on the evolution time of the obstruction, the age of the patient and the degree of damage to the renal function previous to the obstruction.

After the resolution of a bilateral obstruction or a unilateral one in a patient with only one kidney, it is normal to find elevated serum levels of atrial factors, tubular resistance to vasopressin (reduction of the expression of aquaporin 2 channels in the collecting tubules and compromise of the medullar tonicity), decrease in the tubular reabsorption capacity of sodium and urea and presence of a free urinary tract, so the osmotic diuretic effect of the not reabsorbed urea and sodium starts to act, which increment diuresis finally leading to potassium, calcium, magnesium and phosphorus expoliation, which puts the patient at risk of having severe hydroelectrolytic depletion if these losses are not adequately monitored and treated. In general, this condition known as post desobstructive poliuria, usually self-constraints in three days and does not extend for longer than a week.

Conclusion:

Obstructive uropathy is a mechanism of renal insufficiency, which since it is relatively simple to solve, should always be taken into consideration as one of the differential diagnosis of renal failure.

REFERENCES

- 1.- Clarkson M, Magee C, Brenner B. Obstructive nephropathy. In Clarkson M, Magee C, Brenner B (Eds.). Brenner & Rector. The Kidney. Philadelphia. Saunders. 2010: 332-344

- 2.- Rennke H, Denker B. Tubulointerstitial diseases. In Rennke H, Denker B (Eds.) Renal pathophysiology. The essentials. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2007: 337-360
- 3.- Alivizatos G, Skolarikos A. Obstructive uropathy and benign prostatic hyperplasia. In Macías Núñez J, Cameron S, Oreopoulos D (Eds.) The aging kidney in health and disease. New York. Springer. 2008: 257-272
- 4.- Sorensen M, Stoller M. Obstructive uropathy. En Lerma E, Nissenson A (Eds.). Nephrology secrets. Elsevier Mosby. 2012: 119-122
- 5.- Vela Navarrete R. El riñón dilatado. Barcelona. Masson. 2001
- 6.- Klahr S. Urinary tract obstruction. In Schrier R (Ed.). Disease of the kidney & urinary tract. Philadelphia. Kluwer. Lippincott Williams & Wilkins. 2007: 689-716
- 7.- Vela Navarrete R. Uropatía obstructiva. En Hernando Avendaño L. (Eds.) Nefrología clínica. Buenos Aires. Panamericana. 2009: 544-564

CORRESPONDENCE:

Carlos G. Musso

Sección Fisiología Clínica Renal. Servicio de Nefrología y Medio Interno.

Hospital Italiano de Buenos Aires.

Buenos Aires. Argentina

Email: [carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)

Comment of the reviewer Abdías Hurtado Arestegui MD. Servicio de Nefrología Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima. Peru

El trabajo de revisión de Musso y colaboradores sobre la fisiopatología del daño renal por obstrucción de las vías urinarias (OVU), nos señala los diferentes mecanismos patogénicos que se observan en esta situación, resultantes del incremento de la presión hidrostática a nivel del aparato urinario y sus consecuencias (dilatación ureteral, peristalsis ureteral inefectiva, oposición a la presión de ultrafiltración glomerular, vasoconstricción intrarenal).

La OVU es una causa importante de insuficiencia renal en niños y en ancianos, la nefropatía inducida por la OVU se asocia con una temprana sobre regulación del sistema renina-angiotensina intrarrenal y vasoconstricción renal¹, aumento del volumen intersticial debido a la deposición de matriz y la infiltración de monocitos². El estímulo mecánico inducido por la OVU, inducen una serie de respuestas celulares caracterizadas por: a) una mayor expresión del factor de crecimiento transformante β_1 (TGF β_1) en las células epiteliales renales, lo que induce transición epitelial mesenquimal y fibrosis tubulointersticial mediada por la activación de Smad 3³, b) activación de apoptosis tubular mediadas por caspasas⁴, c) Inducción del factor nuclear kappa B⁵, estas respuestas celulares y otras que se encuentran en estudio, determinan un medio favorable para la inflamación y la fibrosis, que conduce en estados más avanzados a la glomerulosclerosis y fibrosis tubulointersticial⁶.

Es importante reconocer que el conocimiento de las alteraciones fisiopatológicas que se observan en la OVU, no es completo y representa un campo para la investigación, en particular el estudio de biomarcadores de progresión de la enfermedad que permitan un abordaje terapéutico.

REFERENCIAS

1. Chevalier RL and Cachat F. Role of angiotensin II in chronic ureteral obstruction. In The Renin-Angiotensin System and Progression of Renal Diseases. Ed. Wolf G. Basel: Karger. 2001: 250-260.
2. Klahr S, Morrissey J.: Obstructive nephropathy and renal fibrosis: The role of bone morphogenic protein-7 and hepatocyte growth factor. Kidney Int Suppl. 2003; (87): S105-12
3. Sato M, Muragaki Y, Saika S, et al. Targeted disruption of TGF-beta1/Smad3 signaling protects against renal tubulointerstitial fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction. J Clin Invest 2003;112: 1486-1494.
4. Nguyen HT, Hsieh MH, Gaborro A, et al. JNK/SAPK and p38 SAPK-2 mediate mechanical stretch-induced apoptosis via caspase-3 and -9 in NRK-52E renal epithelial cells. Nephron Exp Nephrol 2006; 102: e49-61.
5. Broadbelt NV, Chen J, Silver RB, et al. Pressure activates epidermal growth factor receptor leading to the induction of iNOS via NF{ κ }B and STAT3 in human proximal tubule cells. Am J Physiol Renal Physiol 2009; 297:F114-24.
6. Rohatgi R, Flores D: Intratubular hydrodynamic forces influence tubulointerstitial fibrosis in the kidney. Curr Opin Nephrol Hypertens 2010; 19: 65-71.

Comment of the reviewer Jesus Garrido MD. Responsável pelo Sector de Hemodiálise. Unidade de Nefrologia e Diálise, Hospital de São Teotónio, Viseu - Portugal. Director Clínico. Diaverum-Unidade da Régua. Peso da Régua. Portugal.

Musso et al, presentan en este trabajo, una revisión simple y práctica de la etiología y mecanismos de lesión renal (aguda y crónica) de una patología tan frecuente como la nefropatía obstructiva y cuyo diagnóstico diferencial es fundamental en el abordaje diagnóstico inicial de la insuficiencia renal.

Aunque los mecanismos de esta lesión renal no estén perfectamente definidos, Musso et al nos ofrecen una aproximación fisiopatológica que ayuda a entender fácilmente como estos mecanismos de presión, inflamación e isquemia, contribuyen para la lesión túbulo-intersticial de la insuficiencia renal aguda y crónica en la patología obstructiva.

La diferente evolución de ciertos casos clínicos, e especialmente aquellos con recuperación parcial de la función renal tras periodos prolongados de tratamiento substitutivo, hacen necesaria la continuación de la investigación para entender mejor la fisiopatología de la nefropatía obstructiva.

Received, October 3, 2011.

Published, October 8, 2011



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:



Letters to the Editor / Cartas al Editor

FOTOFÉRESIS EXTRACORPÓREA: FUNDAMENTO E INDICACIONES

Dra. Paula Enz, Prof. Dr. Ricardo Galimberti

**Servicio de Dermatología
Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina**

[carlosmusso @ gmail.com](mailto:carlosmusso@gmail.com)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;3:62-63.

Sr. Editor:

La fotoféresis extracorpórea (FFEC), es una terapia inmunomoduladora la cual consiste en la separación de leucocitos del paciente, seguida de la administración ex - vivo de una sustancia fotosensibilizante más radiación ultravioleta A, y finalmente de su reinfusión al paciente.

El procedimiento de FFEC fue aprobado en 1988 por la FDA para el tratamiento del Linfoma Cutáneo T avanzado. Desde ese entonces ha sido aplicado para el tratamiento de varios desórdenes mediados por células T: enfermedad de injerto vs. Huésped aguda y crónica, rechazo del trasplante cardíaco, y diabetes mellitus tipo I.

Otras entidades en las que la FFEC ha sido utilizada son: rechazo de trasplante de órgano sólido (no cardíaco), esclerodermia, esclerosis múltiple, enfermedades ampollares, artritis reumatoidea, psoriasis, artritis psoriásica, eccema atópico, lupus eritematoso sistémico, lupus discoide crónico, liquen plano, complejo relacionado al SIDA, escleromixedema¹, escleredema², dermatomiositis³, infección por hepatitis C crónica⁴, leucemia linfocítica crónica⁵, y colitis ulcerosa.

El procedimiento actúa induciendo la apoptosis (muerte celular programada) de los linfocitos irradiados, posee muy pocos efectos adversos (leve hipotensión intra-procedimiento y/o febrícula post-tratamiento).

Con respecto al mecanismo de acción este método actúa de la siguiente manera: los leucocitos separados mediante centrifugación y enriquecidos en plasma son expuestos a radiación ultravioleta A (UVA) en presencia de 8-metoxypsoraleno (8-MOP) administrado en forma extracorpórea, resultando en la unión covalente cruzada de este con el ADN, induciendo la detención de la proliferación celular. Los leucocitos tratados son luego reinfundidos al paciente y entran en apoptosis en un periodo de 48 a 72 horas.⁷⁻⁹. Sin embargo otros varios mecanismos han sido propuestos.

El equipo utilizado es el UVAR XTS Therakos (de Johnson & Johnson Company). El proceso se lleva a cabo en tres etapas: leucaféresis, fotoactivación y reinfusión. La sangre total es removida del paciente de una vía periférica o central. Durante la leucaféresis la sangre es centrifugada para separar los glóbulos rojos y el plasma de los glóbulos blancos. Normalmente 225 ml de sangre se procesan durante tres ciclos, o 125 ml en seis ciclos. Se colectan los glóbulos blancos, su volumen es aproximadamente 240 ml. Estos se mezclan con 8 MOP en solución. Esta mezcla luego es pasada a través de un film plástico de 1 mm. de espesor con dos tubos de luz UVA para que se fotoactive. Los glóbulos rojos y el plasma son reinfundidos al finalizar cada ciclo y los glóbulos blancos activados, al final del último ciclo.

Se realizan dos aplicaciones seguidas cada 14 o 28 días, según la patología. Por ejemplo para los linfomas cutáneos se realizan dos aplicaciones por mes y para la enfermedad injerto vs. huésped crónica se realizan dos aplicaciones cada 15 días. La duración del tratamiento depende de la respuesta terapéutica, aunque el sexto mes de tratamiento es muy importante para decidir si es necesario disminuir la frecuencia o suspender las aplicaciones.

En conclusión, la FFEC es una terapia inmunomoduladora de primera elección para el linfoma cutáneo de células T eritrodérmico (síndrome de Sezary) y la enfermedad de Injerto contra Huésped crónica resistente a esteroides.

El tratamiento tiene casi nulos efectos adversos y no produce un aumento de la incidencia de infecciones oportunistas. La combinación de esta modalidad terapéutica con otros inmunomoduladores como el interferón y los retinoides mejora respecto de los controles la sobrevida de los estadios avanzados de linfomas cutáneos de células T.

REFERENCIAS

- 1.- Berkson M, Lazarus GS, Uberti-Benz M, Rook AH. Extracorporeal photochemotherapy: a potentially useful treatment for scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25:724.
- 2.- Stables GI, Taylor PC, Hight AS. Scleredema associated with paraproteinaemia treated by extracorporeal photopheresis. *Br J Dermatol* 2000; 142:781-3.
- 3.- De Wilde A, DiSpaltro FX, Geller A et al. Extracorporeal photochemotherapy as adjunctive treatment in juvenile dermatomyositis: a case report. *Arch Dermatol* 1992; 128:1656-7.
- 4.- O'Brien CB, Henzel BS, Moonka DK et al. Extracorporeal photopheresis alone and with interferon-a2a in chronic hepatitis C patients who failed previous interferon therapy. *Dig Dis Sci* 1999; 44:1020-6.
- 5.- Wieselthier JS, Rothstein TL, Yu TL et al. Inefficacy of extracorporeal photochemotherapy in the treatment of B-cell chronic lymphocytic leukemia: preliminary results. *Am J Hematol* 1992; 41: 123-127.
- 6.- Song PS, Tapley KJ. Photochemistry and photobiology of psoralens. *Photochem Photobiol* 1979; 29:1177-1197.
- 7.- Gasparro FP, Dall'Amico R, Goldminz D et al. Molecular aspects of extracorporeal photochemotherapy. *Yale J Biol Med* 1989; 62:579-593.
- 8.- Yoo EK, Rook AH, Elenitsas R et al. Apoptosis induction by ultraviolet light A and photochemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: relevance in mechanism of therapeutic action. *J Invest Dermatol* 1996; 107:235-242.
- 9.- Suchin KR, Cucchiara AJ, Gottleib SL et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with combined immunomodulatory therapy. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1054-1060.

CORRESPONDENCIA:

Recibido: 3 de octubre de 2011
Publicado: 6 de octubre de 2011



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
indexComité Editorial
Editorial BoardComité Científico
Scientific
CommitteeNormas para los
autores
Instruction to
AuthorsDerechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



Letters to the Editor / Cartas al Editor

SIGNS AND REASONS ACCOUNTING FOR SOME KEY WEAKNESSES IN A PURE PBL CURRICULUM: A TEN YEARS EXPERIENCE IN ARGENTINA

Alberto Enrique D'Ottavio

Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.
Rosario, Argentina

aedottavio@hotmail.com

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;3:64-65.

To the Editor:

When there was still time for enough changes, we made some critical observations about the implementation of a pure PBL curriculum in 2002 at our medical school. We mainly based on the fact that a pure PBL curriculum did not fulfill the basic conditions established for a successful ending¹.

After many years and medical promotions, a consistent paper recently issued in an Argentinean journal clearly reveals that an essential deficiency does exist in relation with the achievement of a key curriculum goal: "*construct a university graduate with solid formation, apt to intervene scientifically in health promotion (HP) and illness prevention (IP), taking into account its biological, psychological and sociological aspects*"².

In accordance with appeared in this paper, ninety five students concluding their career and 9 already graduated ones were polled and the professor in charge for planning the Field Practice, interviewed. Regretfully, recorded data were discouraging. Almost 40% of the students were not committed or ignore HP whilst the supposedly committed 60% was oriented toward a *verticalistic* model³, quite far from that the curriculum really pursued. Results worsened in relation with IP since 75% of the students were not committed or ignored it and the remaining 25%, supposedly committed, was oriented toward secondary prevention and not to primary care, as intended. Other analyzed related aspects did not show any improvements. In this regard, participants virtually recalled nothing about the National Program for Massive Deparasitation, a key tool for acquiring HP and IP competences, in which they participated. Likewise, a poor knowledge on prevalence, diagnosis and therapeutics of intestinal parasites was noticeable. The authors summarized their whole findings in two main conclusions: (a) rupture with traditional format keeps being troublesome, and (b) it is necessary to think why a high percentage of students accomplishing contents dealing with primary health care -including HP and IP -, did not recall those relevant contents during their undergraduate and professional practice². Both conclusions are partial expressions of what we previewed eight years ago.

Consequently, four questions arise:

- Why the former authorities insisted in the implementation of a pure PBL curriculum when this transformation began? Several reasons may be envisioned: lack of experience on medical education, predominance of personal experiences and views over science based - national and international ones, lack of foresight, a bit of overconfidence and omnipotence, enthusiastic more than reasonable advices, an important curricular gap between truly professional teachers and professionals playing such a role, among others.
- Who became responsible for this failure? Undoubtedly, those who planned and implemented this format regardless the existing preventions and warnings
- Did the possibility of doing something better exist? A curricular renewal was feasible if we joined the strengths the traditional curriculum had with the valid, reliable and promising new contributions in medical education (i.e: a hybrid format)⁴. In this regard, the Faculty of Medical Sciences (National Littoral University, 150 kilometers north from Rosario) is carrying out a successful experience under the guide of school professors. Among them, the first author of our 2003 paper performs the relevant conducting role of Academic Secretary
- What can we do now? Such a 180° transformation created a sort of "barren land". However, and without renouncing to

the goal of training excellent medical graduates, it becomes still feasible to amend much more than the until now amended. Perhaps, this challenge could be framed in an old anonymous thinking: "*when "demigods" are allowed to impose their beliefs and certainties over fallible but judicious persons, all kind of ventures tends to fail*".

REFERENCES

1. Carrera LI, Tellez TE, D'Ottavio AE. Implementing a problem - based learning curriculum in an Argentinean medical school: implications for developing countries. *Acad. Med* 2003;78:798-801
2. Jacob P, Maydana F, Morell A, Staffolani C, Enría GT. Impacto del Programa Nacional de Desparasitación Masiva en el aprendizaje de los estudiantes de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario Rev. Científica ACREM 2011;2:6-9
3. Kroeger A, Luna R. Atención Primaria de la Salud. Principios y Métodos. Organización Panamericana de la Salud. México. 1992
4. Bassan ND, D'Ottavio AE. Reflexiones sobre cambios curriculares médicos. *RECS* 2010;7:7-11

CORRESPONDENCE:

Alberto Enrique D'Ottavio
Facultad de Ciencias Médicas.
Universidad Nacional de Rosario.
Rosario. Argentina
Mail: aedottavio@hotmail.com

Received: October 30, 2011
Published: November 12, 2011