



ISSN: 1697-090X

Inicio  
Home

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2012;2:1-74.

Mayo - Agosto 2012 / May - August 2012

Comité Editorial  
Editorial Board

## EDITORIAL /EDITORIAL

**3-6.- CLINICAL INFECTIOUS DISEASES. A PROPOSAL FOR EFFICIENCY**

**7-10.- ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA. UNA PROPUESTA PARA LA EFICIENCIA.**

José María Eiros Bouza MD, PhD

Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Valladolid. España

Comité Científico  
Scientific  
Committee

**11-15.- NEW ORAL ANTICOAGULANTS**

**16-20.- NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES**

Beatriz Cuevas Ruiz MD, PhD

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Asistencial Universitario de Burgos. Burgos. España

Normas para los  
autores  
Instruction to  
Authors

Derechos de autor  
/ Copyright

## ORIGINALS / ORIGINALES

**21-26.- CARACTERIZACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS MORTALES. CUBA 2000 - 2008.**

Giset Jiménez López, María J. Tasé Martínez, María de los A. Peña Machado, Alfredo Hernández Núñez

Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia, FCM Julio Trigo López, Instituto Finlay, Hospital Materno Infantil A.A.Aballí. Ciudad Habana. Cuba.

Contacto/Contact:



**27-37.- DERIVADOS DEL 2-FURILETILENO INDUCEN LA MUERTE CELULAR PROGRAMADA EN CÉLULAS CHO DE MAMÍFERO**

Oscar C. Hernández, Hector Pimentel, Llanetsy Llanes, Sandra Fernández, Nayadis Vazquez, Gisselle C.Perez.

Centro de Inmunología y Productos Biológicos (CENIPBI), Universidad Médica, Camagüey. Universidad Ciencias Médicas Camagüey. Departamento de Farmacología. Centro de Bioactivos Químicos (CBQ), Universidad Central de Las Villas. Villa Clara. Cuba.

**38-45.-INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA GRIPE A H1N1V EN EL COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE BURGOS (CAUB) DESDE DICIEMBRE DE 2010 A MARZO DE 2011.**

Gregoria Megías Lobón, María Ángeles Mantecón Vallejo, Eva Ojeda Fernández, María Pilar Ortega Lafont, Cristina Labayru Echeverría, Aurora Blasco Mollá, Almudena Tinajas Puertas.

Laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario de Burgos. Complejo Asistencial Universitario de Burgos (CAUB). Burgos. España

## CASE REPORTS / CASOS CLÍNICOS

**46-53.- NEUROCISTICERCOSIS PARENQUIMATOSA EN FORMA DE QUISTES DEGENERATIVOS. CASO CLÍNICO.**

Marcos D. Iraola Ferrer, Frank C. Álvarez Li, Marcos A. Iraola Luques, Yaimet Casas Carbonell

Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos, Cuba. Unidad de Cuidados Intensivos, Clínica Meditex, Luanda, Angola. Hospital Universitario "Celestino Hernández Robau". Instituto Superior de Ciencias Médicas "Serafin Ruiz de Zarate", Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

**54-56.- ABSCESO PERIAMIGDALINO CAUSADO POR NEISSERIA MENINGITIDIS.**

March GA, Tavárez JJ, Benito JJ, Bratos MA, Eiros JM.

Departamentos de Microbiología y Otorrinolaringología. Hospital Clínico Universitario y Facultad de Medicina de Valladolid. Valladolid. España

**57-60.- CIRUGÍA DE ESCISIÓN CUTÁNEA COMO TRATAMIENTO DE GRANULOMA DE SITIO DE SALIDA DE CATÉTER PERITONEAL REFRACTARIO AL TRATAMIENTO MÉDICO.**

**61-64.-SURGERY OF CUTANEOUS EXCISION AS TREATMENT TO EXIT SITE GRANULOMA RELATED TO**

**PERITONEAL CATHETER REFRACTORY TO MEDICAL TREATMENT.**

**Enz P, Ferrario D, Rivera H, Zambrano L, Musso CG.**

**Servicios de Dermatología y Nefrología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.**

**LETTERS TO THE EDITOR / CARTAS AL EDITOR**

**65-67.-TELENEPHROLOGY APPLIED TO PERITONEAL DIALYSIS. COMPARISON OF THE DIAGNOSTIC OF THE KIND OF PERITONEAL DRAINAGE BY DIRECT VISUALIZATION VS INDIRECT (DIGITAL).**

**68-70.- TELENEFROLOGÍA APLICADA A LA DIÁLISIS PERITONEAL. COMPARACIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE TIPO DE DRENAJE PERITONEAL POR VISUALIZACIÓN DIRECTA VS INDIRECTA (DIGITAL).**

**Musso C, Aguilera J, Rivera H, Rodriguez Macias E, Iriarte A, Baum A, Luna D.**

**Nephrology Service, Informatics Medicine. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.**

**71-72.- BLACKBOARD AND CHALK. A PEDAGOGICAL TALE INSPIRED IN AN EDUCATIONAL PAPER.**

**73-74.- TIZA Y PIZARRÓN UN RELATO CORTO PEDAGÓGICO INSPIRADO EN UNA PUBLICACIÓN EDUCACIONAL.**

**Alberto Enrique D'Ottavio MD, PhD.**

**Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Ciencias Médicas, and Consejo de Investigaciones de la Universidad Nacional de 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 2012;2:3-6.**

## **Editorial:**

# **CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES. A PROPOSAL FOR EFFICIENCY**

**José María Eiros Bouza MD, PhD**

**Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.  
Valladolid. España**

**[eiros @ med.uva.es](mailto:eiros@med.uva.es)**

### **[Version en español](#)**

**The current economic circumstances in neighboring countries to raise forces under different sanitary measures to ensure continuity of care processes. There is unanimity in accepting that self-criticism and determination to implement corrective measures of inefficiency should be a priority in the design of health policies in the short to medium term<sup>1-2</sup>.**

**Although the picture is not specific to the health field seems appropriate to provide feasible proposals for efficiency, they value the relationship between the resources and benefits. Consideration of evidence-based medicine, the importance of quality, the use of modern information systems and the introduction of new forms of health management, constitute essential**

elements in the daily activity<sup>3-5</sup>. Our task must necessarily be viewed from an approach by a team of trained, motivated, able to know how to combine their caring activities, teaching and research and simultaneously integrate autonomy and coordination to perform such tasks.

Infectious diseases together represent an excellent model for cross-and multidisciplinary pathology. His attention is not outside the competence of specialties such as microbiology, in which the acquisition of specific training for diagnosis should not be minimized<sup>6</sup>.

Within our work as clinical microbiologists describing the situation forces us to consider some facts. In the first care activity in microbiology is done transverse (developed its work both in the service of Primary Care and the Specialties Hospital most) and represents a significant economic burden approaching 10% of health spending, which always been associated with clinical laboratories<sup>7</sup>. Secondly there is variability in diagnostic procedures without proper notarization objective. Observed duplication and poor planning of them. Microbiological processes in our environment are heterogeneous and are due more to the sense of opportunity that effective planning of the same<sup>8</sup>. In the third instance the unstoppable progress in diagnostic techniques makes it advisable to plan in the Castilla y León to prevent outsourcing of tests in 2011 have brought a charge to the system of 2.5 million. This creates a huge impact in economic terms by the deficient coordination between the departments of Microbiology and Welfare. As an example of therapeutic control with very high health care costs such as antimicrobial and antiretroviral J group (representing about half of the "pie" of hospital pharmaceutical expenditure) should be based on criteria of effectiveness<sup>9</sup>. It is necessary to establish the impact of microbiological diagnosis has on the correctness of empiric therapy, which in many cases nonexistent.

So it would seem appropriate in the circumstances to perform a Comprehensive Management Plan, Efficiency and Cost Savings in the microbiology services dependent SACYL, adopting the model implemented in other Focal Points<sup>10</sup>. Our reflection on this Editorial sits to consider a proposal to serve six-efficiency targets. First priority is to unify the microbiological diagnosis in the whole range of benefits SACYL. Second is needed for a uniform system of receipt of samples, process management and reporting to the sections / microbiology services. In the second appeal would be desirable to promote a strategy of "minimum" on offer diagnostic and define the skill levels of the different care units. It would result in suppression fourth overlap and eliminating unnecessary repetition of tests and identifying inefficiency bags. Fifth term would be appropriate to quantify the impact of microbiological diagnosis efficiently implemented on pharmaceutical expenditure performance indicators to demonstrate their impact on "large areas". These included point duality "Test of resistance to HIV / Antiretroviral consumption" or "Detection of Microorganisms causing outbreaks Hospital / appropriate antimicrobial prescribing." Finally, follow-ups would make changes in treatment resulting from microbiological diagnosis and expand best practices to lower-level units.

Clearly, knowledge and dedication of the professionals are the pivots upon which rests any project in the field of health<sup>11</sup>, so the incentive to their efforts should not be delayed.

## REFERENCES

- 1.- Sommers BD, Bindman AB. New physicians, the Affordable Care Act, and the changing practice of medicine. *JAMA*. 2012; 307: 1697-1698.
- 2.- Oteo Ochoa LA. Políticas y transiciones hacia una nueva gestión sanitaria pública. *Rev Adm Sanit* 2009; 7: 699-713.
- 3.- McDermott DR, Brinkman LH. Assessing business leaders' perspectives on health care issues. *J Hosp Mark* 1990; 4: 11-21.
- 4.- Beck AJ, Boulton ML. Building an effective workforce: a systematic review of public health workforce literature. *Am J Prev Med* 2012; 42(5 Suppl 1):S6-S16.
- 5.- Bercic B, Zelic I, Cerkenik G, Slavec S, Rems M. From legacy systems towards modern health information systems. *Stud Health Technol Inform* 1998; 52 Pt 2: 931-934.
- 6.- Eiros Bouza JM, Espinosa Parra FJ, Moreno Guillén S. La rotación en enfermedades infecciosas. *Med Clin (Barc)*. 1989 ; 93: 39.
- 7.- Aznar J, Nogueira JM. La gestión de los laboratorios de microbiología: una asignatura (casi) pendiente. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28 (S 3): 51-58.
- 8.- Brezmes MF, Ochoa C, Eiros JM. Cost analysis in a Clinical Microbiology Laboratory. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 582-588.
- 9.- Eiros Bouza JM, Bachiller Luque MR. Farmacoeconomía: Criterios de calidad en Consumo y Prescripción de Antimicrobianos. *Forhos* 2003; 6: 30-40.
- 10.- Eiros Bouza JM. Función de los laboratorios centrales de referencia en el diagnóstico serológico de las enfermedades infecciosas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; Mongr 4: 78-81.
- 11.- Ketting E. Quality of care: an overview of major issues. *Plan*

**Parent Chall 1994; 2: 28-30.**

**CORRESPONDENCE:**

**Prof. Dr. José María Eiros Bouza.**

**Microbiología.**

**Facultad de Medicina, sexta planta.**

**Avda Ramón y Cajal, 7.**

**47005 Valladolid. España**

**Mail: [eios @ med.uva.es](mailto:eiros@med.uva.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 2012;2:7-10.

## Editorial:

# ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA. UNA PROPUESTA PARA LA EFICIENCIA.

**José María Eiros Bouza MD, PhD**

Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.  
Valladolid. España

[eios @ med.uva.es](mailto:eiros@med.uva.es)

### English Version

La actual coyuntura económica de los países de nuestro entorno obliga a plantear en el marco sanitario diferentes medidas tendentes a garantizar la continuidad de los procesos asistenciales. Existe unanimidad al aceptar que la capacidad de autocritica y la determinación de implantar medidas correctoras de la ineficiencia deben ser prioritarias en el diseño de políticas sanitarias a corto y medio plazo<sup>1,2</sup>.

A pesar de que el panorama no es específico del campo de la salud parece oportuno establecer propuestas factibles de eficiencia, que valoren la relación entre los recursos asignados y los beneficios obtenidos. La consideración de la medicina basada en la evidencia, la importancia de la calidad, el empleo de los sistemas modernos de información así como la introducción de las nuevas fórmulas de gestión sanitaria, se constituyen como elementos imprescindibles en la actividad cotidiana<sup>3-5</sup>. Nuestra tarea debe ser necesariamente contemplada desde una aproximación a través de unos equipos de

**profesionales formados, motivados, con capacidad de saber conjugar sus actividades asistenciales, docentes e investigadoras, y que simultáneamente integren autonomía y coordinación para llevar a cabo tales tareas.**

**Las enfermedades infecciosas en su conjunto representan un excelente modelo de patología transversal y multidisciplinar. Su atención no es ajena a la competencia de especialidades como la Microbiología, en las que la adquisición de capacitación específica para su diagnóstico no debe ser minimizada<sup>6</sup>**

**En el seno de nuestra actividad como microbiólogos clínicos la descripción de la situación obliga a considerar algunos hechos. En primer término la actividad asistencial en microbiología se realiza de manera transversal (desarrolla su labor tanto al servicio de la Asistencia Primaria como de la mayoría de las Especialidades Hospitalarias) y supone una carga económica importante cercana al 10% del gasto sanitario, que siempre se ha asociado a los laboratorios clínicos<sup>7</sup>. En segundo lugar existe variabilidad en los procedimientos diagnósticos sin que se objetive una adecuada protocolización. Se observan duplicidades y una inadecuada planificación de los mismos. Los procedimientos microbiológicos en nuestro medio son heterogéneos y obedecen más al sentido de oportunidad que a una planificación efectiva de los mismos<sup>8</sup>. En tercera instancia el imparable avance en técnicas diagnósticas hace recomendable un plan en la Comunidad de Castilla y León que evite la externalización de pruebas que han supuesto en 2011 un gravamen al sistema de 2.5 millones de euros. Ello genera una enorme repercusión en términos económicos por la deficitaria coordinación entre los servicios de Microbiología y los Asistenciales. A modo de ejemplo el control de terapéuticas con muy elevado gasto sanitario tales como los antimicrobianos del grupo J y los antirretrovirales (que suponen aproximadamente la mitad de la "tarta" de gasto farmacéutico hospitalario) debe efectuarse con criterios de efectividad<sup>9</sup>. Es preciso establecer la repercusión que el diagnóstico microbiológico ejerce sobre la corrección de la terapia empírica, que en muchos casos es inexistente.**

**Por todo ello parece oportuno en las actuales circunstancias realizar un Plan de Gestión Integral, Eficiencia y Ahorro de Costes en los Servicios de Microbiología dependientes del SACYL, adoptando el modelo de otros implantados en Centros de Referencia<sup>10</sup>. Nuestra reflexión en este Editorial asienta en considerar una propuesta para la eficiencia que sirva a seis objetivos concretos. En primer término resulta prioritario unificar el diagnóstico microbiológico en el todo el ámbito de prestaciones del SACYL. En segundo lugar es preciso dotar de un sistema uniforme de recepción de muestras, gestión de procesos y emisión de informes a las secciones/servicios de microbiología. En tercera instancia sería deseable promover una estrategia de "mínimos" en oferta diagnóstica y definir los niveles de capacitación de las diferentes unidades asistenciales. De ello derivaría en cuarto lugar la supresión de duplicidades y la eliminación de la reiteración innecesaria de pruebas así como la identificación de bolsas de ineficiencia. En quinto término sería oportuno cuantificar el impacto del diagnóstico microbiológico eficiente sobre el gasto farmacéutico implantando indicadores de rendimiento**

que demuestren su repercusión en "grandes áreas". Entre éstas cabe apuntar la dualidad "Test de resistencias frente a VIH/Consumo de Antirretrovirales" o la "Detección de Microorganismos causantes de Brotes Hospitalarios/Prescripción apropiada de antimicrobianos". Finalmente cabría efectuar seguimientos de las modificaciones de los tratamientos derivados del diagnóstico microbiológico así como expandir las mejores prácticas a unidades de menor rango.

Es evidente que el conocimiento y dedicación de los profesionales son los pivotes sobre los que asienta cualquier proyecto en el ámbito de la salud<sup>11</sup>, por ello los esfuerzos dirigidos a su incentivación no debieran ser demorados.

## REFERENCIAS

- 1.- Sommers BD, Bindman AB. New physicians, the Affordable Care Act, and the changing practice of medicine. *JAMA*. 2012; 307: 1697-1698.
- 2.- Oteo Ochoa LA. Políticas y transiciones hacia una nueva gestión sanitaria pública. *Rev Adm Sanit* 2009; 7: 699-713.
- 3.- McDermott DR, Brinkman LH. Assessing business leaders' perspectives on health care issues. *J Hosp Mark* 1990; 4: 11-21.
- 4.- Beck AJ, Boulton ML. Building an effective workforce: a systematic review of public health workforce literature. *Am J Prev Med* 2012; 42(5 Suppl 1):S6-S16.
- 5.- Bercic B, Zelic I, Cerkvencik G, Slavec S, Rems M. From legacy systems towards modern health information systems. *Stud Health Technol Inform* 1998; 52 Pt 2: 931-934.
- 6.- Eiros Bouza JM, Espinosa Parra FJ, Moreno Guillén S. La rotación en enfermedades infecciosas. *Med Clin (Barc)*. 1989 ; 93: 39.
- 7.- Aznar J, Nogueira JM. La gestión de los laboratorios de microbiología: una asignatura (casi) pendiente. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28 (S 3): 51-58.
- 8.- Brezmes MF, Ochoa C, Eiros JM. Cost analysis in a Clinical Microbiology Laboratory. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 582-588.
- 9.- Eiros Bouza JM, Bachiller Luque MR. Farmacoeconomía: Criterios de calidad en Consumo y Prescripción de Antimicrobianos. *Forhos* 2003; 6: 30-40.

**10.- Eiros Bouza JM. Función de los laboratorios centrales de referencia en el diagnóstico serológico de las enfermedades infecciosas. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005; Mongr 4: 78-81.**

**11.- Ketting E. Quality of care: an overview of major issues. Plan Parent Chall 1994; 2: 28-30.**

**CORRESPONDENCIA:**

**Prof. Dr. José María Eiros Bouza.**

**Microbiología.**

**Facultad de Medicina, sexta planta.**

**Avda Ramón y Cajal, 7.**

**47005 Valladolid. España**

**Mail: [eios @ med.uva.es](mailto:eiros@med.uva.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 2012;2:11-15.**

## **Editorial:**

# **NEW ORAL ANTICOAGULANTS**

**Beatriz Cuevas Ruiz MD, PhD**

**Department of Hematology and Hemotherapy**

**Complejo Asistencial Universitario de Burgos**

**Burgos. Spain**

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

### **[Version en español](#)**

**Until the recent introduction of the new anticoagulants, oral anticoagulant treatment was based exclusively on the administering of the coumarin drugs derivatives of 4-hydroxycoumarin and indandiones.**

**The basic premise of oral anticoagulant treatment is that the modification of haemostasis reduces the morbidity and mortality of the thromboembolic disease.**

**The use of these drugs was preceded by a series of findings. In 1922 Schofield<sup>1</sup> described the so-called sweet clover disease, which affected farm cows and sheep in Alberta (Canada). These animals suffered severe bleeding after castration or dehorning.**

**The substance present in this sweet clover and responsible for the bleeding condition was isolated by Link in 1941 and was called dicoumarol<sup>2</sup>.**

**In the subsequent years the possibility of using dicoumarol as an**

anticoagulant was evaluated, with Butt et al<sup>3</sup> being those who treated the first patient in 1941. Warfarin was subsequently introduced into clinical use in 1953<sup>4</sup>.

The use in patients demonstrated that oral anticoagulant therapy required careful analytical monitoring due to the narrow therapeutic margin, since excessive doses could cause bleeding, and ineffective doses would not prevent the thromboembolic complications.

This led to a great debate among coagulation specialists, and drove the search for a test that would help in this control. The prothrombin time was shown to be the ideal test but given the variability of using reagents of different sensitivity a mathematical model was produced that allowed comparable results to be obtained. This model gave a value called the International Normalised Ratio (INR)<sup>5</sup>.

The use of warfarin and coumarins since the 1950's has demonstrated a reduction in the rate of ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation, but they are drugs that require frequent dose adjustments and monitoring<sup>6</sup>.

The new oral anticoagulants have a different mechanism of action to the anti-vitamin K anticoagulants such as warfarin and the coumarins, and do not require the use of the INR to monitor them, as they do not need to be monitored since they are given at fixed doses. Thus, there is less interaction with drugs and diet, conditions that give a more constant and predictable anticoagulation, characteristics that lead to an improvement in the quality of life of the patients.

Dabigatran is a thrombin inhibitor with an indication in the prevention of thromboembolic events in adults who have been subjected to elective hip or knee replacement surgery, and its efficacy has also been demonstrated in the prevention of systemic embolism in patient with atrial fibrillation<sup>7</sup>.

Rivaroxaban is a direct inhibitor of activated factor X that besides having the indications of dabigatran, has demonstrated its usefulness in the treatment of deep venous thrombosis, and the prevention of recurrent thrombosis and pulmonary embolism after deep venous thrombosis in adults<sup>8</sup>.

Apixaban is a reversible direct and selective inhibitor of activated factor X, with an indication in the prevention of thromboembolic events in adults who have been subjected to elective hip or knee replacement surgery, and its use has also been demonstrated in the prevention of cerebral infarction in atrial fibrillation<sup>9</sup>.

The new anticoagulants have some disadvantages, such as a higher incidence of dyspepsia and gastrointestinal bleeding, the lack of an effective antidote, and the accumulation in cases of renal failure, with severe renal failure being a contraindication<sup>10</sup>.

Although these drugs lack an antidote, Eerenberg et al, have demonstrated that the prothrombin complex immediately reverts the anticoagulant effect of rivaroxaban in healthy subjects<sup>11</sup>.

As regards cost, numerous studies have analysed this aspect, highlighting the Canadian study that demonstrated that dabigatran was a very cost-effective alternative in the prevention of stroke and systemic clots in patient with atrial fibrillation<sup>12</sup>.

Deitelzweig et al, in a sub-analysis of the RE-LY, ROCKET-AF and ARISTOTLE trials, showed a reduction in the cost per patient / years (excluding the cost of the drug) for dabigatran, rivaroxaban and apixaban compared to warfarin, with apixaban being the drug that showed the greatest reduction<sup>13</sup>.

Other authors, applying the RE-LY study to Danish clinical practice, and analysing the cost of using dabigatran for life in patients with atrial fibrillation compared to warfarin. Using the analysis of the quality of life adjusted for years as the measure of efficacy, they showed that dabigatran was a cost-effective alternative to warfarin treatment<sup>14</sup>.

The new anticoagulants are going to cause a revolution in the world of oral anticoagulation, achieving a great improvement in the quality of life of the patients, and this heralds a promising future.

## REFERENCES

- 1.- Schonfield Fw. Damaged sweet clover; the cause of a new disease in cattle simulating haemorrhagic septicemia and blackleg. J Am Vet Med Ass 1924; 64: 553-6
- 2.- Link KP. The Discovery of dicumarol and its sequels. Circulation 1959; 10; 97-107
- 3.- Butt HR, Allen EV, Billman JL. A preparation from spoiled sweet clover, [3,3'methylene-bis- (4 hydroxycoumarin)] which prolongs coagulation and prothrombin time of the blood: preliminary report of experimental and clinical studies. Proc Staff Meet Mayo Clinic. 1941; 16: 388-395.
- 4.- Shapiro S. Warfarin sodium derivative: (coumadin sodium); an intravenous hypoprothrombinemia-inducing agent. Angiology 1953; 4: 380-390

- 5.- Kirkwood TB. Calibration of reference thromboplastins and standardisation of the prothrombin time ratio. *Thromb Haemost.* 1983; 49: 238-244.
- 6.- The Boston Area Anticoagulation Trial for atrial fibrillation investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; 323: 1505-1511.
- 7.- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151.
- 8.- Romualdi E, Donadini MP, Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-extension study). *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011; 9: 841-844.
- 9.- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992.
- 10.- Reddy P, Atay JK, Selbovitz LG et al. Dabigatran: a review of clinical and pharmacoeconomic evidence. *Crit Pathw Cardiol* 2011; 10: 117-127.
- 11.- Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011; 124: 1573-1579.
- 12.- Sorensen SV, Kansal AR, Connolly S, Peng S, Linnehan J, Bradley-Kennedy C, Plumb JM. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: a Canadian payer perspective. *Thromb Haemost* 2011; 105: 908-919.
- 13.- eitelzweig S, Amin A, Jing Y, Makenbaeva D, Wiederkehr D, Lin J, Graham J. Medical Cost Reductions Associated with the Usage of Novel Oral Anticoagulants vs. Warfarin Among Atrial Fibrillation Patients, Based on the RE-LY, ROCKET-AF and ARISTOTLE Trials. *J Med Econ.* 2012 Mar 27. [Epub ahead of print]
- 14.- Langkilde LK, Bergholdt Asmussen M, Overgaard M. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for stroke prevention in non-

**valvular atrial fibrillation. Applying RE-LY to clinical practice in Denmark. J Med Econ 2012 Mar 22. [Epub ahead of print]**

**CORRESPONDENCE:**

**Beatriz Cuevas Ruiz MD, PhD**

**Department of Hematology and Hemotherapy.**

**Complejo Asistencial Universitario de Burgos**

**Burgos. España**

**Mail: [bcuevas @ hgy.es](mailto:bcuevas@hgy.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 2012;2:16-20.**

## **Editorial:**

# **NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES**

**Beatriz Cuevas Ruiz MD, PhD**

**Servicio de Hematología y Hemoterapia**

**Complejo Asistencial Universitario de Burgos**

**Burgos. España**

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

### **English Version**

**Hasta la reciente introducción de los nuevos anticoagulantes el tratamiento anticoagulante oral se basaba exclusivamente en la administración de los fármacos cumarínicos derivados de la 4-hidroxicumarina y de las indandionas.**

**La premisa básica del tratamiento anticoagulante oral es que la modificación de la hemostasia reduce la morbi-mortalidad de la enfermedad tromboembólica.**

**El uso de estos fármacos estuvo precedido por una serie de hallazgos. En 1922 Schofield<sup>1</sup> describe la llamada enfermedad del trébol dulce, que afectaba al ganado bovino y ovino en Alberta (Canada). En estos animales se producía una hemorragia grave tras la castración o la descornación.**

**La sustancia presente en dicho trébol y responsable del cuadro hemorrágico, fue aislada por Link en 1941 y denominada dicumarol<sup>2</sup>.**

**En los años posteriores se valoró la posibilidad de usar el dicumarol como anticoagulante, siendo Butt y colaboradores<sup>3</sup> los que trataron el primer paciente en 1941; posteriormente en 1953 se introdujo el warfarina en el uso clínico<sup>4</sup>.**

**El uso en pacientes evidenció que la terapéutica anticoagulante oral precisaba de un cuidadoso control analítico, debido al estrecho margen terapéutico ya que dosis excesivas podían provocar hemorragias y dosis ineficaces no evitarían las complicaciones embólicas.**

**Este hecho generó un gran debate entre los especialistas en coagulación e impulsó la búsqueda de una prueba que permitiera el control; el tiempo de protrombina se reveló como la prueba ideal pero dada la variabilidad que presentaba al utilizar reactivos de diferente sensibilidad se generó un modelo matemático que permitió obtener resultados equiparables: es el valor denominado Razón Normalizada Internacional (INR)<sup>5</sup>.**

**El uso de warfarina y cumarinas desde la década de los 50, ha demostrado una reducción de la tasa de ictus isquémico en pacientes con fibrilación auricular pero son fármacos que requieren de un ajuste de dosis y una monitorización frecuentes<sup>6</sup>.**

**Los nuevos anticoagulantes orales poseen un mecanismo de acción diferente a los anticoagulantes antivitamina K como la warfarina y las cumarinas y no requieren el uso de INR para su control ya que no precisan monitorización pues se administran a dosis fijas; así mismo, presentan una menor interacción con fármacos y alimentos, condicionando una anticoagulación más constante y predecible, características que generan una mejora de la calidad de vida de los pacientes.**

**El dabigatran es un inhibidor de la trombina con indicación en la prevención de eventos tromboembólicos en adultos que han sido sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla y que ha demostrado su eficacia en la prevención de embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular<sup>7</sup>.**

**El ribaroxaban es un inhibidor directo del factor X activado que además de comprender las indicaciones del dabigatran, ha demostrado su utilidad en el tratamiento de la trombosis venosa profunda y prevención de trombosis recurrente y embolismo pulmonar tras trombosis venosa profunda en adultos<sup>8</sup>.**

**El apixaban es un inhibidor reversible directo y selectivo del factor X activado con indicación en la prevención de eventos tromboembólicos en adultos que han sido sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla y también ha demostrado su utilidad en la prevención de infarto cerebral en fibrilación auricular<sup>9</sup>.**

Los nuevos anticoagulantes orales presentan una serie de inconvenientes como son una mayor incidencia de dispepsia y hemorragia gastrointestinal, la falta de un antídoto eficaz y la acumulación en caso de insuficiencia renal, recomendándose que antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo se evalúe la función renal, siendo la insuficiencia renal grave una contraindicación<sup>10</sup>.

Aunque estos fármacos carecen de antídoto, Eerenberg y cols, han demostrado que el complejo protrombínico revierte inmediatamente el efecto anticoagulante de rivaroxaban en sujetos sanos<sup>11</sup>.

Con respecto al coste, numerosos estudios analizan este aspecto destacando el estudio canadiense que demuestra que dabigatran es una alternativa muy rentable en la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular<sup>12</sup>.

Deitelzweig y cols, en un subanálisis de los ensayos RE-LY, ROCKET-AF y ARISTOTLE demuestran una reducción del coste paciente/año (excluyendo el coste del fármaco) para dabigatran, rivaroxaban y apixaban frente a warfarina, siendo apixaban el fármaco que provocó una mayor reducción<sup>13</sup>.

Otros autores aplicando el estudio RE-LY a la práctica clínica danesa y analizando el coste del uso de dabigatran de por vida en pacientes con fibrilación auricular frente a warfarina y siendo la medida de la eficacia el análisis de la calidad de vida ajustada por años, demuestran que dabigatran es una alternativa coste-efectiva al tratamiento con warfarina<sup>14</sup>.

Los nuevos anticoagulantes orales van a suponer una revolución en el mundo de la anticoagulación oral consiguiendo una gran mejoría en la calidad de vida de los pacientes y ello les augura un futuro prometedor.

## REFERENCIAS

1.- Schonfield Fw. Damaged sweet clover; the cause of a new disease in cattle simulating haemorrhagic septicemia and blackleg. J Am Vet Med Ass 1924; 64: 553-6

2.- Link KP. The Discovery of dicumarol and its sequels. Circulation 1959; 10; 97-107

3.- Butt HR, Allen EV, Billman JL. A preparation from spoiled sweet clover, [3,3'methylene-bis-(4 hydroxycoumarin)] which prolongs coagulation and prothrombin time of the blood: preliminary report of experimental and clinical studies. Proc Staff Meet Mayo Clinic. 1941; 16: 388-395.

- 4.- Shapiro S. Warfarin sodium derivative: (coumadin sodium); an intravenous hypoprothrombinemia-inducing agent. *Angiology* 1953; 4: 380-390**
  
- 5.- Kirkwood TB. Calibration of reference thromboplastins and standardisation of the prothrombin time ratio. *Thromb Haemost.* 1983; 49: 238-244.**
  
- 6.- The Boston Area Anticoagulation Trial for atrial fibrillation investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; 323: 1505-1511.**
  
- 7.- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151.**
  
- 8.- Romualdi E, Donadini MP, Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-extension study). *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011; 9: 841-844.**
  
- 9.- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992.**
  
- 10.- Reddy P, Atay JK, Selbovitz LG et al. Dabigatran: a review of clinical and pharmacoeconomic evidence. *Crit Pathw Cardiol* 2011; 10: 117-127.**
  
- 11.- Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011; 124: 1573-1579.**
  
- 12.- Sorensen SV, Kansal AR, Connolly S, Peng S, Linnehan J, Bradley-Kennedy C, Plumb JM. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: a Canadian payer perspective. *Thromb Haemost* 2011; 105: 908-919.**
  
- 13.- eitelzweig S, Amin A, Jing Y, Makenbaeva D, Wiederkehr D, Lin J, Graham J. Medical Cost Reductions Associated with the Usage of Novel Oral Anticoagulants vs. Warfarin Among Atrial Fibrillation Patients, Based on the RE-LY, ROCKET-AF and ARISTOTLE**

**Trials. J Med Econ. 2012 Mar 27. [Epub ahead of print]**

**14.- Langkilde LK, Bergholdt Asmussen M, Overgaard M. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. Applying RE-LY to clinical practice in Denmark. J Med Econ 2012 Mar 22. [Epub ahead of print]**

**CORRESPONDENCIA:**

**Beatriz Cuevas Ruiz MD, PhD**

**Servicio de Hematología y Hemoterapia**

**Complejo Asistencial Universitario de Burgos**

**Burgos. España**

**Mail: [bcuevas @ hgy.es](mailto:bcuevas@hgy.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:

## CARACTERIZACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS MORTALES. CUBA 2000 - 2008.

Giset Jiménez López<sup>a</sup>, María J. Tasé Martínez<sup>b</sup>,  
María de los A. Peña Machado<sup>c</sup>, Alfredo Hernández Núñez<sup>d</sup>.

<sup>a</sup>Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia.

<sup>b</sup>FCM Julio Trigo López. <sup>c</sup>Instituto Finlay.

<sup>d</sup>Hospital Materno Infantil A.A.Aballí.  
Ciudad Habana. Cuba.

[maria.tase @ infomed.sld.cu](mailto:maria.tase@infomed.sld.cu)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2012;2:21-26

---

[Comentario del revisor Dr. Martín de Frutos Herranz MD. PhD.](#) Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica. Profesor de Farmacología. Universidad de Burgos. España.

[Comentario del revisor Prof. Valentín del Villar MD. PhD.](#) Catedrático de Medicina de la Universidad de Valladolid. Jefe de Servicio de Medicina Interna del Complejo Asistencial de Soria.

---

### RESUMEN:

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de farmacovigilancia, utilizando los 256 reportes de sospecha de reacciones adversas por medicamentos que evolucionaron hasta la muerte del paciente, recibidos del 2000 al 2008 en la Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia. Se caracterizaron de acuerdo a edad, sexo, fármaco sospechoso, grupo farmacológico y sistema de órganos afectados, causalidad, frecuencia de aparición y se describieron los posibles factores condicionantes y reacciones evitables.

Los adultos fueron los más afectados (47%), con ligero predominio del sexo femenino (53%), el grupo farmacológico J aportó más notificaciones (44.5%), viéndose mayormente asociada la penicilina G cristalina (44 notificaciones). Los eventos generales (37.5%) predominaron con 82 reportes de shock anafiláctico, el 50.4% de las reacciones fueron clasificadas probables y de baja frecuencia de aparición.

Se encontraron evitables por indicación inadecuada el 15.8% y al parecer el uso de 2 ó más fármacos (58.1%) contribuyó a la aparición de las reacciones adversas medicamentosas.

**PALABRAS CLAVES:** Palabras claves: farmacovigilancia, reacciones adversas, RAM mortales.

---

### SUMMARY:

Observational, descriptive, retrospective, pharmacovigilance, using the 256 reports of suspected adverse drug reactions that evolved into the patient's death, received from 2000 to 2008 in the National Pharmacovigilance Coordinadora. Were characterized according to age, sex, suspected drugs, drug group and body system affected, causation, frequency and to describe the potential determinants and preventable reactions.

Adults were the most affected (47%), with slight female predominance (53%), the drug group contributed more notifications J (44.5%), finding associated mostly crystalline penicillin G (44 notifications). General events (37.5%) were 82 reports of anaphylactic shock, 50.4% of reactions were classified as probable and low frequency.

Indications were found unsuitable preventable 15.8% and apparently the use of two or more drugs (58.1%) contributed to the occurrence of adverse drug reactions.

**KEYWORDS:** pharmacovigilance, adverse reactions, ADR fatal.

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad gracias a los conocimientos alcanzados en biología molecular, genética, inmunología y otras, el enfoque terapéutico de muchos padecimientos ha cambiado contando con un gran arsenal para el control y prevención de la mayoría de las enfermedades. El número de medicamentos casi tiende al infinito, paralelamente aparecen una serie de repercusiones sobre el médico, el paciente y la sociedad ya que su empleo permite la solución de problemas de salud pero así mismo puede crear otros no menos importantes.

La utilidad de un tratamiento debe definirse por: los beneficios que produce el tratamiento de la enfermedad, más el peligro de no tratar la misma, menos los efectos adversos de la terapéutica. Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) fueron definidas por La Organización Mundial de Salud (OMS) como una respuesta a un medicamento, nociva y no intencionada y que se produce con las dosis normalmente usadas en el hombre para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de cualquier enfermedad, así como para modificar una función fisiológica.

Estudios epidemiológicos han demostrado que entre el 0,86 y el 3,9% de las visitas a los servicios de urgencias son causadas por las RAM y que alrededor de un 5 a un 10% de los ingresos se deben a reacciones de este tipo, afortunadamente un gran número suelen ser leves, pero cerca de un 20% pueden poner en peligro la vida e incluso un 2,9% suelen ser fatales. Los datos expuestos anteriormente reflejan que actualmente las RAM prolongan la hospitalización, aumentan el costo, teniendo un doble impacto, el social y el económico, además de encontrarse en algunos países dentro de las primeras causas de muerte constituyendo un problema de salud.

En Cuba la Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia (UNCFv) del Centro de Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF), recepciona, evalúa y registra las sospechas de RAM, lo que ha permitido conocer la magnitud y trascendencia de este indicador en la población general. El hecho de centrar las principales características de las reacciones adversas medicamentosas mortales en Cuba en el presente estudio, facilita la interpretación de las mismas y sienta las bases para estudios futuros, además, una vez divulgados los resultados permitirá que se comparen con estudios internacionales.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo, de farmacovigilancia utilizando las notificaciones espontáneas recibidas en la UNCFv, basado en los 256 reportes de sospecha de reacciones adversas por medicamentos que evolucionaron hasta la muerte del paciente, en la población cubana durante el período del año 2000 al 2008.

La confiabilidad del sistema se basa en la calidad de la notificación, la cual tiene tres filtros de revisión y es llevado a cabo por farmacoepidemiólogos o profesionales de la salud muy bien entrenados en esta actividad, ya fuese a nivel municipal, provincial o nacional, según resolución ministerial.

La información fue recogida mediante la revisión de la Base de Datos de la UNCFv. Esta base almacena los datos que se recogen de los modelos de notificación espontánea que llegan de todo el país, dividiéndolos en campos que son nombrados según el dato que recogen (ejemplos: fecha de notificación, edad del paciente, sexo, provincia, municipio, procedencia de la notificación según nivel de atención de salud, RAM principal, otras RAM, medicamento sospechoso, otros medicamentos, lote, dosis diaria, vía de administración, si requirió o prolongó hospitalización, si se suspendió la medicación, si hubo mejoría al suspenderla, si hubo reexposición al fármaco, si reapareció la reacción al reexponerlo, desenlace de la reacción, necropsia en caso de fallecimiento, otras observaciones).

En el presente estudio, de dicha base de datos se filtraron todas aquellas reacciones que habían evolucionado hasta la muerte del paciente. Para el análisis de los resultados se emplearon técnicas de estadística descriptiva y se utilizaron medidas de resúmenes como porcentajes y promedios.

## RESULTADOS.

Durante el período analizado en el estudio fueron recibidas en la UNCFv 111932 notificaciones de sospechas de RAM, de ellas 256 pertenecían a reacciones adversas mortales, representando el 0.2%. Según grupos de edades, predominaron las RAM

mortales en adultos con un 47%, seguido de la población geriátrica con un 30.5% y los niños con 22.5%. En la distribución por sexo, de forma general hubo un ligero predominio del femenino (53%) sobre el masculino (47%), aunque en la población pediátrica predominó (15.7%) el sexo masculino sobre el femenino (6.8%).

Según fármacos sospechosos, las penicilinas G fueron las más asociadas con RAM mortales (44 reportes para la sódica y 19 para la rapilenta), siendo el shock anafiláctico la reacción que con mayor frecuencia produjeron (28 y 13 respectivamente). Les sigue la estreptoquinasa con 10 muertes, predominando los trastornos hemorrágicos y la hipotensión con 2 notificaciones de cada una. El 5-fluouracilo y la cefazolina estuvieron relacionados con 6 sospechas de RAM mortales cada uno, en el primero predominó la neutropenia con 3 repotes y en el segundo el shock anafiláctico con 5.

De acuerdo a la clasificación anatómica, terapéutica y química (ATC), el grupo más notificado correspondió al J, al que pertenecen los antibióticos sistémicos y las vacunas, con 114 notificaciones (44.5%), de ellas 44 por penicilina G sódica; el segundo grupo fue el N (Sistema nervioso central) con 54 reportes (21.1%), destacándose la dipirona y el paracetamol con 5 reportes cada uno y seguidamente el grupo L (agentes antineoplásicos e inmunomoduladores) con 29 (11.3%), perteneciendo 6 reportes al 5-fluouracilo.

En la distribución según sistema de órganos afectados, las afectaciones generales estuvieron presentes en 96 notificaciones (37.5%), siendo la RAM más frecuente el shock anafiláctico (82 reportes), de ellas el mayor número (28) producidas por penicilina G sódica; en segundo lugar las manifestaciones cardiovasculares con 64 notificaciones (25%), predominando la parada cardiorrespiratoria con 34 reportes, de ellos 5 por penicilina G sódica.

La relación de causalidad se estableció para las RAM mortales según el algoritmo de Karch y Lasagna, considerándose el 50.4% como reacciones probables, seguidas de las posibles con un 31.6%, solo el 2.3% fueron definitivas. Según frecuencia de aparición se encontró un predominio de las RAM ocasionales con 112 reportes para un 43.8%, seguidas de las raras con 80 reportes (31.2%) y cabe señalar que se encontraron 41 (16%) casos de efectos adversos no descritos en el formulario nacional de medicamentos.

Al analizar los posibles factores que pudieran haber condicionado la aparición de RAM mortales en el período estudiado, no se encontró predominio de los que tenían APP (50%) sobre los que no (50%) y se observó un ligero predominio (58.1%) de los que tomaban 2 ó más fármacos. Según los resultados, el 15.8% de las reacciones eran evitables por indicación inadecuada, el 3.1% por automedicación y no se encontró ninguna por esquema de tratamiento inadecuado (dosis, intervalo entre dosis y duración del tratamiento).

## DISCUSIÓN.

El predominio de RAM mortales en los adultos, encontrado en este estudio, no se corresponde con lo descrito tradicionalmente en la literatura, pues se consideran los ancianos, la población de mayor riesgo, ya que en ellos concurren la asociación de varias enfermedades, sean crónicas o no, la polifarmacia, la posibilidad de interacciones medicamentosas, los cambios en la farmacocinética y la farmacodinamia, lo cual hace que sean pacientes muy vulnerables a sobredosis relativas y otras toxicidades de los medicamentos, aumentando el riesgo de muerte en esta edad extrema de la vida<sup>1</sup>.

Se debe tener en cuenta que el estudio se ha basado en la notificación espontánea de reacciones adversas, método de bajo costo pero que depende mucho de la voluntad, el tiempo disponible y de los conocimientos que tiene sobre el tema el personal que notifica, por lo cual la infranotificación es su principal desventaja<sup>2</sup>.

En cuanto al predominio del sexo femenino encontrado, se comporta igual a lo que reporta la literatura, que plantea que las mujeres son más propensas a padecer efectos adversos y algunas de las razones que sostienen esta afirmación es que consumen más medicamentos, tienen menor masa corporal y están expuestas a procesos hormonales diferentes a los hombres, aumentando el riesgo de RAM, así como de su gravedad y desenlace<sup>3-4</sup>.

Se hace necesario resaltar que en los niños varones las RAM mortales duplica el número de las hembras, esto quizá lo explique que se ha descrito en algunas edades dentro de ese período predominio de ciertas enfermedades, entre ellas las infecciosas, en el sexo masculino, lo que podría aumentar la prescripción de medicamentos en éstos y el riesgo que ello implica<sup>5</sup>.

Las penicilinas y sus productos de degradación actúan como haptenos después de su reacción covalente con proteínas, por lo menos el 25% de las reacciones son efecto de los determinantes antigénicos menores, responsables del mayor número de reacciones graves e inmediatas. En algunos estudios se ha observado que las reacciones de hipersensibilidad son los efectos adversos más frecuentes que surgen con las penicilinas, complicando del 0.7 al 4% de los períodos de tratamiento. Las reacciones de hipersensibilidad más graves producidas por estos fármacos son el angioedema y la anafilaxia, de ésta se plantea una incidencia de 0.004 a 0.04% y en promedio el 0.001% de pacientes tratados con penicilinas fallecen por anafilaxia. Las cefalosporinas también producen con frecuencia hipersensibilidad, las reacciones parecen ser idénticas a las generadas por las penicilinas, ello depende de la estructura betalactámica compartida por ambos tipos de antimicrobianos<sup>6-7</sup>.

Los problemas de seguridad asociados a la estreptoquinasa recombinante son atribuidos a su potencial antigénico, su corta vida media y su falta de especificidad sobre la fibrina. La hipotensión se ha relacionado con la velocidad de la infusión y los trastornos hemorrágicos con su mecanismo de acción trombolítico; diferentes estudios coinciden con estos resultados<sup>8-9</sup>.

Las infecciones son bastante frecuentes como causa de morbilidad en la vida de las personas, ocurren a cualquier edad y si son de origen bacteriano necesitan tratamiento antimicrobiano, de ahí que estos fármacos sean ampliamente utilizados y expongan

sus efectos terapéuticos así como los indeseables, entre ellos la anafilaxia, la cual puede tener un desenlace fatal. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), se consideran los fármacos más utilizados por sus propiedades tanto analgésica como antiinflamatoria, así como para tratar la fiebre, como grupo farmacológico tienen amplias indicaciones y efectos adversos<sup>1, 10</sup>, en el Reino Unido, son responsables de 12.000 ingresos hospitalarios anuales por RAM, éstos causan aproximadamente 2.000 muertes al año<sup>11</sup>; en Cuba han ocupado el segundo lugar dentro de los grupos farmacológicos con mayor número de reportes de RAM recibidos en la UNCFv en los últimos 9 años.

La incidencia de las enfermedades neoplásicas también se ha incrementado, ocupan el segundo lugar como causa de muerte en Cuba y en el mundo<sup>12-13</sup>, en el tratamiento antineoplásico constituye un reto el de poder ajustar los esquemas de tratamiento y lograr un resultado final terapéutico, poco tóxico; al ser medicamentos con un índice terapéutico muy estrecho. Los resultados del presente estudio, se corresponden con lo planteado en la literatura, donde diversos trabajos plantean que los fármacos con mayor número de notificaciones de RAM se encuentran entre los antimicrobianos, los AINEs, analgésicos y los antineoplásicos, los cuales también se han relacionado con mayor incidencia de sospechas de muerte por RAM<sup>14-15</sup>.

Las reacciones alérgicas, las cuales se consideran generales según sistema de órganos, no guardan relación con la dosis, no son predecibles, tienen incidencia y morbilidad baja pero una mortalidad elevada, la relación de las penicilinas G con este tipo de reacción encontrada en el estudio coincide con la literatura revisada, lo cual se ha expuesto anteriormente.

En relación con las reacciones cardiovasculares, no se encontró en la literatura revisada un trabajo que haga referencia solamente a las RAM mortales con el que se pudiera comparar este resultado y en los estudios que analizan todas las RAM no aparecen las penicilinas como los fármacos que más causaron reacciones cardiovasculares, creemos que las mismas pudieran ser el resultado de un proceso anafiláctico, en el cual según plantea la literatura puede producirse un colapso cardiovascular secundario a insuficiencia respiratoria o primario sin síntomas respiratorios debido a una disminución crítica del volumen plasmático<sup>16</sup>.

En relación con la causalidad, podría esperarse que la frecuencia de RAM posibles fuera mayor, ya que más del 50% de los pacientes estaban consumiendo otros fármacos y tenían antecedentes patológicos, pero la imputabilidad con el fármaco sospechoso pudo establecerse a partir de las discusiones de expertos del hospital y del grupo nacional, además se cuenta con las necropsias en los pacientes en quienes se realizó (32.4%), confirmando la causalidad. Solamente el 2.3% se clasificaron como definitivas, hecho que ha sido descrito en la literatura ya que para que la reacción sea clasificada de ese tipo tiene que haber reexposición y reaparición de la reacción y además de no ser ético reexponer al paciente a un fármaco cuando se sospecha una RAM, en éstos también cuenta el haber fallecido tras la primera exposición al medicamento o no haberse recuperado de la reacción y por ende no poderse reexponer.

Según frecuencia de aparición, la mayor parte son reacciones conocidas, descritas en la literatura, sin embargo la mayoría de las reacciones fueron de baja frecuencia de aparición y no fue despreciable el número de reportes de RAM no descritas (16%), este comportamiento se consideró interno del país, porque no se encontró en la bibliografía revisada un estudio que exponga la frecuencia de aparición de RAM mortales en otros países.

Era de esperar que al coexistir enfermedades y tratamientos se expresaran en mayor cuantía los efectos indeseables de los medicamentos, sin embargo el estudio refleja que la presencia de APP al parecer no influyó, ya que de todos los pacientes fallecidos por RAM, el 50% tenían APP y el 50% no.

En relación con el consumo de otros fármacos se podía esperar el resultado encontrado en el estudio, donde hubo predominio de RAM mortales entre los que se encontraban polimedcados, ya que según reporta la literatura, si un paciente está tomando 5 medicamentos, existe la probabilidad de 50% de una interacción clínicamente importante; cuando son 7 los fármacos por paciente, la posibilidad se incrementa al 100 % y el 20 % de ellos podrían ser con manifestaciones de reacciones adversas severas<sup>17-18</sup>. Sería importante insistir en el interrogatorio de los antecedentes patológicos personales y el consumo de otros fármacos, con el fin de poder evaluar mejor estos resultados, ya que el comportamiento anterior podría deberse además al llenado inadecuado de la planilla de notificación.

Las reacciones adversas evitables también denominadas en la literatura "acontecimientos adversos por medicamentos (AAM) prevenibles", que son los causados por errores de medicación, ocasionan en EE.UU. más de 7.000 muertes anuales<sup>19-20</sup>. Tratándose de RAM que condujeron a la muerte del paciente, no fue despreciable la cantidad de reacciones evitables o prevenibles encontradas en este estudio por indicación inadecuada, por lo que se hace necesario en estudios futuros revisar los factores relacionados con la calidad de la prescripción, así como realizar estudios que determinen el costo humano y económico de las reacciones potencialmente prevenibles y adoptar medidas al respecto.

## REFERENCIAS

- 1.- Rodríguez DR et al. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas en ancianos. Cuba. 2003-2005. Rev Cub Farmacia 2007;47(3).
- 2.- Capellá D, Laporte JR. La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. En: Laporte JR, Tognoni G. Principios de Epidemiología del medicamento. 2da. Ed. Barcelona: Masson-Salvat; 1993. p.147-68.
- 3.- Jiménez L G, Debesa G F, Gonzalez D BE, Avila P J, Pérez P J. El sistema cubano de farmacovigilancia, seis años de experiencia en la detección de efectos adversos. Rev Cubana Farm. 2006; 40 (1).

- 4.- Jiménez G, Debesa F. Medicamentos y Riesgos. Revista Cubana de Farmacia 2002; 36 (Suplemento especial No 2): 217.
- 5.- Nelson JD. Pocket book of pediatric antimicrobial therapy. 20th ed. United Status of America: Willians and Wilkins; 2003.
- 6.- Petri W A. Penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos betalactámicos. En: Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11na ed. México DF: McGraw- Hill Interamericana, 2007; 1127-1151.
- 7.- Reacciones adversas a los medicamentos y alergia a fármacos. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Disponible en <http://www.aaaai.org/>. Revisado Octubre 2009
- 8.- Jiménez G. Vigilancia farmacológica de la Estreptoquinasa Recombinante en el tratamiento del Infarto Agudo del Miocardio [Trabajo para optar por el título de Especialista de I Grado en Farmacología]. 1999. Hospital Calixto García. Ciudad de la Habana.
- 9.- Alfonso Orta I, García Arnao O, Triolet Gálvez A, Gómez C, Ruiz K. Reacciones adversas a medicamentos en una unidad de terapia intensiva. Electrón J Biomed 2008; 2: 10-18. Disponible en: <http://biomed.uninet.edu/2008/n2/editorial.html>. Revisado noviembre 2009
- 10.- Burke A. Agentes analgésicos - antipiréticos; farmacoterapia de la gota. En: Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11na ed. México DF: McGraw- Hill Interamericana, 2007; 671- 715.
- 11.- Adverse drug reactions in hospital patients. A systematic review of the prospective and retrospective studies. Evidence-based health care. June 2002. Disponible en URL <http://www.ebandolier.com>. Revisado noviembre 2009
- 12.- Anuario Estadístico del MINSAP, Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2007. Disponible en: <http://www.sld.cu>. Revisado Noviembre 2009
- 13.- Ahmedin Jemal, Siegel R, Ward E, Hao Y, Jiaquan Xu, Thun MJ. Cancer Statistic 2009. CA Cancer J Clin 2009; 59:225-249. Disponible en: <http://caonline.amcancersoc.org/>. Revisado diciembre 2009
- 14.- Calderón-Ospina CA, Orozco-Díaz JG. Reacciones Adversas a Medicamentos como Motivo de Consulta en un Servicio de Atención Prioritaria. Rev. Salud. 2008; 10 (2). Disponible en URL <http://www.scielosp.org/scielo.php>. Revisado noviembre 2009 .
- 15.- Austen KF. Cuadros alérgicos, anafilaxis y mastocitosis sistémica. En: Harrison. Principios de medicina interna (CD - ROM) -16a ed. (2006). Revisado Diciembre 2009 .
- 16.- García Arnao O, Alfonso Orta I, González Valcárcel L, Fernández Ruiz J. Reacciones alérgicas a medicamentos en el hospital Calixto García. Cuba 2000 - 2004. Disponible en Boletín Fármacos, 2007; 10 (5). Disponible en: <http://www.boletinfarmacos.org/>. Revisado Octubre 2009
- 17.- Committee on Safety of Medicines/MCA. Current Problems in Pharmacovigilance. 2002;28 (April):2-5.
- 18.- Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. Crit Rev Oncol Hematol. 2003; 48:133-143.
- 19.- Otero-López MJ et al. Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados. Med Clin (Barc) 2006;126(3):81-87.
- 20.- Gautier S et al. The cost of adverse drug reactions. Expert Opin Pharmacother 2003;4(3):319-326. Disponible en URL <http://www.scielosp.org/scielo.php>. Revisado noviembre 2009.

**CORRESPONDENCIA:**

Dra. María J. Tasé Martínez  
Profesora asistente.  
FCM Julio Trigo López.  
Ciudad Habana.  
Cuba.  
[maria.tase @ infomed.sld.cu](mailto:maria.tase@infomed.sld.cu)

**Comentario del revisor Dr. Martín de Frutos Herranz MD. PhD. Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica. Profesor de Farmacología. Universidad de Burgos. España.**

**El trabajo de Jiménez López y cols., al estudiar la evolución mortal de las reacciones ante medicamentos, pone de manifiesto los excesivos riesgos de la medicación con defectos de control.**

**Aunque no se muestran datos sobre el consumo de fármacos, la exposición del número de casos mortales confirma la necesidad de insistir en las conductas que intenten reducir el problema, como pueden ser, la educación sanitaria para controlar el autoconsumo, y la vigilancia en las indicación y dosificación de los medicamentos.**

---

**Comentario del revisor Prof. Valentín del Villar MD. PhD. Catedrático de Medicina de la Universidad de Valladolid. Jefe de Servicio de Medicina Interna del Complejo Asistencial de Soria. España**

**Jiménez López y cols., presentan un interesante estudio transversal en el que analizan las reacciones adversas medicamentosas mortales declaradas, de forma voluntaria, en la población cubana, desde el año 2000 al 2008.**

**La metodología utilizada tiene una validez incuestionable. Resalta en el trabajo la importancia de los resultados y su análisis, que merecen ser considerados en futuras publicaciones, y son adecuadamente relacionados con la literatura científica en la discusión.**

---

**Recibido, 15 de marzo de 2012.**

**Publicado, 10 de junio de 2012**



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:



## DERIVADOS DEL 2-FURILETILENO INDUCEN LA MUERTE CELULAR PROGRAMADA EN CÉLULAS CHO DE MAMÍFERO

Oscar C. Hernández MD<sup>a</sup>, Hector Pimentel MSc.<sup>b</sup>, Llanetsy Llanes MD<sup>b</sup>,  
Sandra Fernández<sup>a</sup>, Nayadis Vazquez <sup>a</sup>, Gisselle C.Perez MD <sup>c</sup>.

<sup>a</sup> Centro de Inmunología y Productos Biológicos (CENIPBI),  
Universidad Médica, Camagüey.

<sup>b</sup>Universidad Ciencias Médicas Camagüey. Departamento de Farmacología.

<sup>c</sup> Centro de Bioactivos Químicos (CBQ), Universidad Central de Las Villas.  
Villa Clara. Cuba.

[oscar.hernandez1964@yahoo.es](mailto:oscar.hernandez1964@yahoo.es)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2012;2:27-37.

---

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

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

---

### RESUMEN:

**Objetivo:** evaluar los cambios morfofisiológicos que los productos sintéticos G1 y UC245, ocasionan sobre la línea celular CHO y su asociación con la apoptosis.

**Material y Métodos:** se midió el influjo de iones Ca<sup>2+</sup>, la fragmentación de ADN cromosomal en geles de agarosa 1,8%, y se midió el índice mitótico (IM) de estos compuestos como evidencia de apoptosis inducidas.

**Resultados:** se evidenció por primera vez las variaciones morfofuncionales ocasionadas en un modelo celular *in vitro* por los productos ensayados y se mostraron las marcas moleculares y morfológicas más utilizadas en la actualidad para confirmar la inducción de una muerte celular programada o apoptosis.

**Conclusiones:** las técnicas aquí utilizadas confirmarían el efecto inductor de la apoptosis de los productos sintéticos G1 y UC245.

**PALABRAS CLAVE:** Bromo. Apoptosis. Furiletileno. Fragmentación de ADN. Células. CHO. Índice mitótico.

---

### SUMMARY: APOPTOSIS INDUCED BY 2-FURYLETHYLENE DERIVATIVES IN MAMMALIAN CHO CELLS

**Aim:** to evaluate the morphological and physiological changes induced by the synthesized products G1 and UC245 and the apoptotic process using CHO cell culture.

**Material and Methods:** the Ca<sup>2+</sup> uptake, DNA fragmentation in 1,8% agarose gel electrophoresis, nuclear morphology and mitotic index were studied as evidence of programmed death cell.

**Results:** the cytosolic Ca<sup>2+</sup> increase and DNA fragmentation observed in association with nuclear morphology changes were

consistent as molecular mark of apoptosis induced by the 2-furylethylene derivatives studied.

Conclusions: these two synthesized products could confirm an inductor effect on apoptotic mechanism of this cell line.

**KEYWORDS:** Bromine. Apoptosis. Furylethylene. DNA fragmentation. CHO. Mitotic index

## INTRODUCCIÓN

El cáncer es la segunda causa de muerte a nivel mundial, después de las enfermedades cardíacas. Sin embargo, las muertes por enfermedades cardiovasculares están disminuyendo, mientras las provocadas por el cáncer van en aumento. Se estima que a lo largo del siglo XXI, el cáncer será la primera causa de muerte en los países desarrollados<sup>1</sup>.

Anualmente se diagnostican cerca de 10 millones de personas afectadas, y de ellas fallecen aproximadamente 7 millones; pero esta incidencia podría aumentar hasta el año 2020 en el que habría 15 millones de casos nuevos. En Cuba se detectan anualmente 29 000 casos y fallecen alrededor de 19 000 pacientes por esta patología. En el año 2009 la tasa de mortalidad nacional se elevó a 189.7 x 100 000 habitantes (21 316 fallecidos)<sup>2</sup>.

Hasta el momento no existen tratamientos completamente eficaces que logren la muerte selectiva de las células tumorales. Desde hace unos años, han surgido una serie de tratamientos alternativos denominados bioterapia del cáncer, sin embargo su efectividad y eficacia es limitada en la actualidad. Por este motivo existe una tendencia a la búsqueda y caracterización de nuevos productos, y otras terapias con mayor eficacia en el tratamiento de los diversos tipos de cáncer al inducir la apoptosis en células afectadas<sup>3-5</sup>.

El organismo humano se caracteriza por tener una marcada estabilidad para mantener el medio interno, lo cual depende de un adecuado control de los mecanismos que regulan la proliferación, diferenciación y muerte celular de las diferentes poblaciones celulares que tienen lugar en sus tejidos y órganos. La muerte celular consiste en la detención de los procesos biológicos de la célula, que produce cambios morfológicos, funcionales y bioquímicos irreversibles y le impiden realizar sus funciones vitales. Ella se produce continuamente en muchos tejidos de nuestro organismo y constituye un aspecto esencial para su desarrollo, mantenimiento y reparación<sup>6-10</sup>. Existen dos tipos de muerte celular: la patológica y la fisiológica a esta última llamada apoptosis<sup>11</sup>. Sin embargo investigaciones recientes evidencian que la necrosis, tradicionalmente considerada como una forma accidental de muerte celular, puede en ciertos casos ser iniciada o modulada por mecanismos programados de control y han aparecido indicios de otra subrutina necrótica regulable. En la muerte celular estimulada por TNF- $\alpha$ , con una inhibición previa de caspasas, la muerte celular no es evitada, pero adquiere una morfología necrótica, siendo denominada necroptosis. O sea que necrosis y apoptosis no son formas de muerte celular excluyentes, sino que pueden coincidir en determinados momentos del proceso degenerativo de algunos tipos celulares, como ocurre en la muerte neuronal<sup>12</sup>.

En las últimos tres décadas se ha producido un desarrollo acentuado en el conocimiento de este fenómeno y hoy sabemos que la apoptosis tiene un significado biológico muy importante, se piensa que la mayoría, sino toda la muerte celular fisiológica sucede por apoptosis<sup>9</sup> o sea la apoptosis es un fenómeno biológico permanente, dinámico e interactivo; la célula decide morir en respuesta a un estímulo específico, no necesariamente tóxico y pone en marcha un programa de eventos metabólicos y genéticos que culminan en su total desintegración<sup>12</sup>.

Además de los cambios morfológicos, se produce la fragmentación del ADN en fragmentos de 50 a 300 kb. La acción de endonucleasas dependientes del Ca<sup>2+</sup> y del Mg<sup>2+</sup> es la responsable de esta peculiar fragmentación del ADN y sus típicas escaleras en la visualización por electroforesis, que contrastan con el patrón continuo o en "frotis" indicativo de necrosis<sup>14</sup>. Por esto, las terapias que puedan inducir la apoptosis en células cancerosas tienen gran potencial en el tratamiento de diversos tipos de cáncer y numerosas investigaciones relacionadas con el uso de nuevos productos sintéticos, son llevadas a cabo en nuestro laboratorio<sup>13</sup>.

El presente trabajo evaluó los cambios morfofuncionales que originan dos derivados del 2-furiletileno (G1 y UC-245) sobre una línea celular. Estos productos fueron sintetizados en el Centro de Bioactivos Químicos (CBQ) de Santa Clara, su estructura molecular podrá encontrarse en la literatura revisada<sup>14-16</sup>. La posibilidad de que estos fármacos provoquen en las células en estudio cambios a nivel de su ultraestructura molecular y su morfología, que indique la presencia de una muerte celular programada o apoptosis, conlleva sin dudas a un desarrollo en las investigaciones encaminadas a obtener una terapéutica antitumoral mucho más eficaz y constituye el objetivo principal del presente trabajo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Obtención de los productos sintéticos

Los productos sintéticos G1 y UC245 fueron obtenidos por el Centro de Bioactivos Químicos (CBQ) de la Universidad Central de Las Villas en Santa Clara, Cuba. La descripción de estos productos y sus características químicas así como otras propiedades de interés aparecen en la literatura consultada. <sup>14-16</sup>

### Línea celular, dosis y variables seleccionadas

Los experimentos se realizaron con la línea celular no tumoral CHO-K1 (epiteliales de Ovario de Hámster Chino, ECACC No.85050302) gentilmente donada por el Centro de Inmunología Molecular (La Habana, Cuba). Tanto las condiciones de cultivo, las dosis empleadas de estos productos y los controles del experimento aparecen publicadas con anterioridad.<sup>17-18</sup> En estos ensayos se incorporó como control positivo la fitohemoaglutinina en los experimentos de índice mitótico (180µg/ml). La muestra para cada tratamiento estuvo constituida por 1000 células estudiadas por muestreo probabilístico aleatorio y se seleccionaron las siguientes variables dependientes:

- Influjos de iones
- Fragmentación de ADN
- Morfología nuclear
  - 1.- Normal
  - 2.- Condensado
  - 3.- Cuerpos apoptóticos
- Índice Mitótico

#### Medición de la concentración citosólica de los iones Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> y Ca<sup>2+</sup>

El objetivo de este ensayo fue estudiar el efecto de los productos G-1 y el UC-245 sobre el influjo de los iones Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> y Ca<sup>2+</sup> citoplasmático y su posible relación con la apoptosis.

Los ensayos se realizaron en duplicados para cada producto empleando placas de 24 pozos con una densidad de siembra de 300 000 células/ml. Posterior a las 24 horas de tratamiento de las células con dosis de 70 y 100 µmol/L de UC-245 y G-1 respectivamente a 37°C, se procedió a la tripsinización (0.125%) y centrifugación. Las células fueron lavadas con PBS 1X (137mM NaCl, 2.7mM KCl, 4.3mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 1.47mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> con un pH=7.2) dos veces y sometidas a choque hipotónico con 150µl de agua bidestilada estéril durante 30 minutos a temperatura ambiente (TA) y centrifugadas a 10 000rpm por 5 min. El sobrenadante fue pasado a tubo limpio. Las muestras fueron medidas con la ayuda de un gasómetro ABL500, empleado en la sala de Terapia Intensiva del Hospital Pediátrico Provincial "Eduardo Agramonte Piña".

#### Inducción de apoptosis por fragmentación del ADN

Para evaluar si los productos ensayados inducen la muerte celular programada en estas células, se realizó la técnica de fragmentación de ADN.<sup>19</sup>

#### Morfología nuclear

Para los estudios de morfología nuclear se procedió al tratamiento de las células con ambos productos por un periodo de 24 horas. Al concluir el tiempo de exposición, las células fueron desprendidas del soporte por tratamiento enzimático con tripsina y extendidas en láminas portaobjeto. Se procedió a la fijación en alcohol absoluto para luego colorearlas con la técnica de hematoxilina y eosina.<sup>20</sup> Las láminas histológicas se observaron con un Microscopio Olimpus CX21 con una ampliación máxima de 400X y se procedió a la clasificación antes mencionada.

#### Determinación del Índice Mitótico

Posterior a la incubación con ambos productos por 48 horas para permitir la ocurrencia de más de un ciclo de división celular y determinar el índice mitótico (IM) de cada producto, las células de cada tratamiento fueron sometidas al protocolo descrito por Verma y Babu, 1995,<sup>21</sup> para la obtención de metafases. Se contaron un total de 1000 células por tratamiento con la ayuda de un microscopio Olimpus BX51 utilizado en el Centro Provincial de Genética Médica de la Provincia de Camagüey. Se emplearon resoluciones de 400X y 1000X. La fórmula utilizada para el cálculo fue:

$$IM = \frac{N^{\circ} \text{ de mitosis}}{1000} \times 100$$

En el ensayo de índice mitótico se emplearon además los compuestos G0, UC244 y MA, familias moleculares de los productos G1 y UC245.

#### Procesamiento estadístico

Se empleó la estadística no paramétrica. La prueba seleccionada para el estudio fue el "test de comparación de proporciones". El paquete estadístico empleado fue el SPSS 15.0 para Windows. La diferencia se consideró significativa para valores de p < 0.05.

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 en colaboración con el Departamento de Histoembriología de dicha Institución, el Hospital Pediátrico Provincial "Eduardo Agramonte Piña" y el

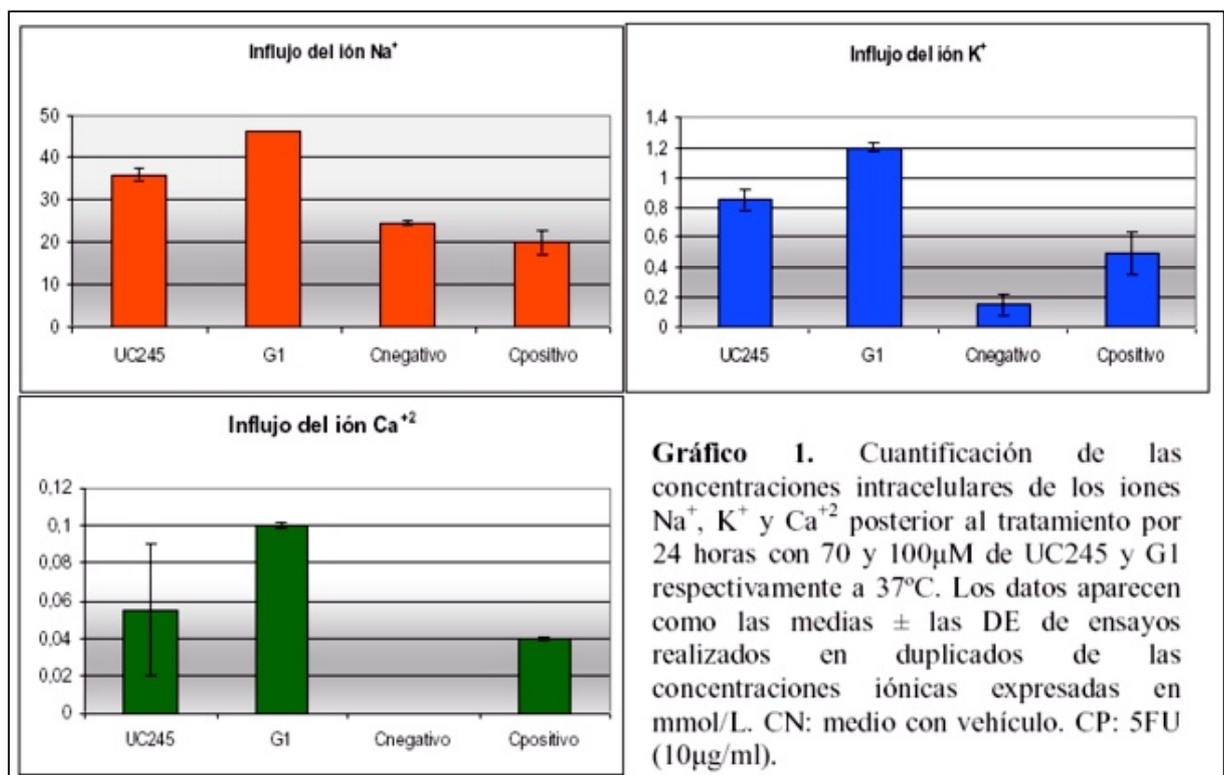
Centro Provincial de Genética Médica de Camagüey; en el trienio 2008- 2011.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Medición de la concentración citosólica de los iones $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ y $\text{Ca}^{2+}$

Es conocido que muchos mecanismos asociados a la citotoxicidad de los compuestos están relacionados o comprometidos con el influjo de determinados iones al interior celular mediante eventos endocíticos como la pinocitosis<sup>22</sup>.

La gráfica 1, muestra los resultados de los ensayos con dosis de 70 y 100  $\mu\text{mol/L}$  de UC-245 y G-1 respectivamente y sometidas posteriormente a choque hipotónico. Puede evidenciarse el incremento intracelular de los iones  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$  en ambos tratamientos con relación a los controles empleados, siendo el efecto del producto G1 superior al UC245 en los tres iones cuantificados. El efecto inductor sobre el influjo de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  fue mucho menor al compararse con el ion  $\text{Ca}^{2+}$  pero superior al control negativo. El  $\text{Na}^+$  incrementó su concentración en 1,4 y 1,8 veces mientras que la entrada del ion  $\text{K}^+$  aumentó entre 5 y 7 veces para el UC245 y G1 respectivamente (Gráfico 3A y 3B). Los valores aquí mostrados para el control negativo (25mmol/L) se corresponden con los valores reportados en la literatura (12mmol/L)<sup>23</sup>, si tenemos en cuenta que estos valores dependerán del tipo celular así como el estadio fisiológico de la célula en estudio.



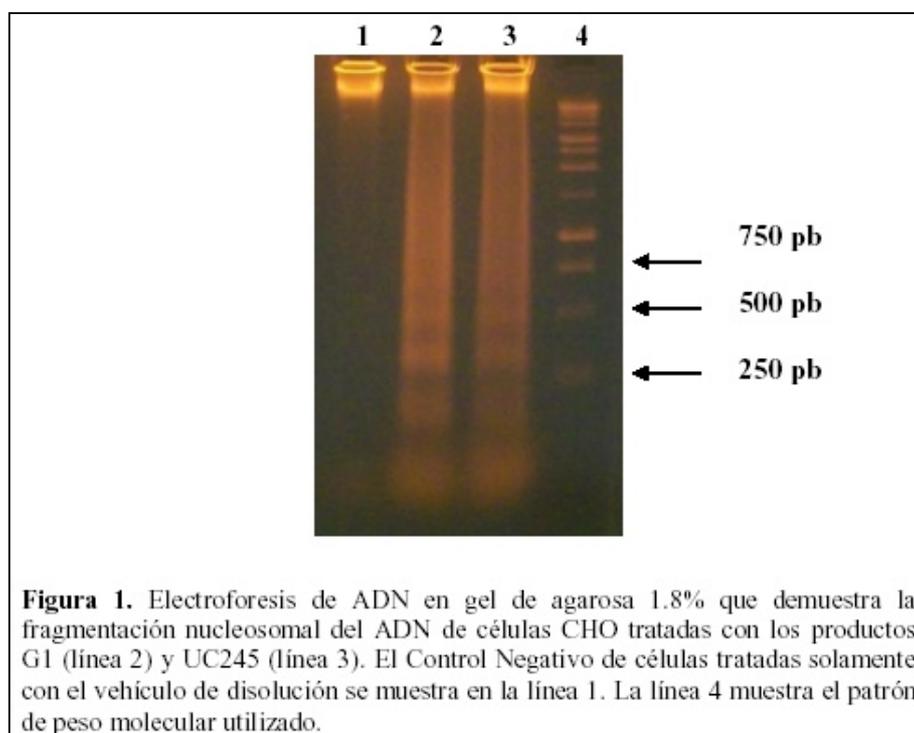
Las células presentan dos fuentes principales de  $\text{Ca}^{2+}$ : la extracelular y la existente en orgánulos intracelulares como las mitocondrias<sup>24</sup> o el retículo endoplasmático<sup>25-26</sup>, siendo este último el reservorio más importante de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular. Se plantea que la muerte celular programada o apoptosis está correlacionada con el influjo de este ión, el cual activa las caspasas dependientes de  $\text{Ca}^{2+}$  para entre otras funciones, activar nucleasas que degradan la molécula de ADN de la célula destinada a morir<sup>27</sup>. La determinación de niveles incrementados del ión  $\text{Ca}^{2+}$  en el citosol, puede sugerir uno de los mecanismos bioquímicos involucrados en la muerte celular programada en los cultivos de células CHO tratados con los productos en estudio, donde se evidenció un incremento de 57 y 100 veces para células tratadas con UC245 y G1 respectivamente. Una célula no tratada y en actividad fisiológica normal contiene concentraciones bajas de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular en el orden de 0,0001mmol/L que pueden ante alguna actividad inducida llegar a valores entre 0,005 y 0,001 mmol/L<sup>23, 28</sup>. El uso mantenido durante 24 horas de exposición de los dos productos en estudio, incrementó las concentraciones intracelulares de este ion a valores cuantificables de 0,057 y 0,1mmol/L, detectables mediante la técnica de cromatografía de gases utilizada para tales fines. Teniendo en cuenta los valores citosólicos del ion  $\text{Ca}^{2+}$  para ambos productos, fue de interés determinar su asociación con un proceso necrótico o apoptótico según lo reportado en la literatura, para lo cual se diseñaron experimentos cuyos resultados se muestran a continuación.

### Fragmentación del ADN

Otro de los cambios moleculares que acompaña a la célula en su muerte programada, es la ruptura que ocurre entre los nucleosomas del ADN nuclear, esta manifestación molecular visible en el laboratorio mediante técnicas de fragmentación de

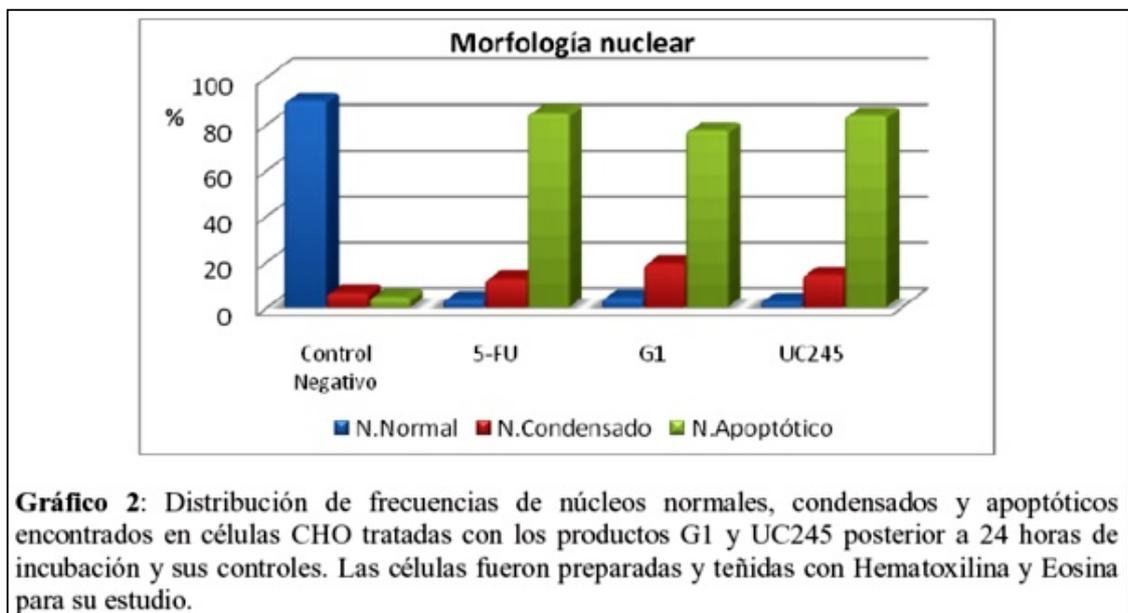
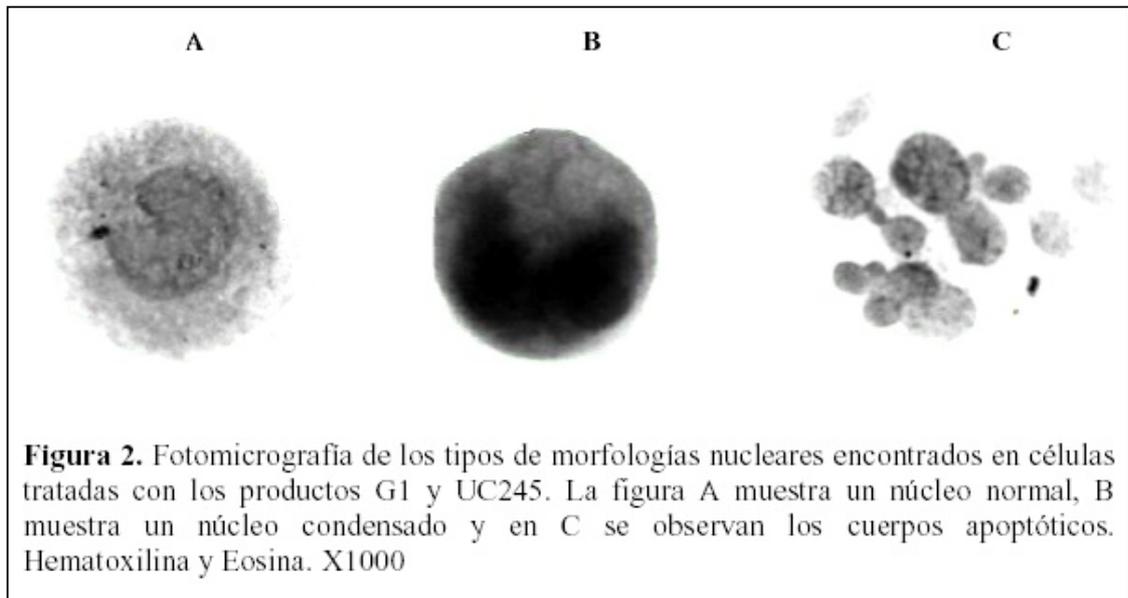
ADN en gel de agarosa 1,8%<sup>29-31</sup>, se debe a la acción de nucleasas dependientes de los iones  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$  <sup>32</sup>.

En la década de los 90, se planteaba que la sobrecarga de  $\text{Ca}^{2+}$  puede mediar la muerte celular del tipo necrótico<sup>33</sup>, aunque existen numerosas pruebas que involucran al  $\text{Ca}^{2+}$  en la apoptosis. Por ejemplo, el corte de la cromatina nuclear en fragmentos oligonucleosómicos, característico en el proceso apoptótico, es el resultado de la activación de una endonucleasa dependiente de  $\text{Ca}^{2+}$ <sup>34-35</sup>. Recientemente se descubrió que la endonucleasa apoptótica es la enzima clave que media la fragmentación regulada del ADN así como la condensación de la cromatina en respuestas a señales apoptóticas tales como los ligandos de muerte celular (FAS, TNF), radiaciones ionizantes, y agentes antitumorales. Una endonucleasa que es activada específicamente por caspasa-3 fue identificada en humanos y ratones por el grupo de Yoshida y col, 2006<sup>36</sup>. La línea celular seleccionada para estos experimentos fueron las células CHO. Estudios realizados con esta línea pero con una mutación en su genotipo (-/-) para el gen de la caspasa-3, evidenció que la fragmentación de ADN puede seguir vías dependientes o independientes de la caspasa-3, según sea el agente químico empleado en el ensayo<sup>37</sup>, otra línea celular como la MCF-7 deficiente de caspasa-3 mostró la fragmentación de su genoma nuclear ante la inducción con palmitato<sup>38</sup>. En los experimentos llevados a cabo en geles de agarosa 1.8% y que se muestran en la figura 1, se evidencia la presencia de fragmentos oligonucleosómicos en las tallas esperadas, obtenidos a partir de la purificación del ADN genómico de células CHO tratadas con ambos productos (líneas 2 y 3). Puede observarse la no presencia de estas bandas en la línea 1 donde se depositó igual cantidad de ADN de células no tratadas (control negativo). Este resultado confirma que la fragmentación de ADN es debida directamente a la acción de los productos en estudio sobre las moléculas encargadas de este fenómeno y no a la contaminación de los cultivos celulares con micoplasmas, como sugieren varios trabajos publicados por otros autores<sup>39-40</sup>.



Por no contar nuestro laboratorio con las herramientas moleculares específicas para identificar las diferentes vías de inducción de la apoptosis (intrínseca y extrínseca) y actualmente en uso por otros laboratorios internacionales, no se pudo precisar cuál de estas vías es activada por G1 y UC245 para inducir el fenómeno de fragmentación de ADN, tampoco pudo definirse si la fragmentación ocurre dependiente de caspasa-3 ó independiente de esta molécula. No obstante, la fragmentación de ADN aquí mostrada, es una evidencia de que ambos productos desencadenaron un fenómeno molecular característico de la apoptosis<sup>41-42</sup> y sugiere la ocurrencia de cambios morfológicos a nivel nuclear como respuesta a una apoptosis inducida. Para confirmar esta teoría se procedió al estudio de la morfología nuclear en busca de los cuerpos apoptóticos en células tratadas y sus respectivos controles.

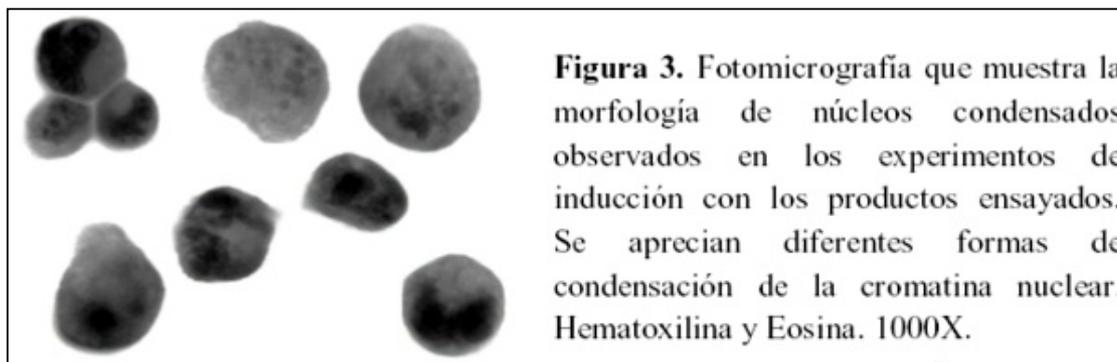
**Morfología nuclear** Las variaciones morfológicas deseadas para aquellos productos con actividad antitumoral, deben estar dirigidas a la aparición de cuerpos apoptóticos como los que se observan en la figura 2C y que constituyen indicadores de apoptosis en las células tratadas. La presencia de núcleos apoptóticos fueron observados en ambos tratamientos con índices superiores al control negativo empleado en el ensayo (gráfico 2). Este resultado confirma junto con los experimentos de fragmentación de ADN visto con anterioridad, el efecto de los productos G1 y UC245 en la activación de vías proapoptóticas.



Como control positivo del experimento para evaluar la inducción de apoptosis, se utilizó el conocido quimioterapéutico 5-fluororacilo (5-FU), como puede observarse el mismo logró inducir el 80% de cuerpos apoptóticos. Este compuesto es ampliamente utilizado en la quimioterapia contra una amplia gama de células malignas.

En ensayos realizados con células tratadas con combinaciones de 5-FU y cisplastine, se demuestra un incremento significativo en la inducción de apoptosis<sup>43-44</sup>. Otros estudios demuestran la inducción de proteínas proapoptóticas como la caspase-3, p53 y Bid en líneas celulares leucémicas (TJK, T3JK), y hepáticas HepG2 inducida por 5-FU<sup>45-46</sup>. También en el gráfico 2 pueden observarse las proporciones encontradas de los diferentes tipos de núcleos (normales y condensados) encontrados en los controles y los tratamientos realizados a las células CHO. Los núcleos normales predominaron en el control negativo, mientras que núcleos condensados y principalmente los cuerpos apoptóticos predominaron en las células tratadas.

Especial atención se les confirió a los núcleos condensados y que se muestran en la figura 2B, por ser el estado previo a la formación de los cuerpos apoptóticos y que se caracteriza por una disminución del tamaño, así como por un reordenamiento de la cromatina. Muy frecuentemente se plantea en la literatura que este reordenamiento es en forma de media luna como la observada en estos experimentos<sup>47</sup>, pero también fueron observadas otras formas de condensación nuclear que puede variar entre el 70 y el 10% del tamaño original del núcleo y que aparecen en la figura 3.

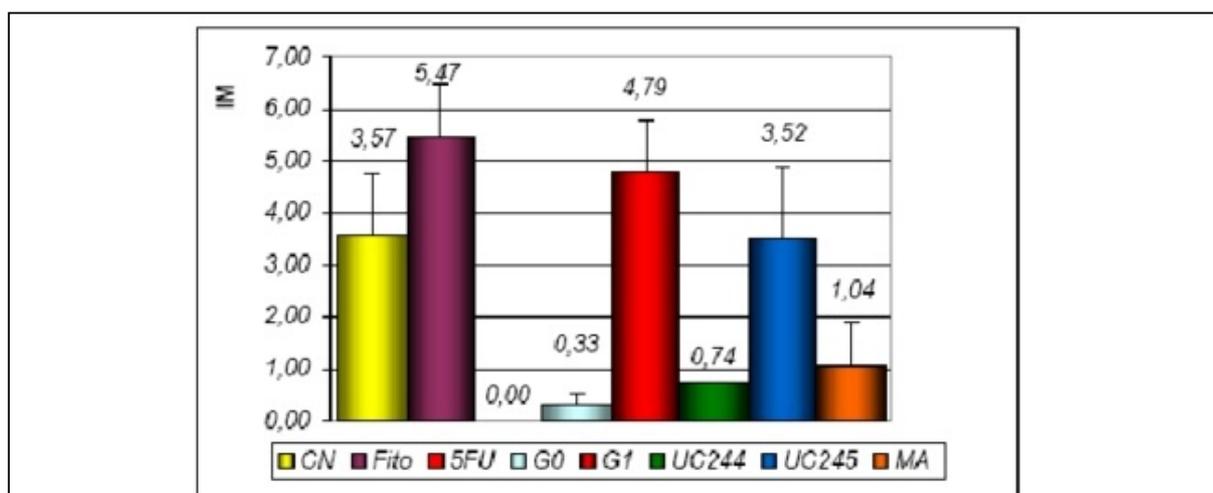


**Figura 3.** Fotomicrografía que muestra la morfología de núcleos condensados observados en los experimentos de inducción con los productos ensayados. Se aprecian diferentes formas de condensación de la cromatina nuclear. Hematoxilina y Eosina. 1000X.

### Índice Mitótico

Un importante marcador a tener en cuenta en la selección de productos con actividad antitumoral, son los valores de índice mitótico (IM) que logran estos en cultivos celulares *in vitro*. Varios autores utilizan esta variable como medidor de eficiencia del producto en estudio<sup>48-50</sup>.

El gráfico 3 muestra los valores medios del IM con las desviaciones estándar determinadas para los dos productos de interés y comparado con tres productos de la misma familia (G0, UC-244 y el MA). Puede observarse el efecto inductor de la fitohemoaglutinina (5.47) con relación a los valores normales de IM de la población de células CHO (3.57), este producto es utilizado en los estudios *in vitro* de citogenética para inducir el crecimiento de fibroblastos humanos.



**Gráfico 3.** Inhibición de la división celular mediante el cálculo de índice mitótico (IM) en células CHO tratadas con los productos sintéticos durante 48 horas. Se contaron mil células por tratamiento y se calculó el índice según la fórmula presentada en materiales y métodos.

Un efecto inhibitor de la mitosis se observó con el fármaco comercial 5-fluoruracilo utilizado a razón de 10 µg/ml. El empleo de estos controles permitió la correcta interpretación de los resultados del experimento. Los productos G1 y UC245 no fueron inhibidores de mitosis, mostrando el primero valores de IM comparables con el control positivo ( $p=0,001$ ) mientras que el UC245 presentó un IM típico de esta población celular al no mostrar diferencias significativas con el control negativo ( $p=0,823$ ).

Es importante tener en cuenta que estos ensayos se realizan sin la presencia del factor metabolizante contenido en la fracción S9 y obtenida de células hepáticas de rata, necesaria para llevar a cabo estos ensayos *in vitro* ya que la misma contiene las enzimas presentes en el hígado encargadas del metabolismo de las drogas, no obstante los resultados aquí mostrados, brindan información sobre el comportamiento de estos cinco productos y su modo de acción (directa o indirecta).

Los productos G1 y UC245, mostraron una correlación positiva entre la inducción de la apoptosis evaluada por el porcentaje de núcleos apoptóticos (77.1% y 83.6% respectivamente) y el índice mitótico (IM). La literatura consultada muestra que no siempre las drogas en estudio correlacionan negativamente la inducción de apoptosis con la inhibición de la proliferación celular, parámetro evaluado por el cálculo del IM.

Por otra parte, en estudios realizados en 90 pacientes con retinoblastoma, se evaluó la relación entre el índice mitótico (IM) y el índice apoptótico (IA), en este estudio los tumores mostraron una alta asociación entre ambas variables<sup>51</sup>. Ratat F344

alimentadas con una dieta carente de colina y ácido fólico durante 3 y 9 semanas evidenciaron un incremento significativo en los cuerpos apoptóticos acompañada con un sustancial incremento en el índice mitótico (IM)<sup>52</sup>.

En la actualidad, se planifican otros experimentos para evidenciar las vías moleculares implicadas en la muerte celular programada, inducida por los productos G1 y UC245.

## CONCLUSIONES

Se evidenció por primera vez variaciones morfofuncionales producidas en un modelo celular *in vitro* por dos productos sintetizados derivados del 2-furiletileno, mostrándose las marcas moleculares y morfológicas que confirmarían la inducción de una muerte celular programada o apoptosis.

## REFERENCIAS

1. Martínez I. Prevención del cáncer. Curación definitiva. Rev Cub Oncol. 1998; 14(3): 141-142.
2. Anuario Estadístico 2009. En: [http://websie.eclac.cl/anuario\\_estadistico/anuario\\_2010/docs/Anuario%20Estadistico\\_2010.pdf](http://websie.eclac.cl/anuario_estadistico/anuario_2010/docs/Anuario%20Estadistico_2010.pdf)
3. Michel HR, Gordon I, Kaye, Wojciech P. Histología texto y atlas color con Biología celular y molecular. Editorial Médica Panamericana. 4ta ed. Argentina 2005.
4. Díaz T, Fernández M, Arango MC. Factores etiopatogénicos y moleculares en la génesis del cáncer. Rev Cubana Oncol. 1998; 14: 42-50.
5. Schmitt C, Lowe SW. Apoptosis and therapy. J Pathol 1999; 187:127-137.
6. Sánchez V. Mecanismos reguladores de la muerte celular no necrótica. Rev Cubana Invest Biomed. 2001; 20:266-274.
7. Colell A. Vida y muerte celular. Cell 2006; 129(55):983-997.
8. McGraw-Hill. Patología estructural y funcional. Patología celular: Lesión y muerte celulares. 3ed. R Cotran, Kumar V, Collins T. 2000.
10. Abbas AK, Lichtmann AH, Pober JS. Inmunología celular y molecular. Ed. Mac-Graw-Hill- Interamericana de España. 3ed. Madrid 2002
11. Degterev A, Huang Z, Boyce M, Li Y, Jagtap P, Mizushima N, et al. Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. Nat Chem Biol. 2005; 1:234.
12. Sastry P, Rao KS. Apoptosis and the nervous system. J Neurochem. 2000; 74:1-20.
13. Ríos M, Hernández M. Los genes supresores de tumores y el cáncer. Rev Cubana Oncol 2001; 17:65-71.
14. González JI, Creus A and Marcos R. Genotoxic evaluation of the furylethylene derivative 1-(5-bromofur-2-yl)-2-nitroethene in cultured human lymphocytes. Mutat Res. 2002; 519:179-185.
15. González J, Creus A, Marcos R, Molla R, Zapatero J. The mutagenic potential of the furylethylene derivative 2-furyl-1-nitroethene in the mouse bone marrow micronucleus test. Toxicol Sci. 2003; 72:359-362.
16. Estrada E. Structure-mutagenicity relationships in 2-furylethylene derivatives. A molecular orbital study of the role of nitro groups. Mutat Res 1998; 420:67-75.
17. Hernández O, Martínez Y, Vazquez N, Fernández S, Perez G. 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. Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;3:44-52.
18. Hernández O, Martínez Y, Pimentel H, Llanes LL, Perez G, Quesada L, Vazquez N, Fernández S. Effect of bromine atom number on the cytotoxicity of two substances 2-furylethylene derivatives in normal and tumoral cell lines. Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2012;1:26-36
19. Yoo C, Han KT, Cho KS, Ha J, Park HJ, Nam JH, Kil UH, Lee KT. Cancer Lett. 2005;225:41-52.
20. Rodiles HC y col. Citohistopatología. Procedimientos básicos. La Habana Editorial Ciencias Médicas. 2008.

21. Verma RS, Babu A. Chromosomes. Principles and Techniques. 2nd Ed. New York. 1995; p 9-29
22. Gerasimenko JV, Tepikin AV, Petersen OH, Gerasimenko OV. Calcium uptake via endocytosis with rapid release from acidifying endosomes. *Curr Biol*. 1998; 8:1335-1338.
23. Lodish H, Berk A, Zipursky L, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. *Molecular Cell Biology*. W.H.Freeman; 4th Edition. 2005 New York.
24. Szalai G, Krishnamurthy R, Hajnoczky G. Apoptosis driven by IP(3)-linked mitochondrial calcium signals. *EMBO J*. 1999;18:6349-6361.
25. Bassik MC, Scorrano L, Oakes SA, Pozzan T, Korsmeyer SJ. Phosphorylation of BCL-2 regulates ER Ca<sup>2+</sup> homeostasis and apoptosis. *EMBO J*. 2004; 23:1207-1216.
26. Mirnikjoo B, Balasubramanian K, Schroit AJ. Mobilization of lysosomal calcium regulates the externalization of phosphatidylserine during apoptosis. *J Biol Chem*. 2009;. 284:6918-6923.
27. Klatt EC. Robins y Cotran. *Atlas de Anatomía Patológica*. Ed. Elsevier España S.A. 2007.
28. Díaz O. El ion calcio: su regulación y función en la célula  $\beta$  pancreática. *Rev Cubana Endocrinol*. 2003; 14:67-72.
29. Quadrilatero J, Bombardier E, Norris SM, Talanian JL, Palmer MS, Logan HM, et al. Prolonged moderate-intensity aerobic exercise does not alter apoptotic signaling and DNA fragmentation in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010; 298(3):E534-47.
30. Aruscavage PJ, Hellwig S, Bass BL. Small DNA pieces in *C. elegans* are intermediates of DNA fragmentation during apoptosis. *PLoS One*. 2010; 5(6):e11217.
31. Zunino SJ, Storms DH. Carnosol delays chemotherapy-induced DNA fragmentation and morphological changes associated with apoptosis in leukemic cells. *Nutr Cancer*. 2009; 61:94-102.
32. Sundaresan N, Pillai CK, Suresh CH. Role of Mg<sup>2+</sup> and Ca<sup>2+</sup> in DNA bending: evidence from an ONIOM-based QM-MM study of a DNA fragment. *J Phys Chem A J*. 2006;110:8826-8831.
33. Ankarcrona M. Glutamate induced cell death: apoptosis or necrosis?. *Prog Brain Res*. 1998; 116:265-72.
34. Iga M, Manaboon M, Matsui H, Sakurai S. Ca<sup>2+</sup>-PKC-caspase 3-like protease pathway mediates DNA and nuclear fragmentation in ecdysteroid-induced programmed cell death. *Mol Cell Endocrinol*. 2010; 321:146-151.
35. Yip KW, Ito E, Mao X, Au PY, Hedley DW, Mocanu JD, et al. Potential use of alexidine dihydrochloride as an apoptosis-promoting anticancer agent. *Mol Cancer Ther*. 2006; 5:2234-2240.
36. Yoshida AY, Pommier Y, Ueda T. Endonuclease activation and chromosomal DNA fragmentation during apoptosis in leukemia cells. *Int J Hematol*. 2006; 84:31-37.
37. Kitazumi I, Maseki Y, Nomura Y, Shimanuki A, Sugita Y, Tsukahara M. Okadaic acid induces DNA fragmentation via caspase-3-dependent and caspase-3-independent pathways in Chinese hamster ovary (CHO)-K1 cells. *FEBS J*. 2010; 277:404-412.
38. Semenov DV, Aronov PA, Kuligina EV, Potapenko MO, Richter VA. Oligonucleosome DNA fragmentation of caspase 3 deficient MCF-7 cells in palmitate-induced apoptosis. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2004; 23:831-836.
39. Paddenberg R, Wulf S, Weber A, Heimann P, Beck L, Mannherz H. Internucleosoma DNA fragmentation in cultured cells under conditions reported to induce apoptosis may be caused by mycoplasma endonuclease. *Eur J Cell Biol*. 1996; 69:105-119.
40. Paddenberg R, Weber A, Wulf S, Mannherz H. Mycoplasma nucleases able to induce internucleosomal DNA degradation in cultured cells possess may characteristics of eukaryotic apoptotic nucleases. *Cell Death Differ*. 1998; 5:517-528.
41. Abid-Essefi S, Baudrimont I, Hassen W, Ouanes Z, Mobio TA, Anane R, Creppy EE, Bacha H. DNA fragmentation, apoptosis and cell cycle arrest induced by zearalenone in cultured DOK, Vero and Caco-2 cells: prevention by Vitamin E. *Toxicology*. 2003; 192:237-248.
42. Sakkas D, Alvarez JG. Sperm DNA fragmentation: mechanisms of origin, impact on reproductive outcome, and analysis. *Fertil Steril*. 2010; 93:1027-1036.
43. Azuma M, Harada K, Supriatno, Tamatani T, Motegi K, Ashida Y, Sato M. Potentiation of induction of apoptosis by

- sequential treatment with cisplatin followed by 5-fluorouracil in human oral cancer cells. *Int J Oncol.* 2004; 24:1449-1455.
44. Haag C, Stadel D, Zhou S, Bachem MG, Möller P, Debatin KM, Fulda S. Identification of c-FLIP(L) and c-FLIP(S) as critical regulators of death receptor-induced apoptosis in pancreatic cancer cells. *Gut.* 2011; 60:225-237.
45. Ma SH, Chen GG, Ye C, Leung BC, Ho RL, Lai PB. Susceptibility of Hep3B cells in different phases of cell cycle to tBid. *Biochim Biophys Acta.* 2011; 1813:179-185.
46. Zhao L, Chen Z, Wang J, Yang L, Zhao Q, Wang J, et al. Synergistic effect of 5-fluorouracil and the flavanoid oroxylin A on HepG2 human hepatocellular carcinoma and on H22 transplanted mice. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010; 65:481-489.
47. Yamada T, Takatsu Y, Kasumi M, Ichimura K, van Doorn WG. Nuclear fragmentation and DNA degradation during programmed cell death in petals of morning glory (*Ipomoea nil*). *Planta* 2006; 224:1279-1290.
48. Wiebe JP, et al. Opposing actions of the progesterone metabolites, 5alpha-dihydroprogesterone (5alphaP) and 3alpha-dihydroprogesterone (3alphaHP) on mitosis, apoptosis, and expression of Bcl-2, Bax and p21 in human breast cell lines. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010; 118:125-132.
49. Soldati R, Wargon V, Cerliani JP, Giulianelli S, Vanzulli SI, Gorostiaga MA, Bolado J, do Campo P, Molinolo A, Vollmer G, Lanari C. Inhibition of mammary tumor growth by estrogens: is there a specific role for estrogen receptors alpha and beta?. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;123:709-724.
50. Smilek P. [Molecular predictors in head and neck tumours]. *Klin Onkol*, 2010; 23(4):218-223.
51. Sitorus RS, Gumay S, van der Valk P. The apoptotic paradox in retinoblastoma. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1171:77-86.
52. James SJ, Miller BJ, Basnakian AG, Pogribny IP, Pogribna M, Muskhelishvili L. Apoptosis and proliferation under conditions of deoxynucleotide pool imbalance in liver of folate/methyl deficient rats. *Carcinogenesis.* 1997; 18(2):287-293.

#### AGRADECIMIENTOS:

Esta investigación ha sido económicamente sustentada por el Sistema Nacional de Salud Cubano.

#### CORRESPONDENCIA:

Oscar C. Hernández MD  
Avenida de la Sierra, 23. Bajo A.  
Logroño, La Rioja. España

Permanent Affiliation Address: Centro de Inmunología y Productos Biológicos (CENIPBI),  
Universidad Médica. Camagüey.  
CP 70100. Apdo 150. Cuba  
Email: [oscar.hernandez1964@yahoo.es](mailto:oscar.hernandez1964@yahoo.es)

---

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

El trabajo de estos investigadores cubanos evalúa potenciales cambios moleculares y celulares indicadores de apoptosis, producidos por dos fármacos derivados del 2-furiletileno (G1 y UC-245), sintetizados en esa isla y dirigidos hacia el logro de una más eficaz terapia antitumoral.

Los autores, en base a una metodología válida y fiable para el objetivo trazado, concluyen que, de acuerdo con las modificaciones moleculares y morfológicas registradas, las variaciones morfo-funcionales provocadas por ambos derivados del 2-furiletileno en el modelo celular in vitro empleado confirmarían la inducción de muerte celular programada.-

---

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

**Se evaluaron cambios morfo-funcionales que originan dos derivados del 2-furiletieno sobre una línea celular, ambos sintetizados en el Centro de Bioactivos Químicos (CBQ) de Santa Clara, Cuba.**

**A través del desarrollo del trabajo se logró comprobar variaciones a nivel de la ultraestructura molecular y la morfología producidas en un modelo celular in vitro, que provocarían la muerte celular programada.**

**La posibilidad de que estos fármacos generen en las células modificaciones indicadoras de la presencia de apoptosis aporta positivamente al desarrollo de investigaciones dirigidas a conseguir una terapia antitumoral más efectiva.**

---

**Recibido, 2 de julio de 2012**

**Publicado, 25 de agosto de 2012**



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:



## INFECCIÓN POR VIRUS DE LA GRIPE A H1N1NV EN EL COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE BURGOS DESDE DICIEMBRE DE 2010 A MARZO DE 2011.

Gregoria Megías Lobón, María Ángeles Mantecón Vallejo,  
Eva Ojeda Fernández, María Pilar Ortega Lafont,  
Cristina Labayru Echeverría, Aurora Blasco Mollá,  
Almudena Tinajas Puertas.

Laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario de Burgos  
Complejo Asistencial Universitario de Burgos (CAUB)  
Burgos. España

[gmegias @ saludcastillayleon.es](mailto:gmegias@saludcastillayleon.es)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2012;2:38-45.

---

**Comentario del revisor Prof. José María Eirós Bouza MD. PhD.** Catedrático de Microbiología de la Universidad de Valladolid. Jefe de Sección del Hospital Río Hortega. Valladolid. España.

**Comentario del revisor Prof. Alberto Enrique D'Ottavio MD. PhD.** Catedrático e investigador de la Facultad de Ciencias Médicas y del Consejo de Investigaciones de la Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Argentina

---

### RESUMEN:

**Introducción:** El seguimiento y caracterización de infección por el virus pandémico (H1N1nv) 2009 es una parte esencial de la monitorización de la evolución, epidemiología y gravedad de una pandemia. El objetivo de este artículo es describir y analizar las características clínicas y factores de riesgo de los pacientes hospitalizados en nuestro hospital la temporada 2010-2011.

**Método:** Detección del virus de la Gripe A H1N1nv en 266 muestras respiratorias (242 pacientes con sospecha de infección) y análisis descriptivo y comparativo de los datos recogidos de cada paciente: edad, sexo, servicio, motivo de ingreso, factores de riesgo y tratamiento con antivirales.

**Resultados:** El motivo de ingreso más habitual (52,47%) fue la presencia de un cuadro clínico respiratorio. Un 69,4% de los pacientes presentaron factores de riesgo, siendo la enfermedad respiratoria crónica (ERC) el más frecuente (20,2%). Un 14,2% eran pacientes pediátricos. En un 26,4% de pacientes se confirmó la infección por el virus de la Gripe A H1N1nv. La media de edad entre los pacientes con infección fue de 36 años frente a 44,85 años en los no infectados. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p=0,011$ ). El 75% de los pacientes infectados presentaron factores de riesgo. De éstos el 68,7% tuvieron un único factor siendo la ERC el predominante. Un 6% de los pacientes con infección estaban vacunados.

**Conclusión:** El porcentaje de positividad fue similar al observado en la temporada anterior. Hubo una mayor afectación entre población joven-adulta. La ERC es el factor de riesgo más frecuente. La cobertura vacunal fue escasa.

**PALABRAS CLAVE:** Gripe. Influenza virus AH1N1nv. Infección

---

## SUMMARY: INFLUENZA A H1N1V INFECTION IN A BURGOS HOSPITAL FROM DECEMBER 2010 TO MARCH 2011

**Introduction:** Monitoring and characterization of infection with pandemic (H1N1v) 2009 is an essential part of monitoring the evolution, epidemiology and severity of a pandemic. The aim of this paper is to describe and analyze the clinical characteristics and risk factors of patients admitted to our hospital the 2010-2011 season.

**Methods:** Detection of influenza A H1N1v virus in 266 respiratory specimens (242 patients with suspected infection) and descriptive and comparative analysis of data collected from each patient: age, sex, service, reason for admission, risk factors and treatment with antivirals.

**Results:** The most common reason for admission (52.47%) was the presence of clinical respiratory signs. 69.4% of patients had risk factors, with chronic respiratory disease (CRD), the most frequent (20.2%). 14.2% were pediatric patients. The infection of Influenza A H1N1v was confirmed in 26.4% of patients. The mean age among the infected patients was 36 years versus 44.85 years in non-infected. This difference was statistically significant ( $p = 0.011$ ). 75% of infected patients had risk factors. Of these, 68.7% had CRD only factor being predominant. 6% of patients with infection were vaccinated.

**Conclusion:** The positivity rate was similar to that observed in the previous season. There was a greater involvement among young-adult population. The CRD is the most common risk factor. Vaccine coverage was low.

**KEYWORDS:** Flu. Influenza. Virus A H1N1v. Infection.

## INTRODUCCIÓN

La Gripe es una enfermedad respiratoria de gran importancia, que generalmente evoluciona de forma benigna, y en brotes epidémicos siendo el diagnóstico habitualmente de tipo clínico. Se estima que entre el 5 y el 20% de la población tiene gripe cada año y esta cifra aumenta cuando se produce una pandemia<sup>1</sup>. Afecta principalmente a niños y adultos jóvenes, pero sus peores consecuencias ocurren en personas mayores y con enfermedades crónicas como enfermedades cardíacas y pulmonares, diabetes mellitus, hemoglobinopatías, disfunción renal e inmunodepresión. En personas mayores puede causar complicaciones y mortalidad<sup>2-3</sup>. La neumonía es la complicación más grave de la gripe y puede presentarse como neumonía gripal "primaria", neumonía bacteriana secundaria o neumonía mixta, vírica y bacteriana<sup>4</sup>.

En Abril de 2009 se detectó por primera vez la afectación en humanos por una variante del virus de la gripe A (H1N1) 2009 de origen porcino<sup>5-7</sup> y en poco tiempo provocó una pandemia mundial. El 25 de Abril de 2009 la Organización Mundial de la Salud (OMS) calificó el brote por el nuevo virus de la gripe A (H1N1) notificado previamente en los Estados Unidos<sup>8</sup> y México<sup>9</sup> como Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII) bajo el Reglamento Sanitario Internacional (2005)<sup>10-11</sup>. El 11 de Junio de 2009, la OMS anunció el inicio de la primera pandemia de gripe del siglo XXI.

En España el Subcomité de Vigilancia (SV) del Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Gripe, coordinado por el Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES) del Ministerio de Sanidad y Política Social (MSPS), tras recibir la alerta del brote el 24 de Abril, adoptó la definición de caso del Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una pandemia de Gripe<sup>12</sup> e implementó una vigilancia individualizada específica de casos de gripe pandémica en la comunidad<sup>14</sup> apoyada sobre la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

El seguimiento y caracterización de los casos graves y fallecidos de infección por el virus pandémico (H1N1) 2009 es una parte esencial de la monitorización de la evolución, epidemiología y gravedad de una pandemia.

El objetivo de este artículo es describir y analizar las características clínicas, factores de riesgos y casos de muertes de los pacientes ingresados en nuestro hospital durante la temporada 2010-2011.

## MATERIAL Y MÉTODO

En este trabajo se incluyeron todos los pacientes que ingresaron en el hospital con sospecha de Gripe A H1N1v, entre los meses de Diciembre de 2010 y marzo de 2011.

Durante este periodo se recogieron 266 muestras respiratorias pertenecientes a 242 pacientes. En todas las muestras se realizó la detección del virus Influenza A H1N1v mediante la técnica de PCR a tiempo real (RT-PCR en Light-Cycler 2.0, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

Cada petición venía junto a una ficha de paciente en la que se registraron: datos demográficos, (edad y sexo del paciente), servicio y motivo de ingreso, factores de riesgo (Diabetes Mellitus (DM), inmunodeficiencia (ID), obesidad mórbida (OM), embarazo (EB), tabaquismo (T), enfermedad cardiovascular (EVC), enfermedad respiratoria crónica (ERC), prematuridad (P), recién nacido/lactante (RN/LC), estancia en UVI, tratamiento con antivirales y vacunación. Estos datos se incluyeron en una tabla de Excel para su posterior análisis estadístico.

Estas fichas fueron implantadas por la Junta de Castilla y León en 2009 al inicio de la pandemia de Gripe, con el objeto de realizar una mayor vigilancia y control de los casos, así como para conocer mejor los factores con una mayor influencia en la evolución de la enfermedad. La cumplimentación de estos datos epidemiológicos era un requisito en el caso de sospecha de caso de Gripe A H1N1nv.

Se realizó un estudio descriptivo global y por diagnóstico (positivo/negativo) de las variables de la muestra aportando la media y la desviación típica para las variables cuantitativas y frecuencias y porcentajes para las cualitativas. Las posibles diferencias estadísticas se evaluaron mediante la prueba U de Mann Witney y el estadístico V de Cramer. El nivel de significación a utilizar fue de 0.05 y los intervalos de confianza se calcularon al 95%. Los datos fueron analizados con el paquete estadístico IBM® SPSS® Statistics 19.

## RESULTADOS

El primer caso de Gripe A H1N1nv, en nuestro hospital, se diagnosticó el 17 de Diciembre de 2010 y el último el 17 de Marzo de 2011. En la figura 1 se muestra la curva epidémica de los casos confirmados.

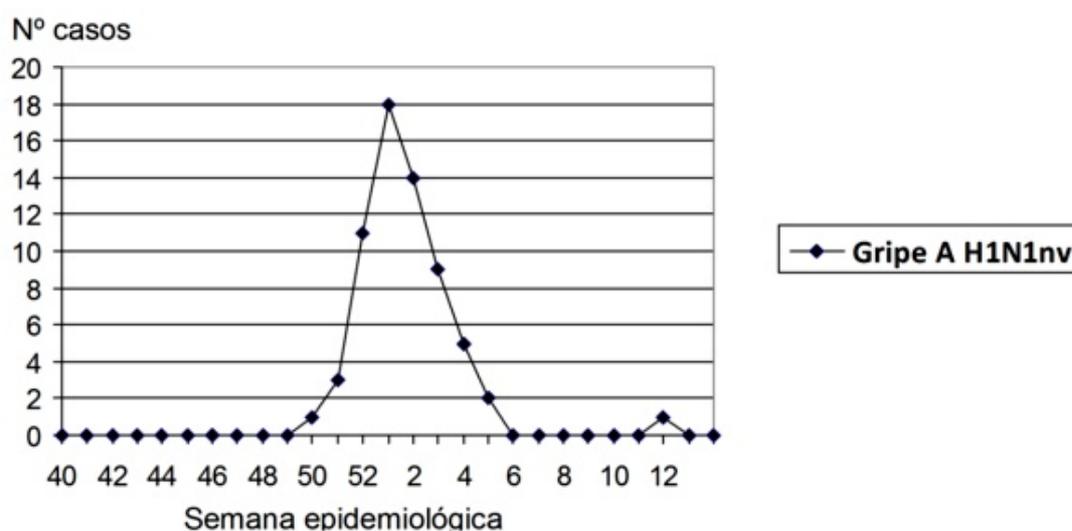


Figura 1. Evolución de los casos confirmados de Gripe A H1N1nv por semana epidemiológica

Se observa la aparición de los primeros casos en la semana epidemiológica 50 (12 -18 de Diciembre 2010) incrementándose a lo largo de las mismas, con un pico máximo en la semana epidemiológica 1 (2-8 de Enero 2011), a partir de la cual se observa un marcado descenso. El nivel de intensidad de la actividad gripal fue moderado y se asoció a la circulación del virus pandémico A H1N1nv. Nuestro hospital atendió durante el período de tiempo estudiado una población de 314.422 habitantes. La tasa de incidencia registrada fue del 20,3 por 100.000 habitantes.

Durante el curso del proceso se estudiaron 266 muestras respiratorias pertenecientes a los 242 pacientes (64,4% aspirados nasofaríngeos y 35,5% exudados faríngeos y nasales). De los 242 pacientes 97 eran mujeres (40%) y 145 hombres (60%). La media de edad fue 42,5 años (rango 0-89 años, desviación típica: 28,67).

Los pacientes fueron atendidos en los distintos servicios del hospital. La distribución de los mismos fue la siguiente: 42% en Neumología, 26,4% en Pediatría incluyendo aquí los niños ingresados en UCI pediátrica, 11,5% en Medicina Interna, 11% en UCI, 3,7% en Hematología, 1,7% Urgencias. En menor porcentaje hubo ingresos en Cirugía General, Ginecología, Cardiología, Oncología, Nefrología y Neurología.

El motivo de ingreso más frecuente en los 242 pacientes con sospecha de gripe (52,47%) fue la presencia de un cuadro clínico respiratorio, incluyendo pacientes con insuficiencia respiratoria, neumonía, bronquitis o crisis asmáticas. El 19,8% presentaron un cuadro gripal y en el 17,7% no se especificaba el motivo.

Un 26% de los pacientes ingresados con sospecha de Gripe A H1N1nv no presentaban ningún factor de riesgo y/o enfermedad de base frente a un 69,4 % que si los presentaban, siendo el más frecuente la enfermedad respiratoria crónica (ERC) (20,2%), seguida tabaquismo (14,8%), Diabetes Mellitus (7,4%), Inmunodeficiencias (13,22%), enfermedad cardiovascular (9,9%), pacientes pediátricos (14,2%). Este grupo incluye 3 pacientes prematuros, 5 recién nacidos y 16 lactantes, embarazo (3,7%), obesidad mórbida (6,2%). Un 18% de pacientes presentaban otras patologías. En un 4,5% de los pacientes se desconocía la presencia o no de factores de riesgos.

Factores de riesgo	% Pacientes positivos (64)	% Pacientes Negativos (178)	Total (242)
ERC	20,3 (13)	20,3 (36)	20,2% (49)
Tabaco	20,3 (13)	13 (23)	14,8 (36)
Inmunodeficiencia	7,8 (5)	15,1 (27)	13,22 (32)
ECV	6,2 (4)	11,2 (20)	9,9 (24)
Obesidad Mórbida	7,8 (5)	5,6 (10)	6,2 (15)
Diabetes	11 (7)	6,1 (11)	7,4 (18)
Embarazo	(7)	(2)	3,7 (9)
Otros	12,5 (8)	20,7 (37)	18,6 (45)

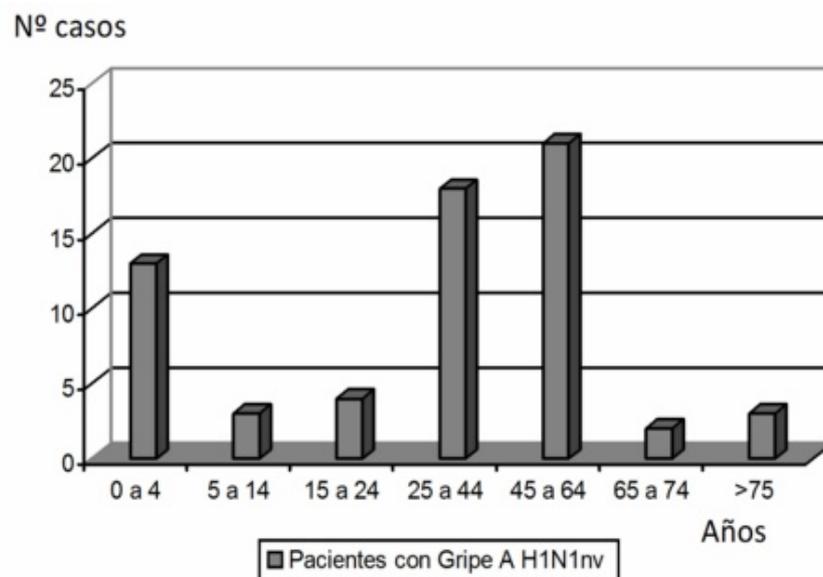
Tabla 1. Distribución de factores de riesgo entre los pacientes estudiados

No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa al comparar los factores de riesgo de los pacientes con/sin infección Gripe A H1N1nv (V de Cramer = 0,624)

Teniendo en cuenta solamente a los pacientes con infección confirmada por el virus de la gripe A H1N1n en un 26,4% de los pacientes se detectó el virus frente a un 73,5% en los que el resultado fue negativo. El 53,1% de los positivos eran hombres y 46,8% mujeres.

La media de edad entre los pacientes positivos fue de 36 años (rango 0-81, desviación típica: 23,66) mientras que para aquellos que no tuvieron infección fue de 44,85 (rango 0-81, desviación típica: 29,994). La diferencia media de la edad se evaluó mediante la prueba U de Mann Whitney, observándose una diferencia estadísticamente significativa con un p-valor de 0,011 (alpha=0,05) entre la edad de los pacientes positivos, con infección por el virus de la gripe A H1N1 y los que no tuvieron infección.

La distribución de los pacientes con infección, según el intervalo de edad se refleja en la figura 2 así como la comparación entre pacientes con infección y los que no la padecieron (Figura 3)



Años edad	0-4	5-14	15-24	25-44	45-64	65-74	>75
%	20,3%	4,6%	6,2%	28%	32,8%	3%	4,6%

Figura 2. Distribución por edad de los pacientes con infección por virus de la Gripe A H1N1nv

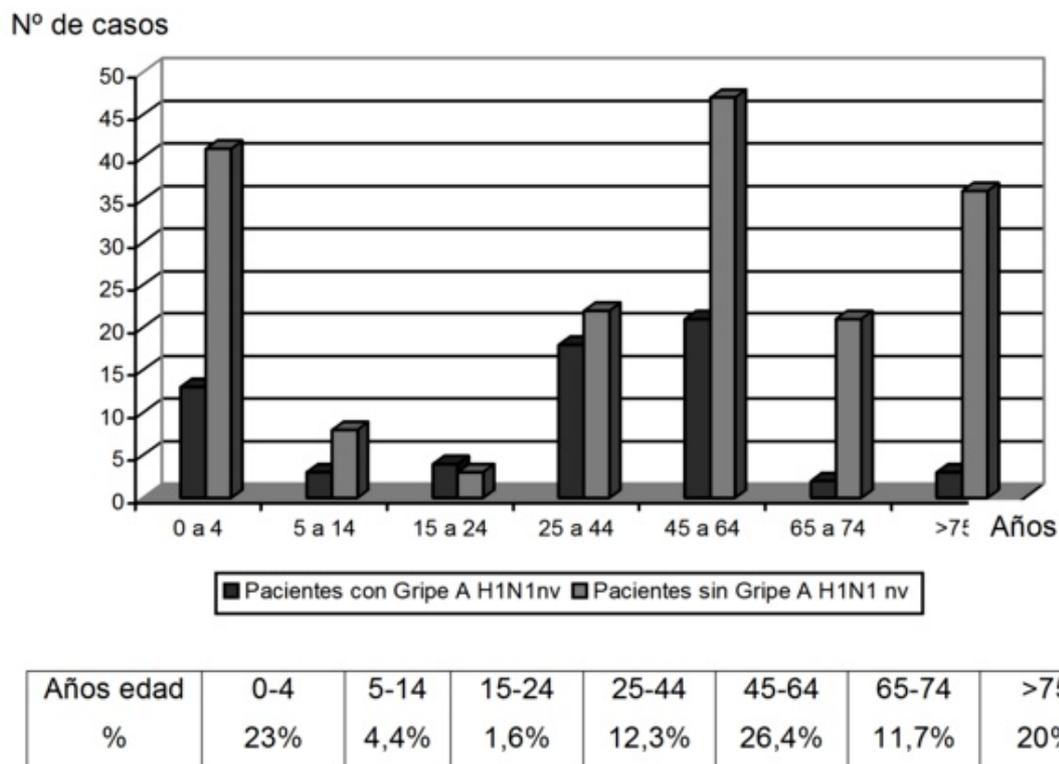


Figura 3. Distribución por edad de los pacientes con infección respecto a los que no la padecieron

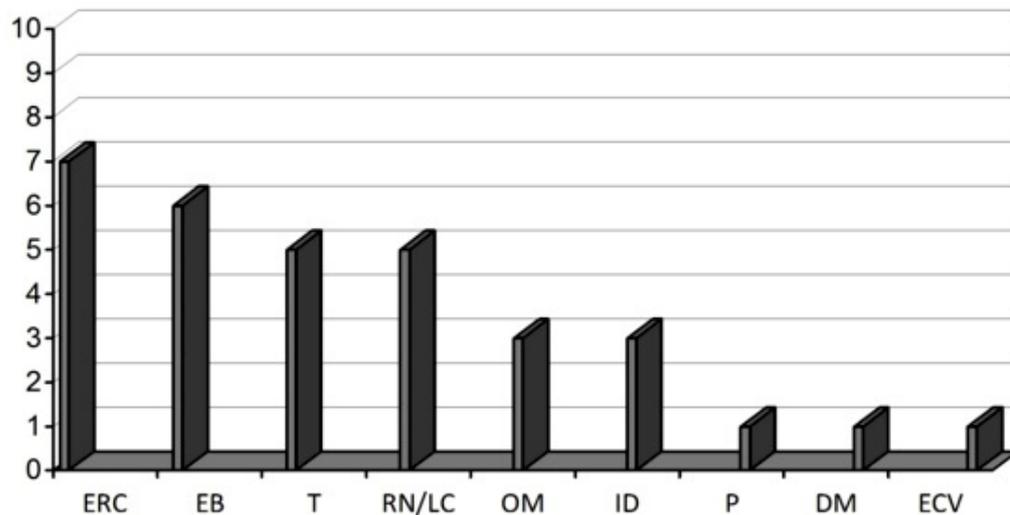
El motivo de ingreso más frecuente (43,7%), en los pacientes en los que se confirmó la infección por Gripe A H1N1nv, fue la presencia de un cuadro clínico respiratorio, incluyendo pacientes con insuficiencia respiratoria, neumonía, bronquitis o crisis asmáticas

El segundo motivo de ingreso más frecuente fue la presentación de un cuadro gripal y síndrome febril (32,8%). En un 18,75% de pacientes no se especificaba el motivo de ingreso. Tres pacientes (4,6%) además del cuadro gripal presentaban enfermedad respiratoria y un paciente fracaso renal.

De los 64 pacientes positivos para la Gripe A H1N1nv 48 (75%) presentaban algún factor de riesgo y/o enfermedad de base, mientras que 14 (21,8 %) no presentaban ninguno. Del 75% de los pacientes con factor de riesgo un 68,7% presentaron una única enfermedad de base y/o factor de riesgo siendo el más frecuente la enfermedad respiratoria crónica (21,2%) frente al 31,2% que presentaron más de uno. Las asociaciones más frecuentes fueron la Diabetes Mellitus con la enfermedad cardiovascular y el tabaquismo con la enfermedad respiratoria crónica.

En 2 pacientes (3,1%) no se especificó en la ficha de recogida de datos la presencia de factores de riesgo. La relación de los mismos queda reflejada en la figura 4.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los factores de riesgo por intervalo de edad. (V e Cramer  $p=0,132$ ), y tampoco entre el número de factores de riesgo y la edad (coeficiente de correlación de Pearson  $p=0,283$ ).



ERC	EB	T	RN/LC	OM	ID	P	DM	ECV
21,2%	18 %	15 %	15 %	9%	9%	3%	3%	3%

Figura 4. Factores de Riesgo y/o enfermedad de base única en pacientes con Gripe A H1N1nv

En cuanto al tratamiento antiviral un 25% de los pacientes con Gripe A H1N1nv fueron tratados con oseltamivir las primeras 48h del inicio de los síntomas. El 64% de los pacientes no recibieron tratamiento y en un 11% no se especificaba.

De todos los pacientes que presentaron Gripe A H1N1nv 4 (6%) habían recibido la vacuna de Gripe A pandémica en la temporada 2010-2011, 51 (77%) no se vacunaron y en 9 pacientes (14%) se desconoce el dato. De los 4 pacientes vacunados 3 de ellos (75%) también habían recibido la vacuna la temporada anterior.

## DISCUSIÓN

En la temporada 2010-2011 se ha continuado con la vigilancia de casos graves hospitalizados confirmados de gripe que se inició en España durante la pandemia por virus A H1N1 para seguir estudiando y controlando los casos positivos e instaurar medidas de aislamiento en el hospital y controlar mejor los casos graves.

La temporada de Gripe en nuestro hospital se inició el 17 de Diciembre de 2010, cuando se detectó el primer caso, hasta el 17 de Marzo de 2011, fecha en la que se diagnosticó el último paciente con la infección. La máxima tasa de detección de virus gripales (28%) se alcanzó en la semana epidemiológica 1 (del 2 al 8 de Enero de 2011) al igual que sucedió de forma global en España<sup>14</sup>, pero adelantándose al pico de incidencia en Castilla y León que fue en la semana 3 (16-22 de Enero de 2011).

De los 242 pacientes estudiados un 26,4% fue positivo para Gripe A H1N1nv, este porcentaje de positividad es similar al observado en nuestro hospital en la temporada 2009/2010 que fue del 25,2%, porcentaje ligeramente inferior a lo descrito por otros autores<sup>15</sup>.

El principal rango etario en el que estaban incluidos los pacientes positivos fue de 25 a 44 (28%) y de 45 a 64 (32,8%) con una media de edad de 36 años. Se observó una diferencia estadísticamente significativa respecto a los pacientes que no presentaron la infección. Estos datos vienen a corroborar la mayor afectación que tiene el virus H1N1nv entre la población joven-adulta a diferencia de lo que ocurre con la Gripe estacional que afecta más a personas mayores de 64 años<sup>16</sup>.

En nuestro trabajo se estudiaron 58 niños (0-14 años), que supusieron el 25% de los casos ingresados por Gripe A H1N1nv, dato muy similar a lo sucedido en los Hospitales de Castilla y León durante la temporada 2009-2010<sup>17</sup>. El 18,7% requirieron ingreso en la UCI pediátrica por un agravamiento del cuadro respiratorio que presentaban.

Respecto al grupo de riesgo de embarazadas, de las 97 mujeres estudiadas un 27,8% (27) se encontraban en edad fértil (15-49 años) de las cuales un 33,3% (9) estaban embarazadas. De las mujeres adultas en edad fértil un 53,3 % presentaron la infección de las cuales el 43,75% (7) estaban embarazadas. La mayoría de los casos ingresaron únicamente por un cuadro clínico compatible con Gripe (4), en los otros 3 casos el cuadro se acompañó de vómitos, bolsa rota y necesidad de inducción del parto respectivamente. En nuestro hospital una embarazada con gripe fue considerada una situación de riesgo para la salud y motivo de ingreso, como sucedió en otras áreas sanitarias nacionales.<sup>15</sup>

En cuanto a los factores de riesgo, el más frecuente fue la enfermedad respiratoria crónica al igual que lo observado en otros estudios de la temporada de Gripe 2009-2010<sup>18</sup>.

De los 64 pacientes con gripe sólo encontramos un caso de coinfección bacteriana por *Haemophilus influenzae* al contrario de lo descrito en la literatura, donde se han observado coinfecciones por *S. aureus*, *S. pyogenes* y principalmente por *S. pneumoniae*<sup>19</sup>.

La cobertura vacunal de los pacientes incluidos en nuestro estudio fue escasa, al igual que describen algunos autores respecto a lo sucedido en la campaña 2009-2010<sup>20</sup>.

## REFERENCIAS

1. Glezen WP. Serious morbidity and mortality associated with influenza epidemics. *Epidemiol Rev* 1982; 4: 25-44
2. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004; 292 (11): 1333-1340
3. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet* 2003; 362 (9397): 1733-1745
4. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis* 2005; 5 (11): 718-725
5. New influenza A/H1N1 virus: global epidemiological situation, June 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84: 249-257
6. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swing-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 360: 2605-2615
7. Echeverría S, Mejía JM, Mar AJ, Grajales C, Robles E, González P et al. Infection and death from influenza A H1N1 virus in México: a retrospective analysis. *Lancet* 2009; 374: 2072-2079
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Swine Influenza A (H1N1) infections California and Texas, April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58(16): 435-457. Disponible en <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5816a7.htm>
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of swing-origin influenza A (H1N1) virus infection- México, March-April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009; 58:467-470. Disponible en <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58d0430a2.htm>
10. World Health Organization. International Health Regulations (2005). 2nd ed. 2008. Disponible en: <http://www.who.int/ihr/9789241596664/en/index.html> (citado el 22 julio 2010)
11. World Health Organization. Swine influenza. Statement to the press by WHO Director-General DR Margaret Chan. 25 April 2009. Disponible en [http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1\\_20090425/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_20090425/en/index.html) (citado el 22 julio 2010)
12. Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Gripe. Mayo 2005. Disponible en <http://www.msps.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/pandemia/home.htm> (citado el 22 julio 2010)
13. Santa Olalla P, Cortes M, Martínez EV, Nogareda F, Limia A, Pachón del Amo I, Sierra MJ. Vigilancia individualizada de los casos iniciales de infección por gripe pandémica (H1N1) 2009 en España. *Rev Esp Salud Pública* 2010; 84: 529-546
14. Delgado C, Jiménez S, Ledesma J, León I, De Mateo S, Larrauri A y el Sistema de Vigilancia de Gripe en España. Vigilancia de Gripe en España. Resumen de la temporada 2010-2011, semanas 40/2010 - 6/2011 (del 3 de Octubre de 2010 al 12 de Febrero de 2011). *Boletín Epidemiológico Semanal*, 19 (3) (2011)
15. González R, Balasso V, Uriona S, Rodrigo JA, Vaqué J, Campins M et al. Caracterización de los pacientes y carga asistencial durante la pandemia de gripe A (H1N1) 2009 en el Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29: 593-600
16. Castilla J, Morán J, Fernández M, Martínez V, Zamora MJ, Mazón A, Red de Médicos Centinela y Red de Vigilancia Epidemiológica y Microbiológica de las gripe de Navarra. Caracterización de la pandemia de gripe A H1N1 2009 en Navarra. *An Sist Sanit Navar* 2010, 33 (3)
17. Eiros JM, Pérez A, Castrodeza JJ. Gripe 2009-2010 en Pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2010; 72:448-449
18. López E, Fernández S, Pérez A, Eiros JM, Castrodeza JJ del Grupo de Vigilancia de Castilla y León. Gripe (H1N1) 2009 en Castilla y León: Estudio de casos hospitalizados y concordancia con los protocolos de actuación desarrollados.

Rev Esp Salud Pública 2010; 84:671-678

19. Tasher D, Stein M, Simoes, Eric AF, Shohat, T, Bromberg M and Domekh, E. Invasive Bacterial Infections in Relation to Influenza Outbreaks, 2006-2010, *Cli Inf Dis* 2011;53 (12):1199-1207

20. Pérez A, Eiros JM, Castrodeza JJ y Grupo de trabajo de Gripe A H1N1Inv. Evaluación de la vacunación frente al virus de la gripe A H1N1 en Castillas y León. *Med Clin (Barc)*.2010;135 (12):543-545

#### AGRADECIMIENTOS:

A D<sup>a</sup> Diana Armesto Formoso, responsable de Estadística de la Unidad de Investigación del Complejo Asistencial Universitario de Burgos (CAUB), por la ayuda prestada para la realización del análisis estadístico de los datos.

Al Servicio de Medicina Preventiva del CAUB, así como a D. José Luis Yañez Ortega, Jefe de sección de Epidemiología del Servicio Territorial de Sanidad y Bienestar Social. Junta de Castilla y León. Consejería de Sanidad.

#### CORRESPONDENCIA:

Gregoria Megías Lobón  
Hospital Universitario de Burgos  
Avda. Islas Baleares 3  
09006 Burgos. España  
Email: [gmegias@saludcastillayleon.es](mailto:gmegias@saludcastillayleon.es)

---

Comentario del revisor Prof. José María Eirós Bouza MD. PhD. Catedrático de Microbiología de la Universidad de Valladolid. Jefe de Sección del Hospital Río Hortega. Valladolid. España.

Las contribuciones autóctonas en Gripe son siempre bienvenidas por el dinamismo que esta enfermedad infecciosa imprime en el ámbito interdisciplinar. La serie de Mejías Lobón et al aporta en nuestro criterio tres valores.

En primer término traduce la incorporación al ámbito asistencial de técnicas de diagnóstico virológico que redundan en un claro beneficio del paciente. En segunda instancia presenta los hallazgos clínicos y epidemiológicos de pacientes valorados en un centro asistencial de tercer nivel.

Finalmente alertan sobre un hecho de especial relevancia en Salud Pública: la escasa prevalencia de vacunación previa en los sujetos incluidos en el estudio.

Por nuestra propia actividad en el ámbito de la especialidad de las autoras acogemos con especial gratitud su esfuerzo en este apasionante campo y somos conscientes del esfuerzo que supone presentar un trabajo pionero como la presente contribución.

---

Comentario del revisor Prof. Alberto Enrique D'Ottavio MD. PhD. Catedrático e investigador de la Facultad de Ciencias Médicas y del Consejo de Investigaciones de la Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Argentina

Los autores de este trabajo, mediante la descripción y análisis de las características clínicas de los pacientes hospitalizados en el Hospital Universitario de Burgos durante la temporada 2010-2011 e igualmente de sus factores de riesgo, arriban a conclusiones de interés a tomar en cuenta dada su proyección futura: (1) el escaso porcentaje de pacientes vacunados; (2) un porcentaje de positividad similar al habido respecto de lo registrado la temporada precedente; (3) una mayoría de jóvenes y adultos afectados, y (4) la enfermedad respiratoria crónica como factor de riesgo más frecuente.

---

Recibido, 2 de julio de 2012  
Publicado, 25 de agosto de 2012



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:



## **NEUROCISTICERCOSIS PARENQUIMATOSA EN FORMA DE QUISTES DEGENERATIVOS. CASO CLÍNICO.**

**Marcos D. Iraola Ferrera<sup>a</sup>, Frank C. Álvarez Li<sup>b</sup>,  
Marcos A. Iraola Luques<sup>c</sup>, Yaimet Casas Carbonell<sup>c</sup>**

**<sup>a</sup>Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. Cuba**

**<sup>b</sup>Unidad de Cuidados Intensivos. Clínica Meditex. Luanda, Angola.**

**<sup>c</sup>Hospital Universitario "Celestino Hernández Robau". Instituto Superior de Ciencias Médicas "Serafín Ruiz de Zarate". Santa Clara. Villa Clara. Cuba.**

[marcos.iraola @ gal.sld.cu](mailto:marcos.iraola@gal.sld.cu)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2012;2:46-53

---

### **RESUMEN:**

La neurocisticercosis, la parasitosis más frecuente del sistema nervioso central, consiste en la localización de la forma larvaria de la *Taenia solium* en el neuroeje propiamente tal o en los compartimientos ventrículo-meníngeo del sistema nervioso central. En la actualidad representa un serio problema de salud pública. Varios síndromes anatomoclínicos de la neurocisticercosis han sido descritos.

Se presenta un caso con neurocisticercosis parenquimatosa moderada en forma de quistes degenerativos donde la cefalea fue el síntoma predominante lo que motivo varias evaluaciones sin obtenerse un diagnóstico definitivo. Pasado un año se realizó TC de cráneo simple y contrastada donde aparecieron lesiones sugestivas de neurocisticercosis parenquimatosa, se impuso tratamiento con praziquantel y prednisona sin obtener mejoría clínica y tomográfica lo que motivó su ingreso, iniciándose entonces tratamiento con albendazol y dexametasona obteniéndose en esta ocasión mejoría, tanto clínica como tomográfica. Durante el seguimiento ambulatorio después del alta la paciente se mantuvo asintomática.

**PALABRAS CLAVES:** Helminthiasis del sistema nerviosos central, Neurocisticercosis, diagnóstico, tratamiento.

---

### **SUMMARY:**

Neurocysticercosis is the most frequent parasitism in the central nervous system. It consists on the localization of the larval form of the *Taenia solium* in the neuraxis or in the meningeal- ventricular compartment of the central nervous system. At present it represents a serious health problem. Several anatomoclinical syndromes of neurocysticercosis have been described.

A case of mild parenchymal neurocysticercosis in degenerating cyst form where cephalalgia was the predominant symptom resulted into several evaluations without any definite diagnosis. After a year, a simple and contrastive skull CT scan was performed on the patient. Suggested lesions of parenchymal neurocysticercosis appeared. A treatment with praziquantel and prednisone was given to the patient without any clinical and tomographic improvement on the patient. This brought about the admission of the patient into the hospital. A treatment with dexamethasone and albendazole began. As a result of this treatment, the patient began to improve her clinical and tomographic condition. During the patient's follow up, she continued asymptomatic.

**KEYWORDS:** Central nervous system helminthiasis, Neurocysticercosis, diagnosis, drug therapy (MeSH)

---

## INTRODUCCIÓN

La neurocisticercosis es una infección provocada por larvas de *Taenia solium* (TS) que se produce cuando el hombre se convierte accidentalmente en el huésped intermediario de dicho estado. Cuando los cisticercos invaden el sistema nervioso condicionan una enfermedad pleomórfica denominada neurocisticercosis (NCC). La cisticercosis es la enfermedad parasitaria más frecuente del sistema nervioso central (SNC), y en la actualidad representa en serio problema de salud pública, no solo en países en desarrollo de América Latina, África y Asia, sino también en los Estados Unidos de América y en algunas naciones europeas que han experimentado recientemente un movimiento migracional masivo de personas provenientes de áreas endémicas, debido a su alta frecuencia, al elevado costo de su diagnóstico (atención médica, estudios tomográficos, estudios serológicos), al elevado costo de su tratamiento médico (recordemos que la población blanco de esta enfermedad es aquella que tiene menores recursos económicos) y al daño que determina en el cerebro (ya sea en su etapa viable o calcificada) de esta manera representa un desafío a los políticos de salud pública del país pero cuando estas políticas son avasalladas o inexistentes entonces representan un desafío a los médicos en su diagnóstico, tratamiento y el manejo de las complicaciones neurológicas<sup>1-2</sup>.

El hombre es el único huésped definitivo de la TS, mientras que tanto el cerdo como el hombre pueden ser huéspedes intermediarios. Este estado esta compuesto por un escólex y un cuerpo con cientos de proglótides. La tenia habita en el intestino del hombre, donde se adhiere a su pared mediante el escólex. Cada día algunos proglótides cargados con miles de huevecillos se separan de su extremo distal y son expulsados con las heces. En lugares con inadecuada eliminación de excretas los cerdos ingieren huevos de TS junto con las heces. Una vez ingeridos, los huevecillos se transforman en oncosferas, que atraviesan el intestino, entran a la circulación y se alojan en los tejidos del cerdo, donde se transforman en larvas (cisticercos). Cuando el hombre ingiere carne de cerdo mal cocinada y contaminada con cisticercos las larvas se evaginan, el escólex se adhiere a la pared intestinal y el parásito comienza a formar proglótides. El hombre desarrolla la cisticercosis cuando se convierte en huésped intermediario de la TS al ingerir sus huevecillos. El mecanismo por el cual los huevecillos entran al torrente sanguíneo y son distribuidos a los tejidos del hombre es similar al descrito en los cerdos. La principal forma de contagio humano es la contaminación oral-fecal a partir de individuos portadores de TS, los que pueden autoinfectarse o infestar a otras personas, sobre todos a sus contactos domésticos<sup>1-3</sup>.

Cuando los cisticercos entran en el sistema nervioso se encuentran en estado vesicular en el que son viables y desencadenan mínimos cambios inflamatorios en el tejido cerebral adyacente. Los cisticercos pueden permanecer durante décadas en este estado o entrar, como resultado de un ataque inmunológico del huésped, en un proceso degenerativo que termina con su destrucción. Los estadios por los que atraviesan los cisticercos hasta su destrucción comprenden, estadio coloidal, estadio granular y estadio calcificado. Cada uno de estos estadios se caracteriza por cambios en el tejido cerebral vecino y por alteraciones específicas de neuroimagen (Tabla 1)<sup>1-3</sup>.

**Tabla 1. Correlación entre aspectos patológicos y de neuroimagen en la neurocisticercosis dependiendo de la localización de los parásitos y de su estadio evolutivo.**

Localización Estadio evolutivo	Apariencia del parásito	Cambios patológicos en el sistema nervioso	Hallazgos de neuroimagen
<b>Parénquima cerebral</b>			
Quistes vesiculares	Líquido vesicular translúcido, escólex íntegro	Escasa inflamación perilesional	Lesiones quísticas, sin edema, sin captación anormal de contraste
Quistes coloidales	Pared vesicular gruesa, líquido turbio, escólex degenerado	Intensa inflamación alrededor de la lesiones	Lesiones hipercaptantes, edema perilesional
Granulomas-calcificaciones	Nódulos mineralizados, sin escólex	Gliosis perilesional	Lesiones hiperdensas, gliosis perilesional
<b>Espacio subaracnoideo</b>			
Quistes gigantes en cisternas de LCR	Quistes racimosos, sin escólex	Aracnoiditis focal, vasculitis, infartos cerebrales	Lesiones multilobuladas, infartos cerebrales
Aracnoiditis difusa	Membranas parasitarias hialinizadas	Hidrocefalia, aracnoiditis fibrosa, atrapamiento de arterias y nervios craneales	Hidrocefalia, reforzamiento anormal de leptomeninges
<b>Sistema ventricular</b>			
Quistes ventriculares	Líquido vesicular translúcido, escólex íntegro	Obstrucción de agujeros de Monro o acueducto de Silvio	Hidrocefalia, reforzamiento anormal de leptomeninges
Ependimitis	Engrosamiento del epéndimo, membranas parasitarias	Inflamación del epéndimo	Reforzamiento ependimario, hidrocefalia
LCR: líquido cefalorraquídeo Tomado de: Del Brutto OH. Neurocisticercosis: actualización en diagnóstico y tratamiento. Neurología 2005; 20(8): 412-418.			

Las características de la NCC en Angola son pocos conocidas, al menos nosotros no encontramos ningún artículo publicado en

revistas indexadas. Presentamos un caso de NCC parenquimatosa donde el síntoma de presentación y el más relevante fue la cefalea lo que motivó la demora de un año para realizarse el diagnóstico.

#### CASO CLÍNICO.

Paciente mujer de 23 años de edad, de nacionalidad angoleña, que desde hacia un año antes comenzó a padecer de cefalea de localización variable, a la cual se le atribuyeron diferentes diagnósticos por varias especialidades a las que acudió, llevando diversos tratamientos (antimigrañosos, antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y sedantes, entre otros) sin obtener alivio. Ante la persistencia de la cefalea se realizó tomografía computarizada (TC) de cráneo, simple y contrastada, constatándose lesiones sugestivas de NCC parenquimatosa (Figura 1), se impone tratamiento con prazicuantel (50 mg/Kg/día por 15 días) y prednisona (1 mg/Kg/día).



Figura 1. TC de cráneo, simple y contrastada.

Lesiones redondeadas hipodensas en región temporal, parietal izquierda, frontal posterior y occipital derecha sin evidencia de desviación de las estructuras de la línea media. Después de inyección de contraste intravenoso se evidencia captación periférica.

Evolutivamente, a los 30 días de concluido el tratamiento, persistía la cefalea, apareció sensación de atontamiento y lentitud del pensamiento, así como empeoramiento de las imágenes tomográficas (Figura 2). Lo que motivó su hospitalización. No se encontraron anomalías en el examen físico ni en los exámenes de laboratorio realizados.



Figura 2. TC de cráneo, simple y contrastada.

Lesiones redondeadas hipodensas que captan contraste en forma de anillo en región occipital derecha. Hay otras dos lesiones en región parietal izquierda con edema perilesional sin evidencia de desviaciones de la estructuras de la línea media.

Se inicio tratamiento con anticonvulsivante (difenhidantoina) y esteroides (dexametasona, 12 mg/día con pauta descendente) y cisticida (albendazol, 15 mg/Kg/día por una semana) observándose mejoría progresiva de los síntomas hasta su desaparición en el momento del alta. En la evaluación realizada, posteriormente al alta, la paciente se encontraba libre de síntomas y con mejoría de las imágenes tomográficas (Figura 3).

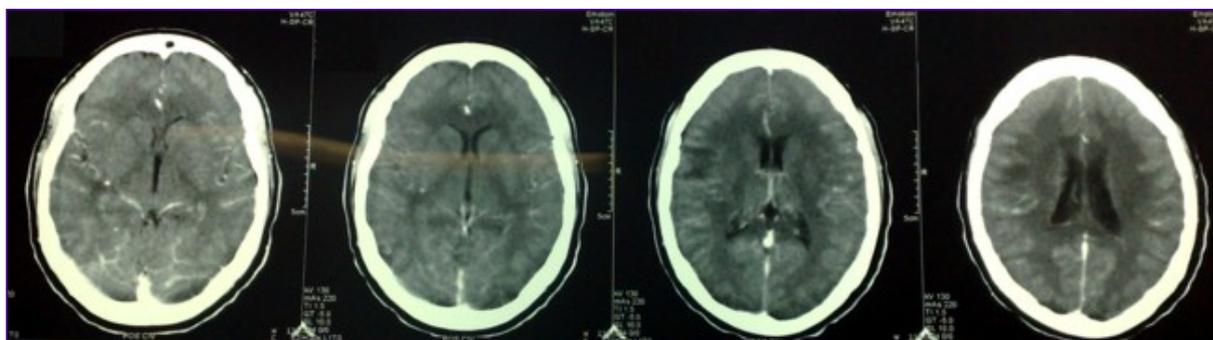


Figura 3. TC de cráneo, simple y contrastada.

Comparativamente con las imágenes anteriores atribuibles a NCC se identifican signos de mejoría.

## DISCUSIÓN

La NCC es una enfermedad pleomórfica debido a diferencias individuales en el número y localización de las lesiones, así como en la gravedad de la respuesta inmunitaria del huésped frente al parásito. Muchos casos pueden ser asintomáticos, un estudio en

una población rural de México encontró una prevalencia de NCC del 9.1%, los cuales fueron asintomáticos y solo mostraban lesiones calcificadas<sup>4</sup>. En las series de pacientes sintomáticos la epilepsia es la manifestación más frecuente de la NCC, observándose en más del 70% de los casos. En regiones endémicas la presencia de epilepsia de inicio tardío es altamente sugestiva de NCC<sup>5-6</sup>.

En nuestra paciente la manifestación clínica de presentación y predominante fue la cefalea, la que motivó el retardo de un año para llegar al diagnóstico. En algunos estudios ocupa el segundo lugar entre las manifestaciones clínicas más frecuentes, variando entre el 4.6% y el 61.5%,<sup>7</sup> en otros, con un menor número de pacientes incluidos, ocupa la primera posición<sup>8</sup>.

Cuando la cefalea se presenta acompañando a otras manifestaciones clínicas, por ejemplo, epilepsia o signos de focalización neurológica, permite acelerar el proceso del diagnóstico; sin embargo, cuando se presenta sola este proceso puede ser lento, si a esto se añade el contexto donde se produce, población con escasos recursos económicos y, por tanto, difícil acceso a los estudios diagnósticos se puede afirmar que se convierte en un reto para los médicos, en ocasiones insuperable. Aunque la mayoría de los pacientes tienen un examen neurológico normal se han descrito una variedad de signos focales que resultan de las diferentes localizaciones, incluyendo déficit motor, ataxia cerebelosa, disfunción del tronco y movimientos involuntarios anormales<sup>9</sup>.

Para el diagnóstico correcto de NCC es necesaria una interpretación adecuada de los hallazgos clínicos, de neuroimagen y serológicos y, sobre todo, epidemiológicos (Tabla 2).

**Tabla 2. Criterios diagnósticos y grados de certeza diagnóstica de neurocisticercosis.**

<b>CRITERIOS DIAGNÓSTICOS</b>	
<i>Criterios absolutos</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Demostración histológica del parásito en material de biopsia de lesión cerebral o espinal.</li> <li>• Presencia de lesiones quísticas con escólex en TC o RM</li> <li>• Visualización directa del parásito por oftalmoscopia</li> </ul>	
<i>Criterios mayores</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesiones altamente sugestivas de NCC en estudios de neuroimagen<sup>a</sup></li> <li>• Inmunoblot positivo para la detección de anticuerpos anticisticercos en sangre</li> <li>• Resolución de las lesiones quísticas con albendazol o prazicuantel</li> <li>• Resolución espontánea de lesiones anulares hipercaptantes únicas<sup>b</sup></li> </ul>	
<i>Criterios menores</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesiones compatibles con NCC en estudios de neuroimagen<sup>c</sup></li> <li>• Manifestaciones clínicas sugestivas de NCC<sup>d</sup></li> <li>• ELISA positivo para detección de anticuerpos o antígenos de cisticercos en LCR</li> <li>• Presencia de cisticercosis fuera del sistema nervioso<sup>e</sup></li> </ul>	
<i>Criterios epidemiológicos</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Existencia de un contacto doméstico infectado con <i>Taenia solium</i></li> <li>• Individuos que residan o provengan de áreas endémicas</li> <li>• Historia de viajes frecuentes hacia áreas endémicas</li> </ul>	
<b>GRADOS DE CERTEZA DIAGNÓSTICA<sup>f</sup></b>	
<i>Diagnóstico definitivo</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presencia de un criterio absoluto</li> <li>• Presencia de dos criterios mayores más uno menor y uno epidemiológico</li> </ul>	
<i>Diagnóstico probable</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presencia de un criterio mayor más dos menores</li> <li>• Presencia de un criterio mayor más uno menor y uno epidemiológico</li> <li>• Presencia de tres criterios menores más uno epidemiológico</li> </ul>	
<p><sup>a</sup> Presencia en TC o RM de lesiones quísticas sin escólex, lesiones hipercaptantes o calcificaciones. <sup>b</sup> Presencia en TC o RM de lesiones anulares únicas de menos de 20 mm de diámetro en pacientes con crisis, examen neurológico normal y sin evidencia de otra enfermedad activa. <sup>c</sup> Presencia en TC o RM de hidrocefalia o captación anormal del contraste en leptomeninges basales o mielogramas mostrando defectos de llenado en la columna de material de contraste. <sup>d</sup> Crisis convulsivas, signos de focalización, hipertensión endocraneal o deterioro cognitivo. <sup>e</sup> Demostración histológica de cisticercos subcutáneos o musculares, evidencia en rayos X de calcificaciones en tejidos blandos o visualización directa de cisticercos en cámara anterior del ojo. <sup>f</sup> La presencia de dos tipos de lesiones altamente sugestivas de NCC en estudios de neuroimagen debe ser considerada como dos criterios mayores distintos. Los resultados positivos en dos pruebas inmunológicas distintas deben ser considerados como un solo criterio (mayor o menor, dependiendo del caso). NCC: neurocisticercosis; TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética. Tomado de: Del Brutto OH. Neurocisticercosis: actualización en diagnóstico y tratamiento. Neurología 2005; 20(8): 412-418.</p>	

Los hallazgos de neuroimagen en la NCC parenquimatosa dependen de la viabilidad de los cisticercos. De estos hallazgos los más característicos son las calcificaciones y las lesiones quísticas en los que es posible identificar el escólex en su interior. Con excepción de las lesiones quísticas, otros hallazgos que pueden observarse no son específicos y pueden ser vistos en otro tipo de

infección del sistema nervioso<sup>1,10-11</sup>.

El diagnóstico de nuestra paciente fue clasificado, según los grados de certeza, como definitivo por los argumentos que aparecen en la Tabla 3.

**Tabla 3. Criterios diagnósticos presentes en la paciente.**

Diagnóstico	Criterios
Definitivo	2 mayores (más de dos lesiones altamente sugestivas de NCC en TC) <sup>1</sup> + 1 menor (manifestaciones clínicas sugestivas de neurocisticercosis) + criterio epidemiológico (área endémica)
<sup>1</sup> La presencia de dos tipos de lesiones altamente sugestivas de NCC en estudios de neuroimagen deben ser consideradas como dos criterios mayores distintos	

El ELISA y el Inmunoblot son pruebas destinadas a la detección de anticuerpos anticisticercos en sangre y líquido cefalorraquídeo<sup>1</sup>, estos deben ser utilizados como complemento de los estudios de neuroimagen, pero nunca deben, en forma aislada, confirmar o excluir el diagnóstico de NCC. Los pacientes con cisticercos musculares o teniasis presentan resultados positivos, sin que eso signifique que tengan una NCC. Por otra parte, pacientes con NCC calcificada o con lesiones cerebrales únicas pueden cursar con pruebas inmunológicas negativas<sup>12</sup>. En nuestro caso no tuvimos acceso para la realización de estas pruebas.

El tratamiento de la NCC no es estándar debido a la variedad de presentación de esta enfermedad. Aquí solo comentaremos el tratamiento de la NCC parequimatosa, aunque en la Tabla 4 aparece el tratamiento de todas la variedades<sup>1</sup>.

**Tabla 4. Guías para el uso de antiparasitarios en la neurocisticercosis.**

Tipo	Gravedad	Recomendaciones	Evidencia
<i>Neurocisticercosis parenquimatosa</i>			
Quistes viables	Leve (de 1 a 5 quistes)	(a) Antiparasitarios más esteroides	II-3
		(b) Antiparasitarios; esteroides sólo si parecen efectos secundarios relacionados con el tratamiento	II-3
		(c) No antiparasitarios; seguimiento con técnicas de neuroimagen	II-3
	Moderada (más de 5 quistes)	Consenso: antiparasitarios más esteroides	II-3
	Grave (más de 100 quistes)	(a) Antiparasitarios más esteroides a altas dosis	III
Lesiones con realce (quistes degenerando)	Leve o moderada	(b) Tratamiento esteroideo crónico y seguimiento con técnicas de neuroimagen; no antiparasitarios	III
		(a) No antiparasitarios; seguimiento con técnicas de neuroimagen	I
		(b) Antiparasitarios más esteroides	II-3
	Grave	(c) Antiparasitarios, esteroides sólo si aparecen efectos secundarios	II-3
		Consenso: no antiparasitarios; altas dosis de esteroides y diuréticos osmóticos	III
Quistes calcificados	Cualquier número	Consenso: no antiparasitarios	
<i>Neurocisticercosis extraparenquimatosa</i>			
Cisticercosis ventricular		Consenso: extirpación neuroendoscópica. Si no está disponible:	III
		(a) Derivación ventricular seguido de antiparasitarios más esteroides	III
		(b) Cirugía abierta	III
Quistes subaracnoideos, quistes gigantes o en crecimiento y meningitis crónica		Consenso: antiparasitarios con esteroides, derivación ventricular si hay hidrocefalia	II-3
Hidrocefalia con quistes no visibles en neuroimagen		Consenso: derivación ventricular; no antiparasitarios	III
Cisticercosis espinal, intra o extramedular <sup>a</sup>		Consenso: cirugía; algún buen resultado anecdótico con albendazol y esteroides	III
Cisticercosis oftalmológica <sup>b</sup>		Consenso: extirpación quirúrgica	II 3
(a), (b) y (c) son niveles de recomendación; I: evidencia obtenida en al menos un ensayo controlado prospectivo y randomizado; II-1: evidencia obtenida desde ensayos controlados bien diseñados pero sin randomizar; II-2: evidencia obtenida desde cohortes bien diseñadas o estudios de casos controles, preferentemente por más de un centro o grupo de investigación; II-3: evidencia obtenida desde múltiples series con o sin intervención, incluyendo malos resultados de experimentos no controlados; III: opiniones de autoridades basadas en la experiencia clínica; estudios descriptivos y casos publicados; publicaciones de comités de expertos.			
<sup>a</sup> Dada la rareza de estas presentaciones, el tratamiento fue discutido en base a lo publicado; <sup>b</sup> El uso de albendazol con metilprednisolona para el tratamiento de la cisticercosis retiniana de forma preoperatorio ha sido publicado pero aun no discutido.			
Tomado de: Álvarez E, Torres R, Gutiérrez A, Cabello J, Espinos D. Neurocisticercosis: recomendaciones de tratamiento a propósito de tres casos. An Med Interna (Madrid) 2004; 21 (8): 382-386.			

Los pacientes con NCC parenquimatosa y calcificaciones no deben recibir tratamiento cisticida. Cuando estos se presentan con crisis convulsivas es necesario el uso de fármacos antiepilépticos. Los pacientes con quistes viables deben recibir tratamiento cisticida. Si bien algunos autores han sugerido que el prazicuantel o el albendazol no modifican la historia natural de la enfermedad, la mayoría de estudios aleatorizados que han comparado la efectividad del tratamiento cisticida frente a placebo o sin tratamiento han demostrado la utilidad de estos fármacos, tanto en pacientes con lesiones anulares hipercaptantes como en aquellos con lesiones quísticas, siendo el efecto mucho más evidente en estos últimos.

El prazicuantel condiciona la desaparición del 60 a 70% de los cisticercos parenquimatosos tras 15 días de tratamiento a dosis de 50 mg/Kg/día. Se ha sugerido que el tratamiento con prazicuantel puede acortarse a un solo día, siempre y cuando se utilicen dosis de 75 a 100 mg/Kg y que el tiempo entre dosis se acorte a dos horas, este esquema parece ser de mayor utilidad en pacientes con quistes únicos. El albendazol inicialmente se utilizó en dosis de 15 mg/Kg/día durante 30 días; sin embargo, estudios posteriores demostraron que el tratamiento podía ser reducido a una semana con iguales resultados. El albendazol destruye el 80% de los cisticercos parenquimatosos y ha demostrado ser superior al prazicuantel en diversos estudios comparativos, no solamente por su mejor porcentaje de destrucción de quistes, sino por su menor coste. Si bien los primeros estudios de tratamiento de la NCC fueron destinados a documentar la destrucción de quistes en TC, estudios posteriores han demostrado que el uso de fármacos cisticidas también mejora el curso clínico de los enfermos, reduciendo significativamente el riesgo de crisis convulsivas durante el seguimiento.

Los corticoides han sido asociados a los cisticidas con el objetivo de disminuir la reacción inflamatoria que resulta de la destrucción de los quistes y que podría afectar la pared de los vasos con el consiguiente riesgo de infarto<sup>13</sup>. Las dosis recomendadas son: dexametasona 6-12 mg/día,<sup>13</sup> prednisona 1 mg/Kg/día y betametasona 12-16 mg/día dividida en dos o tres subdosis<sup>14</sup>. Debe tenerse en cuenta que la dexametasona puede aumentar los niveles de albendazol en plasma y disminuir los de prazicuantel. Para obtener mayores niveles plasmáticos de albendazol se ha utilizado cimetidina en dosis de 400 mg dos veces al día.

En resumen podemos decir que la NCC debe ser tenida en cuenta en el diagnóstico diferencial de la cefalea cuando esta se presenta en como único síntoma en un área endémica como lo es la República de Angola.

#### REFERENCIAS

- 1.- Del Brutto OH. Neurocisticercosis: actualización en diagnóstico y tratamiento. *Neurología* 2005; 20(8): 412-418.
- 2.- Duran JC. Neurocisticercosis. Problemas comunes. *Rev Neurol Clin* 2004; 2(1): 52-55.
- 3.- Del Brutto OH, Sotelo J. Etiopatogenia de la neurocisticercosis. *Rev Ecuat Neurol* 1993; 2: 22-32.
- 4.- Fleury A, Gómez T, Álvarez I, Meza D, Huerta M, Chavarría A, et al. High prevalence of calcified silent neurocysticercosis in a rural village of México. *Neuroepidemiology* 2003; 22: 139-45.
- 5.- Garcia HH, Gilman R, Martinez M, Tsang VC, Pilcher JB, Herrera, et al. Cysticercosis as a major cause of epilepsy in Peru. The Cysticercosis Working Group in Peru. *Lancet* 1993; 341: 197-200.
- 6.- Golfo AL, Guillen D, Campos P, Burneo JC. Cisticercosis as the main cause of partial seizures in children in Peru. *Rev Neurol* 2004; 39: 924-926.
- 7.- Doder R, Madle-Samardzija N, Canok G, Vukadinov J, Tukulov V. Neurocysticercosis 5 years' experience at the Clinic for Infections Diseases. *Med Pregd* 2002; 55(11-12): 523-7.
- 8.- Villalobos R. Manifestaciones clínicas de presentación de neurocisticercosis. *Kamera* 2003; 31(2): 80-85.
- 9.- San Juan D. Manifestaciones clínicas de la neurocisticercosis. *Neurología* 2009; 24(15): 331-335.
- 10.- Coyle CM, Tanowitz HB. Diagnosis and treatment of neurocysticercosis. *Interdisc Perspect Infect Diseases* 2009, Article ID 180742, 9 pages, doi:10.1155/2009/180742.
- 11.- Garcia H, del Brutto OH, Nash TE, White C, tsang VCM, Gilman RH. New concepts in the diagnosis and management of neurocysticercosis (*Taenia solium*). *Am J Trop Med Hyg* 2005; 72(1): 3-9.
- 12.- García HH, González AE, Evans CAW, Gilma RH, for the Cysticercosis Working Group in Peru. *Taenia solium* cysticercosis. *Lancet* 2003; 361: 547-56.
- 13.- Álvarez E, Torres R, Gutiérrez A, Cabello J, Espinos D. Neurocisticercosis: recomendaciones de tratamiento a propósito de tres casos. *An Med Interna (Madrid)* 2004; 21 (8): 382-386.
- 14.- Nogales J, Aniagada C, Salinas R. Tratamiento de la neurocisticercosis. *Rev Med Chile* 2006; 134: 789-796.

**CORRESPONDENCIA:**

**Dr. Marcos D. Iraola Ferrer**  
**Unidad de Cuidados Intensivos**  
**Hospital Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima**  
**Calle 51-A y Avenida 5 de septiembre.**  
**Cienfuegos. Cuba**  
[marcos.iraola @ gal.sld.cu](mailto:marcos.iraola@gal.sld.cu)

---

**Recibido, 3 de mayo de 2012.**  
**Publicado, 13 de mayo de 2012**



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:



## ABSCESO PERIAMIGDALINO CAUSADO POR *NEISSERIA MENINGITIDIS*.

March GA<sup>1</sup>, Tavárez JJ<sup>2</sup>, Benito JI<sup>2</sup>, Bratos MA<sup>1</sup>, Eiros JM<sup>3</sup>.

Departamentos de <sup>1</sup>Microbiología y <sup>2</sup>Otorrinolaringología.  
Hospital Clínico Universitario.  
<sup>3</sup>Facultad de Medicina de Valladolid  
Valladolid. España

[gmr810@hotmail.com](mailto:gmr810@hotmail.com)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2012;2:54-56.

---

### RESUMEN:

*Neisseria meningitidis* es un microorganismo muy virulento que puede causar meningitis y sepsis. Este microorganismo puede aislarse de la faringe de portadores sanos y probablemente entra en el torrente sanguíneo a través del tracto respiratorio superior pero es infrecuente que *N. meningitidis* cause infecciones del tracto respiratorio superior.

En este trabajo se describe un caso clínico de un absceso periamigdalino causado por *N. meningitidis*.

**PALABRAS CLAVE:** Absceso periamigdalino. *Neisseria meningitidis*

---

### SUMMARY: PERITONSILLAR ABSCESS CAUSED BY *NEISSERIA MENINGITIDIS*

*Neisseria meningitidis* is a highly virulent microorganism that can cause meningitis and sepsis. This microorganism can be cultivated from the throats of asymptomatic carriers and it likely enters the circulation through the upper respiratory tract but it is infrequent that *N. meningitidis* causes simple infections of the upper respiratory tract.

Here we present a case report of peritonsillar abscess caused by *N. meningitidis*.

**KEYWORDS:** Peritonsillar abscess. *Neisseria meningitidis*

---

### INTRODUCCIÓN

*Neisseria meningitidis* es un coco gram negativo capaz de producir infecciones meníngeas y sepsis meningocócica por diseminación hematogéna en portadores nasofaríngeos. También pueden presentarse brotes de meningitis<sup>1</sup>.

En un porcentaje pequeño de infecciones el meningococo puede asentarse en localizaciones extrameningeas produciendo cuadros clínicos muy variados, como pueden ser neumonía, artritis, uretritis, pericarditis, conjuntivitis, otitis media, infecciones del tejido blando, epiglotitis y faringoamigdalitis<sup>2-4</sup>.

Hasta el momento se han descrito 12 casos de infección en vía respiratoria superior causados por *Neisseria meningitidis*<sup>3-9</sup>.

A continuación presentamos un caso de un absceso faringoamigdalario causado por *Neisseria meningitidis*.

## CASO CLINICO

Se presenta el caso de un niño de 2 años de edad que acude al servicio de urgencias por irritabilidad, rechazo de tomas y dolor de oído derecho de 24 horas de evolución. En las últimas horas le ha aparecido un edema facial derecho.

A la exploración encontramos un niño intranquilo, con una inflamación difusa del lado derecho de la cara, no dolorosa al tacto. La palpación cervical manifiesta un empastamiento submandibular derecho de la cara, con alguna adenopatía de aspecto inflamatorio en cadena yugular.

En la exploración faríngea, dificultosa por un discreto trismo, observamos una amígdala palatina derecha abombada y enrojecida donde, con los esfuerzos nauseosos, se produce la salida espontánea de una secreción abundante blanco-amarillenta y cremosa, de aspecto purulento. Se toma frotis para cultivo. En la analítica se observan 18620 leucocitos/mm<sup>3</sup> (con un 76,5% de neutrófilos) y PCR 74,3 mg/l. La serie roja, plaquetas y bioquímica son normales. La ecografía cervical nos permitió descartar la existencia de otras colecciones parafaríngeas.

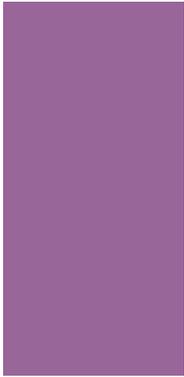
El paciente ingresa con el diagnóstico de otitis media subaguda bilateral, celulitis facial derecha y absceso periamigdalino derecho, con drenaje purulento espontáneo. Se inicia tratamiento antibiótico empírico parenteral con cefotaxima y clindamicina. Se toman muestras de hemocultivo, frotis de mucosa faríngea y de la secreción amigdalina que son remitidas al Servicio de Microbiología.

A las 24 horas disminuye la inflamación de la cara, desapareciendo la secreción purulenta amigdalina. A las 48 horas se informa desde el Servicio de Microbiología del crecimiento de *Neisseria meningitidis*. La identificación microbiana se realizó mediante espectrometría de masas (MALDI-TOF) con el analizador Microflex® Bruker Daltonik GmbH y el software proporcionado por el fabricante. La sensibilidad del microorganismo se testó con la técnica Kirby-Bauer. El microorganismo resultó sensible a penicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, cefoxitina, cefalotina, ceftriaxona, cefotaxima, ceftizoxima, cefuroxima, ceftazidima, eritromicina, ciprofloxacino, cloramfenicol, rifampicina y resistente a clindamicina.

Ante este hallazgo el paciente es aislado, se le cambia la pauta antibiótica a cefotaxima intravenosa y se realiza la quimioprofilaxis de los contactos pertinentes. Se realiza un nuevo hemocultivo que es negativo, y un frotis faríngeo que muestra crecimiento de la microbiota habitual de la faringe. La exploración general y otorrinolaringológica al mes es normal, persistiendo la otitis media serosa

## REFERENCIAS

- 1.- Almeida-González L, Franco-Paredes C, Pérez LF, Santos-Preciado JI. Meningococcal disease caused by *Neisseria meningitidis*: epidemiological, clinical, and preventive perspectives. *Salud Publica Mex* 2004;46:438-450.
- 2.- Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med* 2001;18:1378-1388.
- 3.- Guignard S, Manceron V, Pouchot J, Mortier E, Vinceneux P. Extrameningeal meningococcal infection: report of 14 cases. *Rev Med Interne* 2004;1: 3-7
- 4.- Gupta R, Levent F, Mary Healy C, Edwards MS. Unusual soft tissue manifestations of *Neisseria meningitidis* infections. *Clin Pediatr* 2008;4:400-403
- 5.- Dudley JP, Miller MJ. Tonsillitis due to *Neisseria meningitidis*. Its treatment with rifampicin. *Arch Otolaryngol* 1981;8: 518-519
- 6.- Mattila PS, Carlson P. Pharyngolaryngitis caused by *Neisseria meningitidis*. *Scand J Infect Dis*. 1998;2:198-200.
- 7.- Domingo P, Barquet N, Caylà JA. Sore throat, antibiotics, and progression to meningococcal disease. *Lancet*. 1994 ;8947:460
- 8.- Schwan E, Cox J. Fulminant meningococcal supraglottitis: an emerging infectious syndrome? *Emerg Infect Dis*. 1999;3:464-467
- 9.- Gelfand MS, Cleveland KO, Campagna C, Zolyomi A. Meningococcal cellulitis and sialadenitis. *South Med J*. 1998 Mar;91(3):287-288



**CORRESPONDENCIA:**  
**Gabriel Alberto March Rosselló**  
**Plaza Trinidad número 5, 3º B**  
**47003 Valladolid. ESPAÑA**  
**Mail: [gmr810@hotmail.com](mailto:gmr810@hotmail.com)**

---

**Recibido, 1 de julio de 2012**  
**Publicado, 23 de agosto de 2012**



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:

# CIRUGÍA DE ESCISIÓN CUTÁNEA COMO TRATAMIENTO DE GRANULOMA DE SITIO DE SALIDA DE CATÉTER PERITONEAL REFRACTARIO AL TRATAMIENTO MÉDICO

Enz<sup>1</sup>, Ferrario D<sup>1</sup>, Rivera H<sup>2</sup>, Zambrano L<sup>2</sup>, Musso CG<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicios de Dermatología y <sup>2</sup>Nefrología  
Hospital Italiano de Buenos Aires.  
Buenos Aires, Argentina.

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

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2012;2:57-60.-

[English Version](#)

---

## RESUMEN:

El granuloma de sitio de salida es una de las complicaciones más frecuentes asociadas al catéter de diálisis peritoneal, la cual suele resolverse mediante tratamiento médico, sin embargo a veces sólo resuelve con tratamiento quirúrgico.

En el siguiente reporte presentamos un caso clínico que constituye un ejemplo de ello.

**PALABRAS CLAVES:**Granuloma. Escisión cutánea. Diálisis peritoneal

---

## SUMMARY:

Exit site granuloma is one the most frequent complications associated to peritoneal dialysis catheter, which usually solves by medical treatment, but sometimes it only solves by surgery.

In the following reports we present a clinical case which represents an example of this.

**KEYWORDS:** Granuloma. Cutaneous surgery. Peritoneal dialysis

---

## INTRODUCCIÓN

El granuloma de sitio de salida es una de las complicaciones más frecuentes asociadas al catéter de diálisis peritoneal, siendo su tratamiento necesario a fin de prevenir infecciones peritoneales<sup>1</sup>. Entre los tratamientos habitualmente propuestos para su resolución se encuentran su tratamiento local con nitrato de plata o mediante la aplicación sobre el mismo de un ungüento a base de ácido acetamidohexanoico<sup>2</sup>.

En este reporte presentamos el caso de un paciente en diálisis peritoneal portador de un granuloma de sitio de salida no sólo de gran tamaño (1cm x 1 cm), si no además refractario a diversas medidas terapéuticas médicas, requiriendo finalmente cirugía cutánea para su resolución.

**CASO CLÍNICO:**

Paciente, sexo masculino, 83 años de edad, en diálisis peritoneal (CAPD) de 10 meses de evolución, que desarrolló un granuloma en el sitio de salida del catéter peritoneal (Figura 1), el cual carecía de secreción y por su aspecto correspondía a la categoría "sitio equívoco" de la clasificación de Twardowski (ver Tabla 1).



Figura 1: Sitio de salida antes de su intervención quirúrgica

	Perfecto	Bien	Equívoco	Infección Aguda < 4 semanas	Infección Crónica > 4 semanas	Infección de Cuff
Dolor	--	--	--	posible	posible	sobre el cuff
Color	natural	natural / rosado brillante	rojizo / rosado brillante	rojizo / rosado brillante	rojizo / rosado brillante	natural / rosado brillante
Edema	--	--	--	posible	posible	Induración del cuff
Costra	--	--	presente	presente	presente	--
Secreción	--	--	Seco exudado	presente	presente	presente
Granuloma	--	--	Plano	exuberante	exuberante	--
Fisura	--	--	presente	presente	--	--

Tabla 1 : Sitio de salida: Clasificación de Twardowski

Los cuidados generales para el sitio de salida fueron: lavado diario (dos veces al día) con agua y jabón, secado local por aposición de gasa, y cobertura del sitio con gasa esteril sujeta con cinta adhesiva hipoalergénica.

Inicialmente este granuloma fue tratado sucesivamente con topicación con lápiz de nitrato de plata (aplicación: dos veces a la semana), y ungüento de ácido acetamidohexaenoico + gentamicina (aplicación: dos veces al día).

Dado que el granuloma no sólo no resolvió, sino que este además siguió creciendo alcanzando grandes dimensiones, y debido al hecho de que dado que este tipo de lesión es una forma de infección sub-clínica, existe un riesgo concreto de que su persistencia conduzca a una infección aguda del sitio de salida, trayecto y/o cavidad peritoneal. Se decidió entonces extraerlo quirúrgicamente mediante la técnica de escisión cutánea local (anestesia con lidocaína y sutura con nylon 0-4), evolucionando

luego el sitio de salida a su curación (Figura 2).



Figura 2: Sitio de salida después de su intervención quirúrgica

Con este tratamiento la única intercurencia documentada fue la extrusión del cuff externo del catéter peritoneal, lo cual sin embargo no se tradujo en ninguna complicación clínica.

#### DISCUSIÓN:

La erradicación de un granuloma de sitio de salida de catéter peritoneal es fundamental a fin de reducir los riesgos de instalación de una infección aguda local cuyas eventuales derivaciones podrían comprometer inclusive la sobrevida del catéter.

Habitualmente los tratamientos empleados son<sup>1,2</sup>:

- Topicación con lápiz de nitrato de plata: está contraindicado cuando el granuloma posee un aspecto muy exudativo y con fisuras en su superficie. Puede además irritar a la piel sana circundante.
- Acido acetamidohexaenoico + gentamicina (ungüento): tratamiento empleado en diversas lesiones dermatológicas, como úlceras cutáneas superficiales (afección hasta la dermis superficial) o úlceras medias (afección de dermis profunda y hasta hipodermis), dermatitis peri-colostomía y sitios de salida (equivocos o infectados) de catéter de diálisis peritoneal. Posee la ventaja de que no irrita las zonas de piel sana que rodean al granuloma, lo cual facilita su aplicación por parte del paciente.

En este caso la lesión se resolvió mediante cirugía de escisión cutánea<sup>3,4</sup>, lo cual posee en un caso como éste la ventaja con respecto a otras técnicas (laser, radiofrecuencia, criocirugía) de implicar un menor riesgo de daño del catéter y/o de dejar una gran lesión necrótica residual.

Concluimos entonces que esta técnica quirúrgica constituye una buena alternativa para el tratamiento del granuloma de sitio de salida de gran tamaño y refractario a medidas médicas.

#### REFERENCIAS

- 1.- Kathuria P, Twardowski Z, Nichols W. Peritoneal dialysis access and exit-site care including surgical aspects. In Khanna R, Krediet R. (Eds.) Nolph and Gokal 's Textbook of Peritoneal Dialysis. New York. Springer. 2009: 371-446
- 2.- Musso CG, Enz P, Mendoza L, Sosa A, Galimberti R, Imperiali N, Algranati L. Topical treatment of peritoneal

**catheter-related exit-site granuloma with acetamidohexanoic acid combined with gentamicin. Perit Dial Int. 2006; 26 (4):505-506**

**3.- Calonje E. Soft-tissue tumours and tumour-like conditions. In Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. (Eds.). Rook's Textbook of dermatology. Singapore. Wiley-Blackwell. 2010; 56:25-26**

**4.- Calonje E Mc Kee P, Fletcher C. Tumours of the dermis and subcutaneous fat. In McKee P. (Ed.). Pathology of the skin with clinical correlations. Chicago. Mosby-Wolfe. 1997; 16:7-8**

**CORRESPONDENCIA:**

**Carlos G. Musso MD, PhD.**

**Servicio de Nefrología**

**Hospital Italiano de Buenos Aires**

**Argentina**

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

---

**Recibido, 20 de mayo de 2012.**

**Publicado, 23 de agosto de 2012**



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:



# SURGERY OF CUTANEOUS EXCISION AS TREATMENT TO EXIT SITE GRANULOMA RELATED TO PERITONEAL CATHETER REFRACTORY TO MEDICAL TREATMENT

Enz<sup>1</sup>, Ferrario D<sup>1</sup>, Rivera H<sup>2</sup>, Zambrano L<sup>2</sup>, Musso CG<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departments of Dermatology and <sup>2</sup>Nephrology  
Hospital Italiano de Buenos Aires.  
Buenos Aires, Argentina.

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

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2012;2:61-64.

[Version en español](#)

---

## SUMMARY:

Exit site granuloma is one of the most frequent complications associated to peritoneal dialysis catheter, which usually solves by medical treatment, but sometimes it only solves by surgery.

In the following reports we present a clinical case which represents an example of this.

**KEYWORDS:** Granuloma. Cutaneous surgery. Peritoneal dialysis

---

## RESUMEN:

El granuloma de sitio de salida es una de las complicaciones más frecuentes asociadas al catéter de diálisis peritoneal, la cual suele resolverse mediante tratamiento médico, sin embargo a veces sólo resuelve con tratamiento quirúrgico.

En el siguiente reporte presentamos un caso clínico que constituye un ejemplo de ello.

**PALABRAS CLAVES:**Granuloma. Escisión cutánea. Diálisis peritoneal

---

## INTRODUCTION

Exit site granuloma is one the most frequent complications associated to peritoneal dialysis catheter, and needs treatment to prevent future peritoneal infections<sup>1</sup>. Among the most commonly proposed treatments for its resolution are a local treatment with silver nitrate and/or by applying an acetamidohexanoic acid based ointment<sup>2</sup>.

In this report we present the case of a patient, on peritoneal dialysis, who had an exit site granuloma which was not only of a considerable size (1cm x 1 cm), but also refractory to several therapeutic measures and eventually required cutaneous surgery for its resolution.

**CASE REPORT:**

Patient, male, 83 years old, on peritoneal dialysis (CAPD) with 10 months of evolution, who developed a peritoneal catheter exit site granuloma (Figure 1), which did not secrete and according to its appearance corresponded to the category "equivocal" of Twardowski's classification (Table 1).



Figure 1: Picture 1: Exit site before chirurgical treatment

	Perfect	Good	Equivocal	Acute Infection <4 weeks	Chronic Infection >4 weeks	Cuff Infection
Pain	--	--	--	may be	may be	over cuff
Colour	natural	natural /bright pink	redish /bright pink	redish /bright pink	redish /bright pink	natural /bright pink
Edema	--	--	--	may be	may be	Cuff induration
Costra	--	--	present	present	Present	--
Drainage	--	--	dried exudate	present	Present	present
Granuloma	--	--	Plane	exuberant	exuberant	--
Fissure	--	--	present	present	--	--

Table 1 : Exit site types: Twardowski classification

The general procedures for the exit site were: daily cleaning (twice a day) with soap and water, dry locally using a gauze, and cover the site with a sterile gauze held by hypoallergenic adhesive tape.

Initially this granuloma was treated by using a topic with a silver nitrate pencil (application: twice a week), and acetamidohexaenoic acid based ointment + gentamicin (application: twice a day).

Since granuloma not only did not solve, but continued growing and reaching big dimensions, and since this sort of lesion is a kind of subclinical infection, there is the concrete risk that its persistence leads to an acute exit site, tract and/or peritoneal cavity infection. Therefore, it was decided to surgically extract it by means of the local cutaneous excision technique (anaesthesia with lidocaine and suture with 0-4 nylon), which later evolved to healing completely (Figure 2).



Figure 2: Exit site after surgical treatment

By using this treatment the only documented complication was the extrusion of the external cuff of the peritoneal catheter, which nevertheless did not translate into any clinical complication.

#### DISCUSSION:

The eradication of an exit site granuloma caused by a peritoneal catheter is vital to reduce the risks of an acute infection setting whose eventual derivations could be to even compromise the catheter's useful life.

Habitual treatments used for this condition are:

- Local topic with silver nitrate pencil: This treatment is not recommended when the granuloma looks very exudative and has fissures in its surface. It can also irritate surrounding healthy skin.
- Acetamidohexanoic acid + gentamicin (ointment): This treatment is used in different dermatological lesions: superficial cutaneous ulcers (affects up to the superficial dermis) or medium ulcers (affects the deep dermis and even the hypodermis), pericostomy dermatitis and exit sites (equivocal or infected) of the peritoneal dialysis catheter. It has the advantage of not irritating the healthy skin areas which surround the granuloma, which makes its application easier to the patient.

In the present reported clinical case the exit site lesion was resolved with cutaneous excision surgery<sup>3,4</sup>, which, in a case like this, has the advantage in comparison with other techniques (laser, radiofrequency, criosurgery) of involving a lower risk of damage to the catheter and/or leave a great necrotic residual lesion.

Therefore, we conclude that this surgical technique is a good alternative for the treatment of a big exit site granuloma refractory to medical measures

#### REFERENCES

- 1.- Kathuria P, Twardowski Z, Nichols W. Peritoneal dialysis access and exit-site care including surgical aspects. In Khanna R, Krediet R. (Eds.) Nolph and Gokal 's Textbook of Peritoneal Dialysis. New York. Springer. 2009: 371-446
- 2.- Musso CG, Enz P, Mendoza L, Sosa A, Galimberti R, Imperiali N, Algranati L. Topical treatment of peritoneal catheter-related exit-site granuloma with acetamidohexanoic acid combined with gentamicin. Perit Dial Int. 2006; 26 (4):505-506

3.- Calonje E. Soft-tissue tumours and tumour-like conditions. In Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. (Eds.). Rook's Textbook of dermatology. Singapore. Wiley-Blackwell. 2010; 56:25-26

4.- Calonje E Mc Kee P, Fletcher C. Tumours of the dermis and subcutaneous fat. In McKee P. (Ed.). Pathology of the skin with clinical correlations. Chicago. Mosby-Wolfe. 1997; 16:7-8

**CORRESPONDENCE:**

**Carlos G. Musso MD, PhD.**  
Department of Nephrology  
Hospital Italiano de Buenos Aires  
Argentina  
[carlosmusso @ gmail.com](mailto:carlosmusso@gmail.com)

---

**Received, May 20, 2012.**  
**Published, August 23, 2012**



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

# TELENEPHROLOGY APPLIED TO PERITONEAL DIALYSIS. COMPARISON OF THE DIAGNOSTIC OF THE KIND OF PERITONEAL DRAINAGE BY DIRECT VISUALIZATION VS INDIRECT ONE (DIGITAL)

Musso C<sup>1</sup>, Aguilera J<sup>2</sup>, Rivera H<sup>1</sup>, Rodriguez Macias E<sup>1</sup>,  
Iriarte A1, Baum A2, Luna D<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nephrology Service, <sup>2</sup>Informatics Medicine.  
Hospital Italiano de Buenos Aires.  
Argentina.

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

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2012;2:65-67.

[Version en español](#)

To the Editor:

Telemedicine consists of the exchange of medical information using a means of electronic communication in order to improve patient's health. Among its resources we can include the use of diagnostics based on sending digital images which correspond to clinical lesions or biological materials<sup>1</sup>.

Evaluations based on direct observation of the drained peritoneal fluid are frequent (DPF)<sup>2</sup>. We decided to evaluate if direct observation or indirect (digital image) of the DPF could mean a significant difference in the result of the evaluation: clear vs. cloudy.

For this purpose, a device was designed (WEB camera, stand, container for DPF and platform) to obtain a standard photo of the DPF. The reliability of the device was checked before the study. Digital photos of 20 samples of DPF were obtained: 10 normal (clear) and 10 pathological (cloudy), whose evaluation was conducted by a specialized observer and blind to the result of the cytological analysis of such samples as well as the clinical case which preceded it. Statistical analysis was performed applying McNemar test.

In our study, no significant difference was documented regarding the diagnostics obtained between direct and indirect observation (photo) for both types of DPF: normal or pathological (Figures 1 and 2).

*Informatics nephrology* has emerged in the last years as a product of the fusion between conventional nephrology and informatics in health, with a considerable development in the assistance field as well as the academic one. Regarding the welfare field, there is increasing evidence that informatics technology can turn nephrology assistance not only into a higher quality service (effective, accessible, safe and satisfactory), but also leads to more patient's adherence, optimization of the patient's time as well as the professional one, gain of more physical space, and a significant reduction in the sanitary costs. One of its branches consists of *telenephrology*, which is when a nephrologist remotely assists a renal patient using the phone, e-mail and/or videoconference. It can also be used as a method to send information to the nephrologist: Photos, reports of studies, medication prescribed by other

doctors in need of adjusting the doses, etc., can also be used as a method to send information to the nephrologist<sup>1</sup>.

In the present study, we evaluated the potential of telenephrology applied to the practice of peritoneal dialysis, more specifically, the evaluation of the characteristics of DPF. In our experience the evaluation of DPF by means of observation of a digital photo did not differ from that obtained by direct observation. This means that perhaps the digital photo of DPF sent by the patient to his nephrologist via the internet could facilitate the diagnostic and treatment of peritoneal complications, especially in those patients who live far from their dialysis center.

In our experience, the evaluation of the peritoneal fluid through the observation of a digital photo did not differ from that obtained through its direct observation.



Figure 1: normal peritoneal fluid



**Figure 2: cloudy peritoneal fluid**

#### **REFERENCES**

- 1.- Musso CG, Aguilera J, Luna D, González Bernaldo de Quirós F. Nefrología Informática: la nueva frontera renal. Dialisis y Trasplante. 2011;72: 1-4**
- 2.- Krediet R. The physiology of peritoneal solute transport and ultrafiltration. In Gokal R, Khanna R, Krediet R, Nolph K. (Eds). Textbook of peritoneal dialysis. Dordrecht. Kluwer Academic Publishers. 2000: 137-172**

#### **CORRESPONDENCE:**

**Carlos G. Musso MD, PhD.**  
Nephrology Service  
Hospital Italiano de Buenos Aires  
Argentina  
[carlosmusso @ gmail.com](mailto:carlosmusso@gmail.com)

---

**Received: May 30, 2012.**  
**Published: June 10, 2012**



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

# TELENEFROLOGÍA APLICADA A LA DIÁLISIS PERITONEAL. COMPARACIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE TIPO DE DRENAJE PERITONEAL POR VISUALIZACIÓN DIRECTA VS INDIRECTA (DIGITAL)

Musso C<sup>1</sup>, Aguilera J<sup>2</sup>, Rivera H<sup>1</sup>, Rodriguez Macias E<sup>1</sup>,  
Iriarte A<sup>1</sup>, Baum A<sup>2</sup>, Luna D<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Nefrología, <sup>2</sup>Informática Médica.  
Hospital Italiano de Buenos Aires.  
Argentina.

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

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2012;2:68-70.

### English version

Sr. Editor:

La telemedicina consiste en el intercambio de información médica a través de una vía de comunicación electrónica en pos de mejorar la salud de los pacientes. Entre sus recursos se incluye el uso del diagnóstico a partir del envío de imágenes digitales correspondientes a lesiones clínicas o materiales biológicos <sup>1</sup>.

En diálisis peritoneal es frecuente la evaluación por observación directa del líquido peritoneal drenado (LPD)<sup>2</sup>. Decidimos evaluar si la observación directa o indirecta (imagen digital) del LPD podía significar una diferencia significativa en el resultado de su evaluación: líquido claro vs líquido turbio.

Con el objetivo de realizar dicha evaluación se diseñó un dispositivo (cámara WEB, soporte, recipiente para LPD y plataforma) destinado a obtener una foto estándar del LPD. La confiabilidad del dispositivo fue constatada antes del estudio. Se obtuvieron luego fotos digitales de 20 muestras de LPD: 10 normales (claro) y 10 patológico (turbio), cuya evaluación fue realizada por un observador especializado y ciego al resultado tanto del análisis citológico de dichas muestras como al caso clínico de su procedencia. El análisis estadístico fue realizado mediante la prueba de McNemar.

En nuestro estudio no hubo diferencias significativas respecto del diagnóstico obtenido por observación directa como por observación indirecta (foto) para ambos tipos LDP: normal o patológico (Figuras 1 y 2).

La *nefrología informática*, ha surgido en los últimos tiempos como producto de la amalgama de la nefrología convencional con la informática en salud, siendo su desarrollo considerable tanto en el campo asistencial como académico. Con respecto al campo asistencial, existe una creciente evidencia de que la tecnología informática puede tornar a la asistencia nefrológica no sólo en una atención de mayor calidad (efectiva, accesible, segura y satisfactoria), sino poseedora además de mayor adherencia por parte del paciente, optimización del tiempo tanto del paciente como del profesional, ganancia de espacio físico, y significativa reducción en los costos sanitarios. Una de sus ramas es la *telenefrología*, la cual consiste en la asistencia remota al paciente renal por parte de su nefrólogo por medios tales como el teléfono, e-mail y/o videoconferencia. También puede emplearse para el envío de información del paciente a su nefrólogo: fotos, informes de estudios, medicaciones prescriptas por otros médicos y que requieren ajuste de dosis, etc. <sup>1</sup>.

Recientemente evaluamos el potencial uso de la telenefrología aplicada a la práctica de la diálisis peritoneal, más específicamente a la evaluación de las características del LPD. En nuestra experiencia la evaluación del LPD mediante la observación de su foto digital no difirió de aquella obtenida por su observación directa. Esto significa que tal vez la foto digital del LPD enviada por el paciente a su nefrólogo vía internet, podría agilizar el diagnóstico y tratamiento de complicaciones peritoneales, especialmente en aquellos pacientes que residen lejos de su centro de diálisis.

En base a nuestra experiencia concluimos que la evaluación del líquido peritoneal drenado mediante la observación de su foto digital pareciera no diferir de aquella obtenida por su observación directa.



Figura 1: Foto de líquido claro



**Figura 2: Foto de líquido turbio**

#### **REFERENCIAS**

- 1.- Musso CG, Aguilera J, Luna D, González Bernaldo de Quirós F. Nefrología Informática: la nueva frontera renal. *Dialisis y Trasplante*. 2011;72: 1-4
- 2.- Krediet R. The physiology of peritoneal solute transport and ultrafiltration. In Gokal R, Khanna R, Krediet R, Nolph K. (Eds). *Textbook of peritoneal dialysis*. Dordrecht. Kluwer Academic Publishers. 2000: 137-172

#### **CORRESPONDENCIA:**

**Carlos G. Musso MD, PhD.**  
Servicio de Nefrología  
Hospital Italiano de Buenos Aires  
Argentina  
[carlosmusso @ gmail.com](mailto:carlosmusso@gmail.com)

---

**Recibido: 30 de Mayo de 2012.**  
**Publicado: 10 de Junio de 2012**



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

# BLACKBOARD AND CHALK. A PEDAGOGICAL TALE INSPIRED IN AN EDUCATIONAL PAPER<sup>1</sup>

Alberto Enrique D'Ottavio MD, PhD.

Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Ciencias Médicas, and  
Consejo de Investigaciones de la Universidad Nacional de Rosario  
Rosario, Argentina

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

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2012;2:71-72.

### [Version en español](#)

To the Editor:

The teacher went into the classroom, lit by the spring sun, with a certain weary gesture and a smile in his lips.

He respectfully greeted to the students who were involved in a pandemonium, suddenly silenced and peppered with their greetings.

The teacher went to a data projector where he had earlier adapted the power point related with the issue to be developed that day.

Unexpectedly lights blinked and at last turned off *Electrical failure!*! the students screamed.

Maintaining his self-control, he walked to the blackboard hanging from one of the walls and quietly wrote on the black surface the subject to be tackled.

From this moment onwards, graphics, diagrams, linear and branched sequences mixed with clearly written concepts swarmed around on that surface. His voice, scarcely altered by his age but still firm and convincing, preceded, coincided or followed to his drawings.

When the lecture was about to finish, the brightness of the artificial light returned.

Then, clashing his hands for releasing the rests of chalk, he said to his students:

*I would like that this experience may be useful for your future, no matter what you have learnt. Despite we had everything arranged for a technological display on a particular topic, an eventuality deprived us of such a resource but your learning was unaffected. My generation, those preceding it and some of those which followed too, were taught with blackboard and chalk. We had not, as you have: computers, videos and other technological advances. Taking it into account the question is: Have to be avoided these advances? My answer is NO but with a warning: we have to use it in a rational and planned way. Furthermore, though being better for improving your understanding in the classroom, are they also better for learning when you have to recall what you saw, far away and long ago, to*

*rewrite, graph and revise your notes previously to your examinations?*

*To my knowledge, two consequences arise*

- *Students must have permanent access to what it was shown during their learning starting point in the classroom through the employment of traditional and/or present technological devices.*
- *Teachers, without avoiding technological opportunities, must be prepared to face all types of unforeseen events related with teaching since they must fulfill their obligations which are compatible with student's rights. Moreover, what today happened here impacts on your quotidian life since for preventable purposes one has to be prepared to deal with contingencies wherever occurs. In the same way that ignoring laws do not release to us to obey them and to take charge of the consequences of their violation, teachers cannot allege lack of insight in matters similar to which we have lived today.*

*Dear students think about it and decide. If you agree with me keep it in your minds. If not, I said nothing and act as you wish. Option is yours.*

The teacher left the room with weary steps and a smile in his lips.

What would be thinking the old teacher whilst he heard behind him the pandemonium starting again in the classroom?.

#### REFERENCE

1.- Vikas S, Prema U, Mushtaq A, Vijay M. PowerPoint or chalk and talk: Perceptions of medical students versus dental students in a medical college in India. *Advances in Medical Education and Practice* 1: 11-16, 2010.

#### CORRESPONDENCE:

Alberto Enrique D'Ottavio MD, PhD.  
Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Ciencias Médicas, and  
Consejo de Investigaciones de la Universidad Nacional de Rosario  
Rosario, Argentina  
[aedottavio@hotmail.com](mailto:aedottavio@hotmail.com)

---

Received: July 20, 2012.

Published: August 25, 2012



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

# TIZA Y PIZARRÓN. UN RELATO CORTO PEDAGÓGICO INSPIRADO EN UNA PUBLICACIÓN EDUCACIONAL<sup>1</sup>

Alberto Enrique D'Ottavio MD, PhD.

Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Ciencias Médicas, y  
Consejo de Investigaciones de la Universidad Nacional de Rosario  
Rosario, Argentina

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

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2012;2:73-74.

### English version

Sr. Editor:

El maestro ingresó al aula, bañada por el sol primaveral, con cierto gesto cansino y una sonrisa en sus labios. Saludó respetuosamente a los alumnos que se apiñaban en aquella, enzarzados en una barahúnda que repentinamente devino silencio salpicado por saludos de respuesta.

El maestro se dirigió hacia un cañón de proyección donde previamente había incorporado el power point sobre el tema a abordar ese día.

Inesperadamente las luces parpadearon y terminaron por apagarse. *¡Falla eléctrica!* tronaron los estudiantes.

Sin perder su compostura, se encaminó hacia un pizarrón que pendía de una de las paredes de la sala y sin emitir palabra alguna escribió el tema a desarrollar sobre el negro enlucido.

Desde ese momento en adelante, gráficas, esquemas, cuadros sinópticos, secuencias lineales y ramificadas alternando con conceptos plasmados con letra clara pulularon sobre la oscura superficie al tiempo que su voz, gastada por los años pero aún firme y convincente, precedía, coincidía o sucedía a las figuras.

Cuando la clase concluía, el vivo resplandor de la iluminación artificial volvió a ganar la estancia.

Entonces, entrechocando sus manos a fin de eliminar los restos de tiza de sus manos, les dijo a sus alumnos:

*Quisiera que esta experiencia les sirva para su futuro, más allá de lo que puedan haber aprendido. A pesar de haber tenido todo preparado para el desarrollo tecnológico de nuestro tema, una eventualidad nos privó de ello sin que por eso la clase sobrelleva tropiezos.*

*Mi generación, las que la precedieron y algunas de las que la sucedieron, se formaron con tiza y pizarrón. No teníamos fotocopiadoras; menos aún, ordenadores personales, videos ni otros avances del presente. ¿Significa eso que tengamos que prescindir de ellos? En modo alguno, el uso racional y adecuadamente estructurado de los medios*

*a nuestro alcance es un mandato para los docentes. Más aún, aun siendo relevantes para una mejor comprensión en clase, ¿conservan su importancia para el aprendizaje extramuros cuando cabe recordar lo visto allá lejos y hace tiempo, reescribirlo, graficarlo y recuperarlo en los instantes previos a las evaluaciones?*

*A mi modesto entender, podríamos concluir que:*

- *Los estudiantes deben tener acceso permanente a lo que ha sido desarrollado en clase durante el punto de partida de su aprendizaje, a través de herramientas tecnológicas tradicionales y/o actuales*
- *Los docentes, sin evitar las oportunidades que provee la tecnología, deben estar preparados para cualquier imprevisto y cumplir con nuestras obligaciones que hacen a los derechos de ustedes. Lo recién ocurrido impacta, asimismo, en su cotidianeidad desde que corresponde estar prevenidos para contingencias, dondequiera acontezcan, De igual modo que el ignorar las leyes no los releva de obedecerlas ni de responsabilizarse por su violación, nosotros no podemos alegar imprevisión en asuntos como el de hoy ni en muchos de nuestros diarios menesteres.*

*Apreciados alumnos piensen sobre ello y decidan. Si coinciden, recuérdeno. De no hacerlo, nada dije y actúen como gusten. La opción les pertenece.*

Dicho esto, el maestro se alejó con paso cansino y una sonrisa en sus labios.

¿Qué iría pensando el viejo docente mientras a sus espaldas se reiniciaba la barahúnda?

#### REFERENCIA

1.- Vikas S, Prema U, Mushtaq A, Vijay M. PowerPoint or chalk and talk: Perceptions of medical students versus dental students in a medical college in India. *Advances in Medical Education and Practice* 1: 11-16, 2010

#### CORRESPONDENCIA:

Alberto Enrique D'Ottavio MD, PhD.  
Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Ciencias Médicas, y  
Consejo de Investigaciones de la Universidad Nacional de Rosario  
Rosario. Argentina  
[aedottavio@hotmail.com](mailto:aedottavio@hotmail.com)

---

Recibido: 20 de julio de 2012.  
Publicado: 25 de agosto de 2012