



Revista Electrónica de Biomedicina Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

Inicio
Home

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific Committee

Normas para los
autores
Instruction to Authors

Derechos de autor /
Copyright

Contacto/Contact:

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2014;3: 1-63. ([pdf](#))

Septiembre - Diciembre 2014 / September - December 2014

EDITORIAL / EDITORIAL

3-6.- CONSIDERACIONES SOBRE MODELOS DE FORMACIÓN Y PRÁCTICA MÉDICAS. ¿INNOVACIÓN O RENOVACIÓN? ([pdf](#))

7-10.- REFLECTIONS ON MODELS FOR MEDICAL TRAINING AND PRACTICE. INNOVATION OR RENEWAL? ([pdf](#))

Alberto Enrique D'Ottavio

Profesor Honorario de la Facultad de Ciencias Médicas y Miembro del Consejo de Investigaciones de la Universidad Nacional de Rosario. Rosario. Argentina.

ORIGINALS / ORIGINALES

11-17.- CONOCIMIENTOS Y PRÁCTICAS SOBRE FARMACOVIGILANCIA EN PERSONAL DE ESTOMATOLOGÍA ([pdf](#))

Anabel Ruiz Hernández, María Aida Cruz Barrios, Juan Antonio Furones Mourelle

Policlínico Docente Andrés Ortiz, Guanabacoa. Escuela Nacional de Salud Pública, La Habana. Cuba.

18-25.- REDUCCIÓN DE RUIDO EN SEÑALES DE ELECTROENCEFALOGRAMA: UNA APLICACIÓN PARA MEJORAR LAS IMÁGENES DE MAPEO CEREBRAL ([pdf](#))

Gerardo Luna-Guevara

Facultad de Ingeniería, UNAM. Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México México DF.

26-32.- AGRUPAMIENTOS MULTIVARIADOS MODELIZAN LA RESPUESTA A LA SEDOANALGESIA CON HALOTANO EN RATONES ([pdf](#))

Tarrés MC, Puig N, Torres N, Harvey G, Elena G

Cátedra de Biología, Instituto de Inmunología y Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas de la Facultad de Ciencias Médicas y Consejo de Investigaciones. Universidad Nacional de Rosario, Argentina.

CASE REPORTS / CASOS CLÍNICOS

33-38.- TROMBOCITOPENIA ALOINMUNE DEL FETO Y EL NEONATO: A PROPÓSITO DE 2 CASOS ([pdf](#))

Elena Martínez-Cuevas, Covadonga García-Díaz, Mercedes Goñi Imízcoz, Beatriz Cuevas-Ruiz

Servicio de Pediatría, del Centro de Salud Gamonal-Antigua. Servicio de Hematología-Hemoterapia. Hospital Universitario de Burgos. Burgos. España

INTERNET REVIEWS / REVISIONES EN INTERNET

39-43.- ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DE LA DIÁLISIS PERITONEAL ([pdf](#))

Carlos G. Musso

Sección Diálisis Peritoneal. Servicio de Nefrología y Medio Interno. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

44-51.- FARMACOFISIOLOGÍA RENAL ([pdf](#))

Carlos G. Musso, Mario Acuña, Daniel Godoy, Ricardo Jauregui

Unidad de Biología del Envejecimiento. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

LETTERS TO THE EDITOR / CARTAS AL EDITOR

52-54.- APPLYING THE RESONANT RECOGNITION MODEL TO PR20, A "PECULIAR" HIV PROTEASE ESCAPE-MUTANT: EXPERIMENTALLY REPORTED AND THEORETICALLY PREDICTED ACTIVITY CHANGES. ([pdf](#))

Jose Luis Hernandez Caceres, Irena Cosic, Drasko Cosic.

School of Medicine and Allied Health Sciences, University of The Gambia. Gambia. RMIT University, Melbourne. AMALNA Consulting, Black Rock. Victoria, Australia

55-60.- RENAL DISEASE AND CARDIOVASCULAR RISK: A GLOBAL VIEW ([pdf](#))

Carlos G. Musso, MD. PhD.

Nephrology Division. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

61-63.-SUBCUTANEOUS EMPHYSEMA A COMPLICATION OF CRYOTHERAPY ([pdf](#))

L. Sempau, C. Hidalgo, MC Gutierrez

Department of Dermatology. Hospital Universitario de Burgos. Spain



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 2014;3:3-6.

Editorial:

CONSIDERACIONES SOBRE MODELOS DE FORMACIÓN Y PRÁCTICA MÉDICAS. ¿INNOVACIÓN O RENOVACIÓN?

Alberto Enrique D'Ottavio

**Profesor Honorario de la Facultad de Ciencias Médicas y
Miembro del Consejo de Investigaciones de la
Universidad Nacional de Rosario.
Rosario. Argentina**

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

[English Version](#)

Contexto e interrogantes

A partir de respetables y, a la vez, polémicas miradas provenientes de disciplinas no médicas así como del propio campo de la Medicina, se han instalado dos modelos de formación y de práctica médicas que pugnan entre sí, por ponderárselos antitéticos: el hegemónico (dominante o biomédico) y el paradigma innovador (bio-psico-social)¹.

Este planteo concentra, sin término medio alguno, todo lo negativo en el modelo dominante y la totalidad de lo positivo en el designado modelo alternativo. Si bien puede resultar *prima facie* atrayente y atendible, este último llega a imbuir de un sentimiento épico a sus seguidores, neutralizando cualquier postura intermedia de cuño renovador.

Empero, excediendo su originaria contundencia, conduce hacia interrogantes cuando se pretenden debates enriquecedores, orientados hacia posturas viables.

Inicialmente, uno de éstos podría ser si dichos encasillamientos, agrupadores de lo supuestamente desfavorable a superar (esto es, lo innecesario) y, por contraposición, de lo idealmente beneficioso a lograr (vale decir, lo aconsejable), reflejan la realidad como tal.

A partir de ello, y según acontece en Argentina, podría preguntarse, asimismo, dónde ubicar a aquellos docentes-investigadores y médicos asistenciales que, desde siempre y aun dentro del modelo catalogado como hegemónico, han aplicado aspectos varios del alternativo. El inmediato argumento esgrimido es que se trata de sectores minoritarios o inexistentes. De ser así, ello debería demostrarse fiablemente con datos válidos.

En contraste y haciendo hincapié en experiencias concretas de profesionales formados en el modelo alternativo, algunas de las cuales ya sobrepasan el decenio en nuestro país², cabría preguntar: ¿dónde se incorporarían los egresados que, habiendo llevado adelante su carrera con el susodicho formato alternativo, ejercen según características del modelo hegemónico que predomina aún en el sistema de atención médica adonde se integran laboralmente?

Otras dudas y reflexiones

El proceder personal se fragua antes de su arribo a la Facultad de Medicina y ella lo moldea aún más con facetas ligadas al *saber* (conocimientos), al *saber ser* (actitudes, hábitos y valores) y al *saber hacer* (variadas habilidades). Sin embargo, resulta al menos dudoso que logre mudar absolutamente a los comprometidos de manera bienintencionada con el modelo alternativo y menos aún, desde luego, a quienes, aparentemente encuadrados en lo nuevo, pretenden, en realidad, ventajas económicas dentro del tradicional modelo hegemónico que, como se dijera, aún prevalece en el sistema argentino de atención médica.

El salto cualitativo que conduce desde uno hacia otro modelo, defendido a menudo de encendido y dogmático modo, transportaría sin escalas desde características que no necesariamente son descartables en totalidad hacia otras que no debieran aceptarse acríticamente. En este sentido, lo superador en potencia no debiera ceñirse a lo meramente enunciativo ni a lo imperfectamente implementado desde que ello, de fallar, puede tronchar por largo tiempo algo deseable y progresivo que hubiere podido llevarse a cabo de habérselo afrontado de forma inteligente y realista.

Desde la convicción de que lo antedicho no conlleva ignorar que se deban mejorar y perfeccionar facetas desventajosas de la formación y de la práctica profesionales sino que, al hacerlo, cabe que se tome en cuenta que el tránsito académico no alcanza para cambiar *ad integrum* toda la historia precedente, surgen nuevos interrogantes que distan de agotar las eventuales preguntas que pudieren formularse en torno al tema:

1. ¿Qué tan descartable es el modelo hegemónico y que tan recomendable es el alternativo?
2. ¿No es el sistema de atención médica el que condiciona el sistema de formación médica y, por ende, el modelo a seguir por este último?
3. De ser así y de no satisfacer aquél las necesidades de salud comunitaria ¿no habría que modificarlo anteriormente?
4. ¿Resulta atendible el proceder inverso; esto es, que desde un cambio en el sistema de formación médica devenga posible transformar diacrónicamente el sistema de atención homónimo para el bien colectivo?
5. ¿Cuán procedente sería hacer interactuar lo más rescatable de lo hoy reprobado por antiguo con lo más prometedor de lo considerado aconsejable, llegando a conformar, acaso, un tercer modelo intermedio, de híbrida naturaleza? A guisa de ejemplo, existen ya casos de hibridización curricular médica, como el referido por Nanda y col.³
6. ¿Y si, siguiendo esa lógica, se instrumentaren variaciones mejoradoras intermedias temporalmente convergentes en ambos sistemas?
7. Más allá de las comprensibles modificaciones de época, los avances científico-tecnológicos y las entendibles necesidades de cambio... ¿por qué excelentes profesionales de la salud, formados en el paradigma tradicional, descartan de cuajo sus facetas rescatables y aceptan acríticamente el nuevo paradigma? ¿A qué obedece ese giro copernicano de 180° y esa estrategia a todo o nada que, en desmedro de opciones híbridas evolutivas, manifiesta simultáneo desdén hacia su propia formación? ¿Se tratará de un fuerte convencimiento que lleva a no ponderar interrogantes pendientes? ¿Será esnobismo? ¿Responderá a ventajas académicas, económicas y/o políticas? ¿O existirán otras razones altruistas o egoístas aún no clarificadas?

En fin, restan indudablemente interrogantes y dudas como para adoptar, entre gallos y medianoche, decisiones radicales. No se trata de ser indecisos u osados, de confundir ejecutividad con irresponsabilidad o transformación con aventura, sino que, a mi modesto entender, bastaría con ser más fieles hacia nuestra condición de *Homo sapiens sapiens*; esto es, y a este respecto, actuar de manera más racional que emocional; vale decir, como lo traduciría algún neurocientífico: *centrar nuestro proceder más en la corteza pre-frontal que en el sistema límbico en general y en la amígdala cerebral en particular, por buenas que fueren las conexiones entre ambos*.

REFERENCIAS

1. Chiara R, Dargoltz D, Alech Risso Z: Experiencia de Reforma Curricular

en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Rosario. En: Pulpeiro A, Schuster N, Milei J, Editores. Aportes para un cambio curricular en Argentina 2001. Buenos Aires: Facultad de Medicina UBA y Organización Panamericana de la Salud; 2001.p 71-77

2. D'Ottavio AE, Bassan N. Reflections on remaining obstacles in a primary-care oriented pure PBL curriculum after twelve years of implementation. Journal of Problem Based Learning in Higher Education. 2014; 2(1):1-3

3. Nanda B, Manjunatha S. Indian medical students' perspectives of problem-based learning experiences in undergraduate curriculum: One size does not fit all J Educ Eval Health Prof. 2013; 10: 11

CORRESPONDENCIA:

Alberto Enrique D'Ottavio

Matheu 371

2000 Rosario (Santa Fe)

Argentina

Mail: aedottavio@hotmail.com



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 2014;3:7-10.

Editorial:

REFLECTIONS ON MODELS FOR MEDICAL TRAINING AND PRACTICE. INNOVATION OR RENEWAL?

Alberto Enrique D'Ottavio

**Honorary Professor, Faculty of Medical Sciences and
Member of the Research Council,
Rosario National University,
Rosario. Argentina**

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

[Version en español](#)

Context and questions

Based on well-regarded but simultaneously polemic standpoints from medical and non-medical subjects two antithetic models of medical training and practice have been established: the hegemonic (dominant or biomedical) model and the innovative bio-psycho-social paradigm¹.

Consequently, all the supposedly negative aspects were assigned to the dominant model whereas all the theoretically positive ones were attributed to the alternative model which in addition to looking more appealing and understandable provides a sort of epic feeling to its followers, neutralizing simultaneously any reformist

attitude.

Beyond its original strengths, this perception, however, leads to mandatory questions when enriching debates for guiding toward feasible positions are intended.

Initially, one of those questions may be whether these two rigid paradigms, facing what is allegedly unfavorable (i.e: not necessary) with that idealistically beneficial to be achieved (i.e: advisable), reflect reality as in fact is.

In this regard, and as happened in Argentina, the question arises on how to classify those teachers, researchers and practicing physicians who often adhere to several features related with the alternative model even working in a hegemonic model sphere of activity. A frequent argument is that these deal with minority or inexistent cases. If so, this has to be reliably appraised.

Conversely, if long lasting Argentinean curricular experiences based on the alternative model are considered², the question emerging is how to incorporate physicians trained in that framework in an Argentinean health care system where the dominant model is still prevailing.

Further doubts and reflections

While personal behavior is built previously to accessing to medical schools, these institutions provide knowledge, attitudes, habits, values and skills apt to produce behavioral changes for good. However, it becomes doubtful that the medical career may solely change those well-intentioned persons committed with the alternative model and, of course, to those who, despite looking fanaticized with the new model, actually pursue economic advantages into the still prevailing traditional model.

The qualitative leap leading to the alternative paradigm may carry from allegedly unfavorable characteristics to others, theoretically better but critically not appraised, as yet. It follows that every potentially surmounting proposal does not have to be imperfectly implemented since, if it fails, may shatter something desirable and gradually suitable to be achieved.

The abovementioned reflections do not imply ignoring, that unfavorable features in medical training and practice do not have to be improved. It only points out that, when pursuing it, the medical career does not modify *ad integrum* the former student behaviors. Consequently, other questions may be listed without intending to exhaust the issue:

1. How dispensable and advisable are the respective hegemonic and alternative models?
2. Is the health care system determinant for the medical formation?

3. If so, would the health care system have to establish the most convenient model to be adopted by medical schools?

4. In the same sense and in case that the health care system reveals unsatisfactory for community needs, would it has to be formerly changed? Is it possible that an initial change in medical formation may diachronically improve the health care system at last?

5. Rescuing the more valid aspects of currently considered unsatisfactory and outdated model and hybridizing it with the more promising features of the new trends, is it possible to structure an intermediate model? In this regard, examples of curricular hybridization already exist as reported by Nanda et al.^{3/SUP>}

6. Furthermore, if in accordance with it intermediate improving variations in both systems (health care and medical career) simultaneously are implemented, may they converge satisfactorily as times goes by?

7. Understanding the epochal changes, the scientific-technological advances and the needs of changes in medical training and practice, it remains unsolved some complementary and related questions: Why outstanding professionals, trained in the so called dominant paradigm, firmly discard its redeemable features and accept proposals critically not appraised? What underlies in this Copernican twist, this all-or-nothing strategy, this ignorance of evolutionary hybrid options and this disdain towards their own medical training? Do firm convictions lead them to overcome still pending questions about this issue? May be snobbism? Political, economical or academic advantages, perhaps? Or other altruistic or egoistic not yet clarified reasons?

Summing up, enough questions and doubts still remain for adopting hasty radical decisions. It does not mean to be indecisive or courageous, to confuse efficiency with irresponsibility and transformation with adventure. Rather, it means to be faithful with our condition of Homo sapiens sapiens; in other words, acting more rational than emotional or even from a neuroscientific standpoint: *focusing our behavior more in the prefrontal cortex than in the limbic system in general and in the cerebral amygdala in particular, however good its interconnections are.*

REFERENCES

1. Chiara R, Dargoltz D, Alech Risso Z: Experiencia de Reforma Curricular en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Rosario. En: Pulpeiro A, Schuster N, Milei J, Editores. Aportes para un cambio curricular en Argentina 2001. Buenos Aires: Facultad de Medicina UBA y Organización Panamericana de la Salud; 2001.p 71-77
2. D'Ottavio AE, Bassan N. Reflections on remaining obstacles in a primary-care oriented pure PBL curriculum after twelve years of implementation. Journal of Problem Based Learning in Higher Education. 2014; 2(1):1-3
3. Nanda B, Manjunatha S. Indian medical students' perspectives of problem-based learning experiences in undergraduate curriculum: One size does not fit all J Educ Eval Health Prof. 2013; 10: 11



CORRESPONDENCE:
Alberto Enrique D'Ottavio
Matheu 371
2000 Rosario (Santa Fe)
Argentina
Mail: aedottavio@hotmail.com



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:

CONOCIMIENTOS Y PRÁCTICAS SOBRE FARMACOVIGILANCIA EN PERSONAL DE ESTOMATOLOGÍA

Anabel Ruiz Hernández, María Aida Cruz Barrios,
Juan Antonio Furones Mourelle

Policlínico Docente Andrés Ortiz, Guanabacoa.
Escuela Nacional de Salud Pública, La Habana.
Cuba.

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2014;3:11-17.

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

Comentario del revisor Carlos G. Musso, MD, PhD. Ex-Jefe de Trabajos Prácticos de la Cátedra II de Farmacología de la Universidad de Buenos Aires. Sub-Jefe del Servicio de Nefrología y Medio Interno del Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

Comentario de la revisora Paula A. Enz, MD. Ex-Jefa de Trabajos Prácticos de la Cátedra II de Farmacología de la Universidad de Buenos Aires. Jefa de la Sección de Linfomas Cutáneos y Fotoféresis del Servicio de Dermatología. Hospital Italiano de Buenos Aires - Argentina.

SUMMARY

Cuban system of pharmacovigilance had insufficient reports of adverse drug reactions from personal of dentistry, which constitutes a problem. Our aim was identify knowledge and practical of pharmacovigilance from dentists at Guanabacoa municipality.

Method. Observational, descriptive and traverse study. We inquired 104 people (45 dentists and 59 technicians) about knowledge and practical in pharmacovigilance. We also asked about years of professional experience, specialty or scientific category. The study was conducted from December 2011 to January 2012.

Results. We observed dentists didn't know adverse drug reaction concept (99%) although they recognized drug can cause adverse reaction (76%); they didn't know the Cuban official model to report adverse drug reactions (94,2%) but the majority recognized pharmacovigilance usefulness (92,3%); they said inform an adverse drug reaction if it appear (85,6%); dentists didn't consult correct sources of information about pharmacovigilance (63,5%); not all of them asked to patient about medications (75%); greater part of them never reported an adverse drug reaction (90,4%). Much of these persons had more than 5 years of professional experience (65,4%); more than middle of dentists was specialist (55,6%) but a few of them showed educational or scientific category (9,8%).

Conclusions. The knowledge and practical in pharmacovigilance from dentists were deficient; educational and administration strategies about pharmacovigilance can revert these results and improve sanitary attention.

KEY WORD: Pharmacovigilance. Adverse drug reaction. Dentistry. Knowledge.

RESUMEN

Introducción. Existe escaso reporte de reacciones adversas a los medicamentos por personal de estomatología, lo que constituye un problema en el sistema cubano de farmacovigilancia.

Objetivo. Identificar el nivel de conocimientos y prácticas que tiene el personal de estomatología del municipio Guanabacoa sobre farmacovigilancia.

Método. Estudio observacional descriptivo, transversal. Se encuestaron 104 personas, 45 estomatólogos y 59 técnicos. Se midieron variables relacionadas con conocimientos y prácticas en farmacovigilancia así como años de experiencia profesional, especialidad y

categoría científica o docente de los encuestados.

Resultados. El 99% no conocía el concepto de reacción adversa a medicamentos, aunque 76% reconoció que los medicamentos pueden provocarlas; 94,2% no conoce el modelo oficial cubano para reportar reacciones adversas; 92,3% reconoce la importancia de la farmacovigilancia y 85,6% dijo informar la reacción adversa de observarla; 63,5% no consulta fuentes de información correctas sobre reacciones adversas; 75% pregunta al paciente sobre los medicamentos que toma; 62,5% le informa sobre posibles reacciones adversas y 90,4% nunca ha reportado una. El 65,4% tenía más de 5 años de experiencia profesional, 55,6% de los estomatólogos eran especialistas y 9,8% poseían categoría docente o científica.

Conclusiones. Los conocimientos y prácticas en farmacovigilancia del personal estomatológico encuestado fueron deficientes; son necesarias estrategias educativas y de gestión para revertir estos resultados y así mejorar la atención sanitaria que se brinda en estos servicios.

PALABRAS CLAVE: farmacovigilancia. Reacciones adversas. Estomatología, conocimientos, prácticas.

INTRODUCCIÓN

La farmacovigilancia es el conjunto de actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de las reacciones adversas a los medicamentos (RAM); se desarrolla después que los medicamentos se registran para su comercialización pues existen diferencias entre los resultados de los ensayos clínicos previos al registro y los que se observan después en las condiciones habituales de la práctica médica, sobre todo porque un mayor número de personas se exponen al fármaco sin las condiciones especiales que se dan en estos ensayos y durante un mayor tiempo. Por eso deben vigilarse las RAM durante todo el tiempo que el medicamento esté en el mercado^{1,2}.

Las RAM representan un problema de la Salud Pública y han adquirido gran importancia mundial, al estar asociadas a elevada morbilidad, mortalidad, disminución del cumplimiento y éxito de los tratamientos, así como también directa e indirectamente a un elevado costo médico^{1,2}.

La notificación voluntaria de RAM por profesionales de la salud es el método de farmacovigilancia más utilizado. Cada país dispone de una metodología propia para su ejecución. En Cuba, se utiliza el modelo 33-36-02 del Ministerio de Salud Pública para reportar sospechas de RAM³; este modelo está disponible en cada unidad que presta asistencia médica. La información generada se evalúa de forma periódica por especialistas para identificar posibles problemas de seguridad por el uso de los medicamentos, los cuales son enviados a las autoridades sanitarias y a la Industria Farmacéutica.

La principal limitación de este método estriba en el bajo porcentaje de reportes que se efectúan, se asegura que sólo se notifica entre el 2 y el 5% de las RAM que se producen².

El personal de estomatología no está exento de esta actividad pues atiende a pacientes que utilizan medicamentos que provocan con frecuencia RAM, como anestésicos, analgésicos-antiinflamatorios, antimicrobianos, medicina verde; utiliza pastas, cementos, geles, colutorios, sustancias químicas componentes de materiales de uso dental como eugenol y otros productos para el tratamiento local de la enfermedad bucal, de los cuales no se obtiene información del área médica⁴⁻⁸.

Según datos de la Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia,⁸ durante el año 2010 sólo el 29% de las notificaciones de RAM fue realizada por personal de estomatología; en años anteriores el reporte por este personal es aún más bajo con relación a otros profesionales. El escaso reporte de RAM en estomatología constituye hoy día un problema en el sistema cubano de farmacovigilancia, que puede estar relacionado con desconocimiento y falta de preparación de sus profesionales acerca de las RAM, como reflejan estudios realizados en otras especialidades^{10,11}.

Los objetivos de este estudio fueron identificar conocimientos y prácticas sobre farmacovigilancia en el personal de Estomatología del Municipio Guanabacoa así como caracterizar al personal de atención estomatológica según profesión, especialidad, años de experiencia laboral y calificación científica/docente.

MÉTODO

Se realizó un estudio observacional descriptivo y transversal.

El universo estuvo constituido por 148 estomatólogos y técnicos de atención estomatológica de la clínica "Yuri Gómez Reinoso" y los Policlínicos "Andrés Ortiz" y "Julio Antonio Mella", que se encontraban laborando entre los meses de diciembre de 2011 y enero de 2012.

Se encuestaron 104 personas, 70.3% del total de estomatólogos y técnicos de las tres instituciones. De las 44 personas que no se encuestaron, 34 estaban ausentes por vacaciones, colaboración en el extranjero, enfermedad o licencia de maternidad y 10 no quisieron participar.

Se consideraron conocimientos correctos sobre el concepto de RAM si el encuestado identificó que éstas se producen en dosis terapéuticas; sobre seguridad de los medicamentos si respondió que todos los medicamentos, incluyendo la medicina natural, pueden provocar RAM; sobre el modelo de notificación espontánea, si respondía que lo conocía e identificaba entre cinco y cuatro aspectos que incluye; sobre la importancia de la farmacovigilancia, si respondió que sí resulta beneficiosa para su trabajo; sobre el reporte de

sospechas de RAM, si respondió que informaría la RAM de observarla.

Con relación a las prácticas, se consideraron correctas si al preguntar por fuentes de información de medicamentos señaló que emplea cinco o más de las que se preguntan; sobre preguntar al paciente por medicamentos y si le informa de posibles RAM, si respondió siempre; sobre conducta ante una RAM, si respondió que suspende el tratamiento, le dice al paciente que no lo tome más y llena un modelo que se utiliza en Cuba para reportar RAM; sobre actualización en farmacovigilancia, si respondió que recibió alguna capacitación; sobre si ha reportado una RAM, si respondió de forma afirmativa.

Además, se registró la profesión (técnico, estomatólogo), los años de experiencia profesional (menos de un año, entre uno y cinco años, más de cinco años) y en los estomatólogos se exploró si eran especialistas y si poseían categoría docente o científica.

Se diseñó un cuestionario que fue sometido a opinión de expertos en farmacovigilancia (anexo) y validado previamente al estudio; se aplicó por la autora principal de forma sorpresiva en las mismas áreas de trabajo, sin hacer comentarios que pudieran inducir las respuestas o contaminar los resultados.

La investigación se realizó de acuerdo a principios éticos, El protocolo fue aprobado como proyecto institucional del policlínico Andrés Ortiz, las encuestas fueron anónimas, el personal que no deseó participar no fue encuestado y no tuvo ninguna implicación personal o de trabajo, la información registrada solo se utilizó con fines investigativos.

Se utilizó estadística descriptiva, distribución de frecuencias y porcentaje de las variables empleadas.

RESULTADOS

En la tabla 1 se observa que 56,7% eran técnicos y 65, 4% tenían más de 5 años de experiencia profesional.

Tabla 1. Personal de estomatología según profesión y años de experiencia profesional

Experiencia	Profesión				Total	
	Estomatólogos		Técnicos		No.	%
	No.	%	No.	%		
Menos de 1 año	10	9,6	2	1,9	12	11,5
De 1 a 5 años	13	12,5	11	10,5	24	23,1
Más de 5 años	22	21,1	46	44,2	68	65,4
Total	45	43,3	59	56,7	104	100

De los 45 estomatólogos, 4 (9.8%) poseían categoría científica o docente y 20 (55,6%) tenían una especialidad.

Con relación a los conocimientos, la tabla 2 muestra que 99% no identificó en el concepto de RAM que éstas se producen en dosis terapéuticas, 73% consideró que todos los medicamentos, incluyendo la medicina natural, pueden provocar RAM y solo 5.8% conocía el modelo oficial cubano para reportar RAM; 92.3% reconoció la importancia de la farmacovigilancia pues la consideró beneficiosa para su trabajo y 85.6% dijo informar la RAM si la observara.

La tabla 2 también expone que 63.5% no empleaba todas las fuentes de información para conocer sobre la seguridad de los medicamentos, 25% no preguntaba al paciente qué medicamentos toma, 37.5% no brindaba información sobre las posibles reacciones adversas que pueden provocar los medicamentos que indica en la consulta, 90.4% no sabía que debe llenar un modelo cuando sospecha que el paciente presenta una RAM, solo 12.5% recibió alguna capacitación en el tema y 90.4% nunca reportó una RAM.

Tabla 2. Personal de estomatología según respuestas sobre conocimientos y prácticas sobre farmacovigilancia

Conocimientos	Respuestas	
	Correctas No. (%)	Incorrectas No. (%)
Concepto de reacción adversa	1 (1,0)	103 (99,0)
Seguridad de los medicamentos	76 (73,0)	28 (27,0)
Modelo de notificación espontánea	6 (5,8)	98 (94,2)
Importancia de la farmacovigilancia	96 (92,3)	8 (7,7)
Se reportan sospechas de RAM	89 (85,6)	15 (14,4)
Prácticas		
Fuentes de información sobre medicamentos	38 (36,5)	66 (63,5)
Pregunta al paciente por medicamentos	78 (75,0)	26 (25,0)
Informa al paciente de posibles RAM	65 (62,5)	39 (37,5)
Conducta ante una RAM	10 (9,6)	94 (90,4)
Actualización en farmacovigilancia	13 (12,5)	91 (87,5)
Ha reportado una RAM	10 (9,6)	94 (90,4)

La tabla 3 muestra que de forma general hubo más respuestas correctas en estomatólogos que en técnicos; se observó que a más años de experiencia profesional las respuestas correctas no aumentaron; poseer categoría científica o docente no mostró casi diferencia en cuanto a respuestas correctas sobre conocimientos pero sí en prácticas, que fueron mejores en los estomatólogos que no poseen categoría alguna; por último los estomatólogos especialistas respondieron mejor sobre conocimientos pero no sucedió así en las preguntas sobre prácticas.

Tabla 3. Distribución porcentual de respuestas correctas sobre conocimientos y prácticas de farmacovigilancia según características del personal de estomatología.

		Conocimientos	Prácticas
Profesión	Estomatólogo	55,5	29,3
	Técnico	48,5	27,9
Años de experiencia	Menos de 1 año	77,5	41,6
	1 a 5 años	64,6	29,8
	Más de 5 años	61,7	34,6
Categoría científica o docente	Si	55,0	29,2
	No	55,6	37,0
Especialidad	Si	57,0	35,0
	No	54,4	37,3

DISCUSIÓN

La mayoría de los estomatólogos y técnicos encuestados no conoce el modelo cubano para reportar reacciones adversas y algunos no consideran que todos los medicamentos pueden provocar reacciones adversas, por lo que la percepción del riesgo que representa el uso de los medicamentos entre ellos es baja.

Entre las respuestas sobre el concepto de RAM predominó "una RAM es una reacción alérgica" y "es una reacción no esperada", lo cual demuestra desconocimiento sobre RAM pues las reacciones alérgicas sólo son un tipo de ellas.

Otros resultados que apoyan el criterio de los autores de baja percepción de riesgo entre los encuestados, están relacionados con las respuestas a las preguntas sobre prácticas en farmacovigilancia. No informarle al paciente sobre las reacciones adversas que pueden presentarse con el medicamento que indica contribuye al abandono del tratamiento y por tanto al no cumplimiento del objetivo terapéutico; si no pregunta por los medicamentos que toma es difícil evitar interacciones medicamentosas¹².

El hecho de que la mayoría no ha reportado nunca una RAM y no conoce la metodología para hacerlo hace dudar de la capacitación recibida sobre el tema. Uno de los objetivos instructivos de la asignatura Farmacología, de la carrera de Estomatología, señala "Confeccionar y analizar notificaciones de reacciones adversas a los medicamentos en el Sistema de Farmacovigilancia" y el tema VI del programa permite darle salida, a través de una conferencia y una clase práctica con el modelo oficial cubano. Pero en la práctica no se conoce si esto se logra. Según la experiencia de los coautores en la docencia de pregrado, el tema se aborda con más o menos profundidad, en dependencia de la motivación personal del profesor. Además, si el estudiante no utiliza más el modelo de notificación de RAM durante su formación, es muy difícil que lo recuerde y emplee luego en su práctica asistencial.

Varios autores también reportan conocimientos insuficientes sobre RAM en odontólogos, así como prácticas deficientes^{10,13-14}.

Cualquier trabajador sanitario que brinde atención a pacientes debe estar capacitado para detectar o evitar una RAM, el modelo cubano para reportarlas incluye entre sus posibles notificadores no sólo a profesionales sino también a técnicos y contiene además la categoría "otros", que amplía la oportunidad de que diferentes trabajadores sanitarios utilicen el modelo^{3,12}.

Los resultados observados pueden estar relacionados con la preparación en farmacovigilancia del personal de estomatología durante su formación; debe valorarse el tiempo y las actividades dedicadas al tema, según experiencia en la docencia de pregrado en farmacología de dos de los autores. La calidad de la formación posgraduada también pudo influir, pues no se observaron mejores respuestas entre aquellos con más experiencia profesional ni entre los de mayor calificación científica. La Universidad Médica de La Habana, la Dirección Nacional de Estomatología y el Ministerio de Salud Pública, a través del Departamento de Farmacoepidemiología de la Dirección Nacional de Medicamentos y Tecnologías Médicas deben considerar estos resultados y en conjunto trazar estrategias para mejorar la actuación del personal de estomatología en el uso racional de los medicamentos.

El éxito de las estrategias que se desarrollen contribuirá a incrementar las competencias así como las notificaciones de RAM. A su vez, permitirán cumplir las funciones de los profesionales y técnicos, sobre todo la que señala "tener en cuenta las indicaciones de los comités farmacoterapéuticos en la prescripción de medicamentos"¹⁵.

Dentro de las limitaciones de este estudio están las propias de los realizados mediante una encuesta, donde el sesgo de información está presente; además el tamaño de las observaciones pudo restringir la magnitud del problema, sin embargo no invalidan los resultados obtenidos.

Se concluye que los conocimientos y prácticas en farmacovigilancia del personal estomatológico encuestado fueron deficientes; son necesarias estrategias educativas y de gestión para revertir estos resultados y así mejorar la atención sanitaria que se brinda en estos servicios.

REFERENCIAS

1. Furones JA, Pérez J. Necesidad de la Farmacoepidemiología. En: Colectivo de autores. Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos. La Habana: Editorial Academia; 2010. p. 1-14.
2. Furones JA. Reacciones adversas. Farmacovigilancia e interacciones medicamentosas. En: Vergel Rivera G, Tasé Martínez MJ, Groning Roque E. Farmacología en el proceso de atención de enfermería. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009. P. 52-88.
3. Departamento de Farmacoepidemiología. [Internet]. La Habana, Ministerio de Salud Pública; c1999-2012 [actualizado 18 Ene 2012; citado 30 Ene 2012]. Normas y procedimientos de trabajo del sistema cubano de farmacovigilancia; [aprox. 96 pantallas]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2012/10/normas-y-procedimientos-2012.pdf>
4. Sarrafi N, Pemberton MN, Thornhill MH, Dheaker ED. Adverse reactions associated with the use of eugenol in dentistry. British Dental Journal [Internet]. 2002 [citado 2012 Jun 22]; 193 (5): 257-259 Disponible en: <http://www.nature.com/bdj/journal/v193/n5/pdf/4801539a.pdf>
5. García AJ, Ávila Y, Alonso L, López P, Ruiz AK, Morón F. Reacciones adversas reportadas por consumo de productos naturales en Cuba durante 2003. Rev Cubana Plant Med [Internet]. 2009 Mar [citado 2012 Jun 22]; 14(1): [aprox. 10 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962009000100002&lng=es
6. Raap U, Stiesch M, Reh H, Kapp A, Werfel T. Investigation of contact allergy to dental metals in 206 patients. Contact Dermatitis 2009; 60: 339-343.
7. Anónimo. Trastornos dentales inducidos por fármacos. Butlletí de Farmacovigilancia de Catalunya 2009; Vol. 7 (1)
8. Güitron Reyes MC, Carrillo Viejo MC. Reacciones adversas a medicamentos en la boca del adulto mayor. Revista ADM [Internet]. 2010 [citado 2011 Sep 30]; LXVII (4): 163-70. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2010/od104d.pdf>
9. Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia. Informe Anual del Sistema Cubano de Farmacovigilancia [Internet]. 2011 [citado 2012 Enero 30]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2011/03/fvinforme-anual-2010.pdf>
10. Macêdo LH, Lucia V, Souza AM. Percepção e condutas de profissionais da estratégia saúde da família acerca de reações adversas a medicamentos. Epidemiol Serv Saúde 2011; 20(1): 47-56
11. Peña Machado MA, Groning Roque E, Ruíz González M, Pérez Piñero J. Estudio exploratorio de farmacovigilancia en el personal médico. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2000 [citado 2011 Jun 22]; 16(2):[aprox.4p]Disponible en:http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252000000200001&lng=es&nrm=iso

12. Colectivo de autores. Manual de buenas prácticas de la prescripción. La Habana: Editorial Academia; 2010.

13. Battellino LJ, Bennun FR. Nivel de información y conducta farmacoterapéutica de los odontólogos. Revista de Saúde Pública [Internet]. 1993[citado 2012 Jun 22]; 27(4):291-299. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v27n4/09.pdf>

14. Ricco V, Virga MC, Aguzzi A. Problemas relacionados a los medicamentos: Farmacovigilancia en la profesión odontológica. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica [Internet]. 2012 [citado 2012 Ag 10]; 31 (2): 38-43 Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_aavft/article/viewFile/1800/1688

15. Colectivo de autores. Guías prácticas de estomatología. La Habana, Editorial Ciencias Médicas, 2003: 17.

ANEXO

Estimado colega: La presente investigación pretende identificar conocimientos y prácticas sobre farmacovigilancia. Es importante su colaboración en el llenado de este cuestionario <u>anónimo</u>. Gracias por su participación.	
Datos generales Profesión ☐ estomatólogo ☐ técnico Años de experiencia asistencial: ☐ < 1 año ☐ 1- 5 años ☐ > de 5 años Especialista: ☐ si ☐ no Cuál especialidad? _____ Categoría científica ☐ si ☐ no Cuál? _____ Categoría docente ☐ si ☐ no Cuál? _____	
1. ¿Qué entiende usted por reacción adversa (RA) provocada por medicamentos? _____	
2. ¿Considera que todos los medicamentos, incluyendo la medicina verde, pueden provocar RA? Si ☐ No ☐ No sé ☐	
3. ¿Sabe si existe un modelo oficial del MINSAP para informar sobre RA? Si ☐ No ☐ No sé ☐	
De responder si, mencione algunos datos que solicita el modelo:	
1. _____	4. _____
2. _____	5. _____
3. _____	6. _____
4. ¿Considera que la información que deriva de informar sobre las RA resulta beneficiosa para su trabajo? Si ☐ No ☐ No sé ☐	
5. Si cree que un paciente puede tener una RA, ¿lo informaría aunque no esté seguro de si es o no una RA? Si ☐ No ☐ No sé ☐	
6. ¿Qué fuentes utiliza para conocer sobre las RA a los medicamentos? Marque todas las fuentes que utilice. ☐ revistas médicas ☐ boletines ☐ prospecto del medicamento ☐ libros de texto ☐ infomed ☐ Formulario nacional de medicamentos ☐ ensayos clínicos ☐ reuniones del GBT Otras: _____	
7. Cuando se encuentra brindando asistencia médica a un paciente, ¿le pregunta por los medicamentos que toma? Siempre ☐ A veces ☐ Casi nunca ☐ Nunca ☐	
8. Cuando le indica un medicamento al paciente, ¿le informa sobre las posibles RA que éste le puede provocar? Siempre ☐ A veces ☐ Casi nunca ☐ Nunca ☐	
9. Si sospecha que un síntoma o signo que presenta el paciente puede ser una RA, ¿cómo procede habitualmente? ☐ Suspende el tratamiento y le dice al paciente que no lo tome más. ☐ Suspende el tratamiento e informa sobre la RA al director de la farmacia principal municipal	

RA, ¿como procede habitualmente?

- ☐ Suspende el tratamiento y le dice al paciente que no lo tome más.
- ☐ Suspende el tratamiento e informa sobre la RA al director de la farmacia principal municipal.
- ☐ Suspende el tratamiento, le dice al paciente que no lo tome más e informa al director de la farmacia principal municipal.
- ☐ Suspende el tratamiento, le dice al paciente que no lo tome más y llena un modelo que se utiliza en Cuba para reportar RA.
- ☐ Ninguna de las anteriores

10. ¿Ha recibido en alguna oportunidad, durante su ejercicio profesional, algún curso o capacitación sobre el reporte de RA a los medicamentos?

Si ☐ No ☐ No recuerdo ☐

11. ¿Ha reportado en alguna ocasión una RA a medicamento?

Si ☐ No ☐ No recuerdo ☐

CORRESPONDENCIA:

Dra. C María Aida Cruz Barrios
Calle 100 e/E y Perla,
Altahabana, Municipio Boyeros,
La Habana.
Cuba.
Mail: maria.cruz@infomed.sld.cu

Comentario del revisor Carlos G. Musso, MD. PhD. Ex-Jefe de Trabajos Prácticos de la Cátedra II de Farmacología de la Universidad de Buenos Aires. Sub-Jefe del Servicio de Nefrología y Medio Interno del Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

La farmacovigilancia es una rama fundamental de la farmacología desde el momento que permite seguir obteniendo información acerca de la efectividad clínica y seguridad de un fármaco, más allá de haberse ya aprobado todas las fases de evaluación exigidas para su uso clínico.

Por esta razón, este estudio es muy importante al detectar debilidades en la farmacovigilancia realizada por el personal de estomatología del Policlínico Docente Andrés Ortiz de La Habana (Cuba). Este diagnóstico es el paso inicial para poder elaborar un proceso de mejoras que conduzca al ejercicio de una adecuada vigilancia farmacológica.

Comentario de la revisora Paula A. Enz, MD. SEx-Jefa de Trabajos Prácticos de la Cátedra II de Farmacología de la Universidad de Buenos Aires - Argentina. Jefa de la Sección de Linfomas Cutáneos y Fotoféresis del Servicio de Dermatología. Hospital Italiano de Buenos Aires - Argentina.

El presente artículo "Conocimientos y prácticas sobre farmacovigilancia en personal de estomatología" de Ruiz Hernández y colaboradores, muestra claramente la gran diferencia entre la existencia de un sistema de farmacovigilancia y su real funcionamiento.

De ahí la medular importancia de poner en práctica procesos de evaluación y de mejoras continuas, a fin de poder garantizar la calidad en cualquier sistema en general, y en particular en aquellos vinculados al ámbito de la salud, como es en este caso.



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:](#)

REDUCCIÓN DE RUIDO EN SEÑALES DE ELECTROENCEFALOGRAMA: UNA APLICACIÓN PARA MEJORAR LAS IMÁGENES DE MAPEO CEREBRAL

Gerardo Luna-Guevara

**Maestría en Ingeniería Eléctrica, Facultad de Ingeniería, UNAM.
Departamento de Psiquiatría y Salud Mental,
Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México México DF.**

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2014;3:18-25.

[gerlg @ unam.mx](mailto:gerlg@unam.mx)

[Comentario de la revisora Dra. Maria del Carmen Garcia.](#) Neuróloga, coordinadora sección epilepsia. Servicio de Neurología. Hospital italiano de Buenos Aires. Argentina.

[Comentario del revisor Dr. José María Trejo Gabriel y Galán.](#) Jefe de Neurología del Hospital Universitario de Burgos. España.

RESUMEN:

Los trabajos de reducción de ruido en el electroencefalograma (EEG) son muy específicos, en los cuales se trata de eliminar artefactos visibles en la señal, como el movimiento muscular que influye en la señal para zonas adyacentes.

El objetivo de este trabajo es la reducción del ruido en señales de EEG y verlo reflejado en una imagen de mapeo cerebral.

Al paciente se le tomo un estudio de EEG en condiciones ambulatorias. Aplicando la técnica del análisis multiresolución se separa y descompone el comportamiento general y el detalle de la señal para luego reconstruir un estimado de la señal original. Se obtuvo un error cuadrático medio: $E = 3.5\%$. Posteriormente usando algoritmos de graficación en 2D se generó una imagen del mapeo cerebral.

Los resultados obtenidos son alentadores y dan pauta para continuar y generar una base de datos normativos de señales de EEG para diversas patologías.

PALABRAS CLAVE: Electroencefalograma. Imágenes cerebrales. Multiresolución. Ruido.

SUMMARY: NOISE REDUCTION BRAIN MAPPING IMAGES FROM EEG SIGNALS

The noise reduction works in the electroencephalogram (EEG) are very specific, where it is visible to remove artifacts in the signal, such as muscle movement influencing the adjacent signal.

The aim of this work is the reduction of noise in EEG signals and sees it reflected in brain mapping an image.

The patient took an EEG study in ambulatory conditions. Applying multiresolution analysis technique decomposes disband and general behavior and the detail of the signal and then reconstruct an estimate of the original signal. They obtained a mean square error $E = 3.5\%$. Later graphing algorithms using 2D image was obtained brain mapping.

The results are encouraging and give pattern to continue and generate a normative database of EEG signals for various pathologies.

KEYWORDS: Brain imaging. Electroencephalogram. Multiresolution. Noise.

INTRODUCCIÓN

En todo proceso de adquisición de señales biomédicas, las mediciones tomadas poseen cierto grado de distorsión debido a varios factores algunos son; ruido térmico, interferencia electromagnética o movimientos del paciente ¹. Conforme se producen más adelantos tecnológicos en la actualidad, cada vez se hace más importante encontrar aplicaciones enfocadas en el mejoramiento de la calidad de vida del hombre. Un factor en particular es la salud; debido a que es necesario detectar enfermedades, antes de que estas lleguen a su etapa terminal; este es un tema que viene siendo estudiado por la medicina desde hace varios años. Así mismo en la última década, se ha intensificado la búsqueda de nuevos métodos y sistemas, que empleando conceptos de ingeniería han permitido alargar la vida de personas o en su defecto detectar a tiempo una variedad de enfermedades.

Este artículo presenta un análisis multiresolución con wavelets con aplicación a señales de actividad eléctrica cerebral, electroencefalograma (EEG), para minimizar el ruido de fondo como lo es la interferencia eléctrica y movimientos musculares. El EEG es una técnica no invasiva que tiene un rol importante en el diagnóstico de enfermedades y es de mucho uso en las áreas de la investigación psicológica y médica.

Los Wavelets son una herramienta de análisis tiempo-frecuencia de gran utilidad en el área de señales biomédicas, una señal puede ser representada como la sumatoria de wavelets los cuales son fundamentalmente idénticos excepto por un factor de traslación y dilatación, de ahí que una señal puede ser representada de forma completa por los coeficientes wavelets. Estos coeficientes proporcionan información de gran importancia en el dominio del tiempo y la frecuencia el cual puede ser utilizado para caracterizar una señal. Una función wavelet, conocida como wavelet "madre", genera una familia de wavelets que son trasladados y dilatados que son versiones del wavelet madre ². Debido a la naturaleza no estacionaria de las señales del EEG y electrocardiogramas, que frecuentemente son contaminadas con ruido externo, los wavelet han tenido gran éxito, específicamente la transformada wavelet ha sido utilizada en electrocardiograma (ECG) con el objeto de poder diagnosticar desórdenes cardiovasculares y en señales de EEG para el diagnóstico de desórdenes neurofisiológicos, en reducción de ruido donde se trata de eliminar artefactos visibles como la perturbación generada por el movimiento de los ojos ^{3 4}.

Para llevar a cabo esta tarea se requiere establecer un umbral sobre los coeficientes wavelet para "eliminar" el ruido que está asociado con los coeficientes de menor valor, y al realizar una reconstrucción obtendremos una aproximación de la señal original; la idea es que una versión más clara de la señal original resulte cuando sólo las componentes más significativas son retenidas.

Sea el modelo siguiente, donde f la señal original con ruido y $\hat{f}$ la señal estimada, se desea que el error medio cuadrado de como resultado un valor lo más pequeño posible.

$$R(f, \hat{f}) = E \left[(f - \hat{f})^2 \right] \quad (1)$$

Se toma como señal de trabajo el estudio de un sujeto con problema o evento vascular cerebral (EVC), la cual es una alteración neurológica que se caracteriza por una aparición brusca, generalmente sin aviso, con síntomas de 24 horas o más, causando secuelas y muerte. Destaca como la causa más común de incapacidad en adultos y es la quinta causa de muerte en nuestro país, un EVC, puede ocurrir cuando una arteria se obstruye produciendo interrupción o pérdida repentina del flujo sanguíneo cerebral o bien, ser el resultado de la ruptura de un vaso, dando lugar a un derrame y un prueba para su detección temprana es un estudio de EEG.

Lo anterior no lleva a establecer la siguiente pregunta, ¿cómo mejorar la señal del EEG para ser más precisos en el diagnostico ya sea a través del estudio de EEG y su correlación anatomo-eléctrica en el mapeo cerebral? De donde planteamos los siguientes objetivos, 1) Minimizar el ruido en un EEG, 2) Generar el mapeo cerebral con mayor precisión.

MATERIAL Y METODOS

Se planteó una investigación de cuantitativa, para la reducción del ruido en el electroencefalograma donde los datos se obtuvieron en el laboratorio con un sistema digital de electroencefalografía de 34 canales, con un tiempo de registro 30 minutos, la colocación de electrodos de acuerdo al sistema 10-20 internacional usando 21 electrodos, se usó una resolución de 16 bits muestreados a 200 Hz. Los pacientes se presentan en condiciones ambulatorias. Nuestra variable de estudio es la señal del EEG en el espacio tiempo y frecuencia.

Análisis Multiresolución con wavelets.

Para reducir el ruido empleando la transformada wavelet discreta (TWD), asumimos el siguiente modelo, empleado para encontrar una aproximación a los valores de $x[n]$ y $y[n]$ es:

$$y[n] = x[n] + \eta[n] \quad n = 1, \dots, N \dots (2)$$

Donde $x[n]$ es la señal sin perturbaciones, $\eta[n]$ es un proceso aleatorio blanco Gaussiano con media $\mu=0$ y varianza 1, N es la longitud de la señal. La TDW tiene propiedades en sus funciones bases que hacen posible obtener una buena aproximación de señales que contienen ruido aditivo. Si las funciones base de TDW son ortonormales, entonces la transformada del ruido blanco Gaussiano $\eta[n]$ corresponde a otro de igual estructura, blanca Gaussiana $\varepsilon[n]$, de la misma amplitud de $\eta[n]$ por lo que

$$W\{y[n]\} = W\{x[n]\} + W\{\eta[n]\} \dots (3)$$

Resolviendo para $x[n]$

$$W\{x[n]\} = W\{y[n]\} - W\{\eta[n]\} \dots (4)$$

En general, el valor de ε no se conoce, así que la componente del ruido se le asigna un valor λ , tal que

$$X[n] = W^{-1}\{y[n] - \lambda\} \dots (5)$$

La eliminación del ruido mediante la técnica de reducción de ruido, consiste en eliminar la contribución correspondiente al valor estimado λ , de cada uno de los coeficientes wavelet en $W\{y[n]\}$.

Una opción consiste en emplear el procedimiento de limitación por nivel motivada por lo siguiente:

- 1) La propiedad de no correlación de la TDW genera una señal poco densa, la mayoría de los coeficientes libres de ruido son cero o cercanos a cero.
- 2) El ruido está distribuido de igual forma en todos los coeficientes.
- 3) Se supone que la potencia del ruido es mucho menor que la de la señal útil.

El valor del umbral corresponde a un compromiso entre la cercanía del ajuste y el suavizado: un valor pequeño da como resultado una señal de salida con forma cercana a la entrada, por ello, la remoción de ruido es insuficiente. Por el contrario un valor de umbral muy alto produce una señal de salida con muchos coeficientes iguales a cero, esto es demasiada distorsión y pérdida de información ⁵.

Criterios de umbral. Las propuestas para el valor de umbral mencionados son ^{6,7}.

Umbral fijo: Los coeficientes wavelets más pequeños están dominados por el ruido, mientras que los coeficientes con valores absolutos grandes poseen más información de la señal que el ruido. Por esto el valor absoluto de los coeficientes más pequeños que están por debajo del umbral fijo T , se sustituyen por cero:

Donde $d[i]$ es el coeficiente de detalle wavelet k del nivel l . Aunque esta función de umbralización es buena para reproducir señales con discontinuidades o cambios abruptos, también produce artefactos en la señal reconstruida debido a la discontinuidad presente en el valor de umbral λ .

Umbral flexible: en este caso, se reducen todos los coeficientes hacia el origen, del siguiente modo:

$$|d[i]| \geq T \Rightarrow \tilde{d}[i] = \text{sgn}(d[i]) (|d[i]| - T) \dots (7)$$

Donde sgn es la función signo

El problema de esta función es que la señal reconstruida presentara una diferencia menor en amplitud a la señal original. Con el umbral duro produce discontinuidad en $d[i] = T$ lo cual no ocurre con el umbral suave.

Valor del umbral. Para determinar el valor del umbral existen diferentes estimadores estadísticos de los cuales mencionamos algunos, el utilizado en este trabajo es el umbral universal

Universal: El valor depende de la cantidad de muestras de la señal ⁵. En el cual se propone que el nivel de ruido de los datos de entrada se calcula como la media absoluta de los coeficientes wavelet en el primer nivel de descomposición dividida por 0,6745.

$$\sigma = \left(\sum_k |d[j-1, k]| / n \right) / 0.6745 \dots (8)$$

$$T = \sigma \sqrt{2 \log(N)} \dots (9)$$

Estimador de riesgo no sesgado de Stein (SURE), donde el valor del umbral se encuentra minimizando una función de riesgo.

El SUE Heurístico: para el cual se selecciona el menor valor de los umbrales estimados por los dos métodos anteriores

Minimax: Se basa en la regla de Minimax, definida para una serie de datos.

Escalamiento. El valor del umbral se puede ponderar de acuerdo con los valores de los coeficientes por escala, de esta forma el umbral puede ser dependiente del nivel de ruido encontrado por nivel. Tres formas en las cuales se puede ponderar el valor del umbral son las siguientes:

Global (one): A todos los coeficientes de todos los niveles se les aplica el valor del umbral sin ponderar.

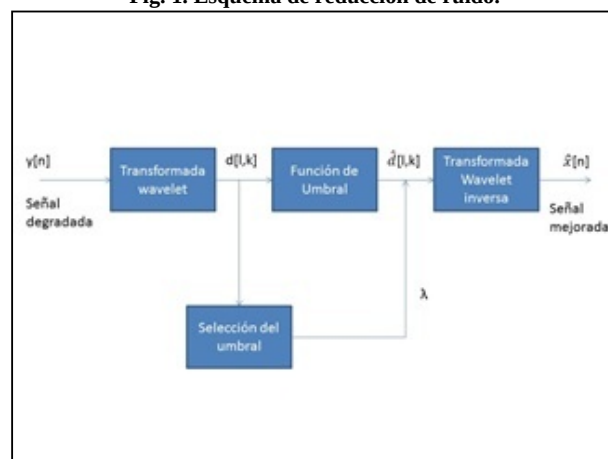
Ponderación primer nivel: Se calcula el nivel de ruido de los coeficientes de detalle del primer nivel de descomposición a partir de la siguiente ecuación:

Donde δ es el nivel del ruido estimado, el valor del umbral se pondera como:

Ponderación por nivel: En este caso el valor de umbral se pondrá por escala a partir de la estimación del nivel del ruido en la escala.

En la fig. 1 se conceptualiza el esquema general empleado para la reducción de ruido con las señales de EEG mediante análisis multiresolución.

Fig. 1. Esquema de reducción de ruido.



Caracterización. La caracterización se realiza calculando la transformada wavelet con 3 niveles de descomposición, a cada muestra transformada en el espacio wavelet, se le calculan los siguientes parámetros o medidas por nivel de descomposición:

Donde μ_n^l es la media normalizada, E^l es la energía y m_n^l es el máximo absoluto de los coeficientes de la escala l . SVD es la raíz cuadrada de los valores propios de la matriz $C^T C$. La matriz C se obtiene indexando en filas los coeficientes de los diferentes niveles de descomposición⁸.

RESULTADOS

El primer análisis se realiza con una señal correspondiente a un EEG con ruido, como se observa en la figura 2 y 3, compuesta de 512 muestras lo que nos permite realizar hasta nueve descomposiciones. La función wavelet madre a utilizar será la Daubechies 2 y Daubechies 4 y la descomposición se realiza hasta el quinto nivel.

La secuencia de cálculos es la siguiente:

1. Determinar del nivel de ruido: $\delta = 0,93$
2. Cálculo del umbral: $T = 3,47$
3. Descomposición de la señal hasta el quinto nivel

4. Aplicación de umbral suave sobre los coeficientes wavelet obtenidos en cada nivel de descomposición
5. Reconstrucción de la señal con los nuevos coeficientes wavelet.
6. Obtención del error cuadrático medio: $E = 3,5\%$
7. Obtención del porcentaje de energía retenido:

Donde s_1 corresponde a la señal reconstruida y s a la señal original.

En la Fig. 2 y 3 el eje x es tiempo discreto y el eje y es la amplitud en unidades de μvolts .

Fig. 2. Señal procesada Daubechies 2, imagen a): señal + ruido, imagen b): ruido e imagen c): señal limpia.

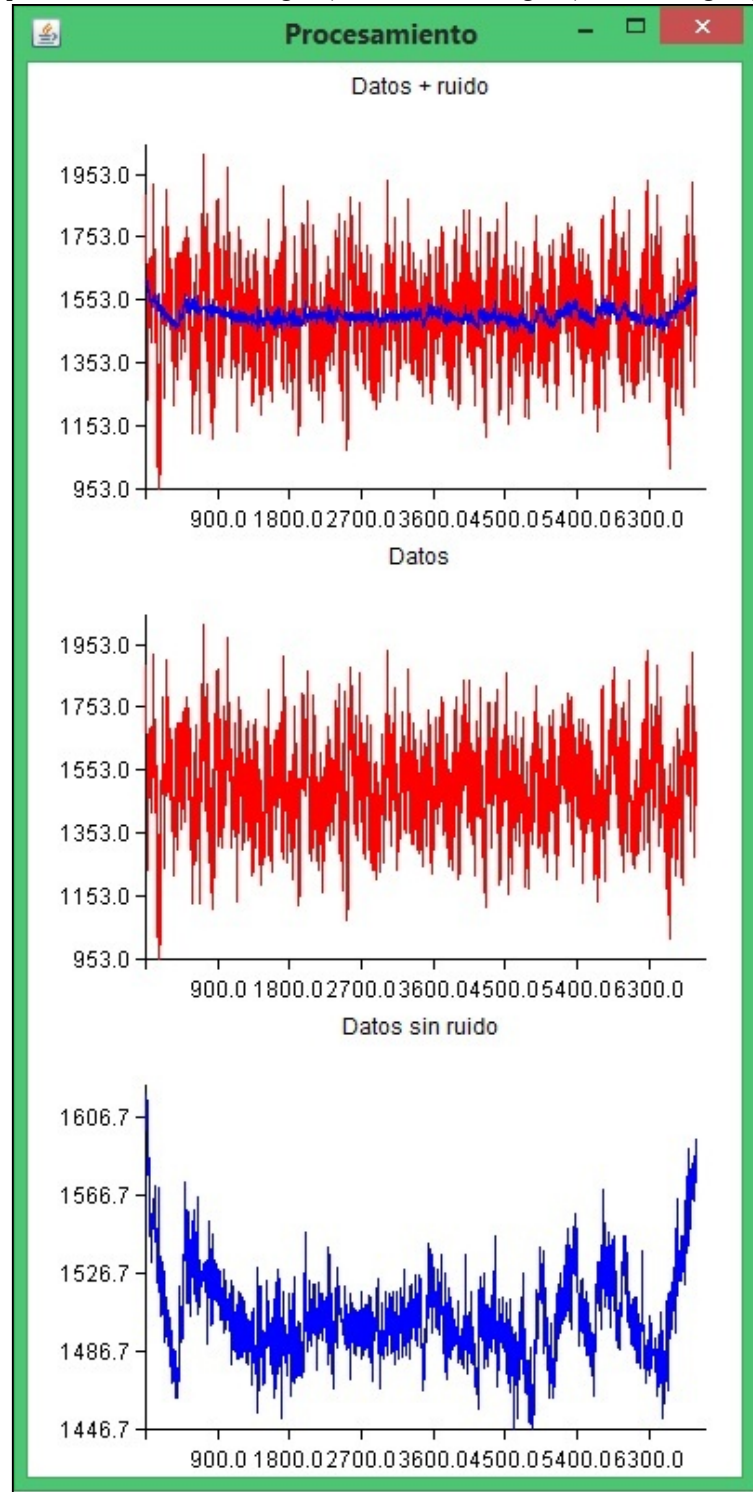
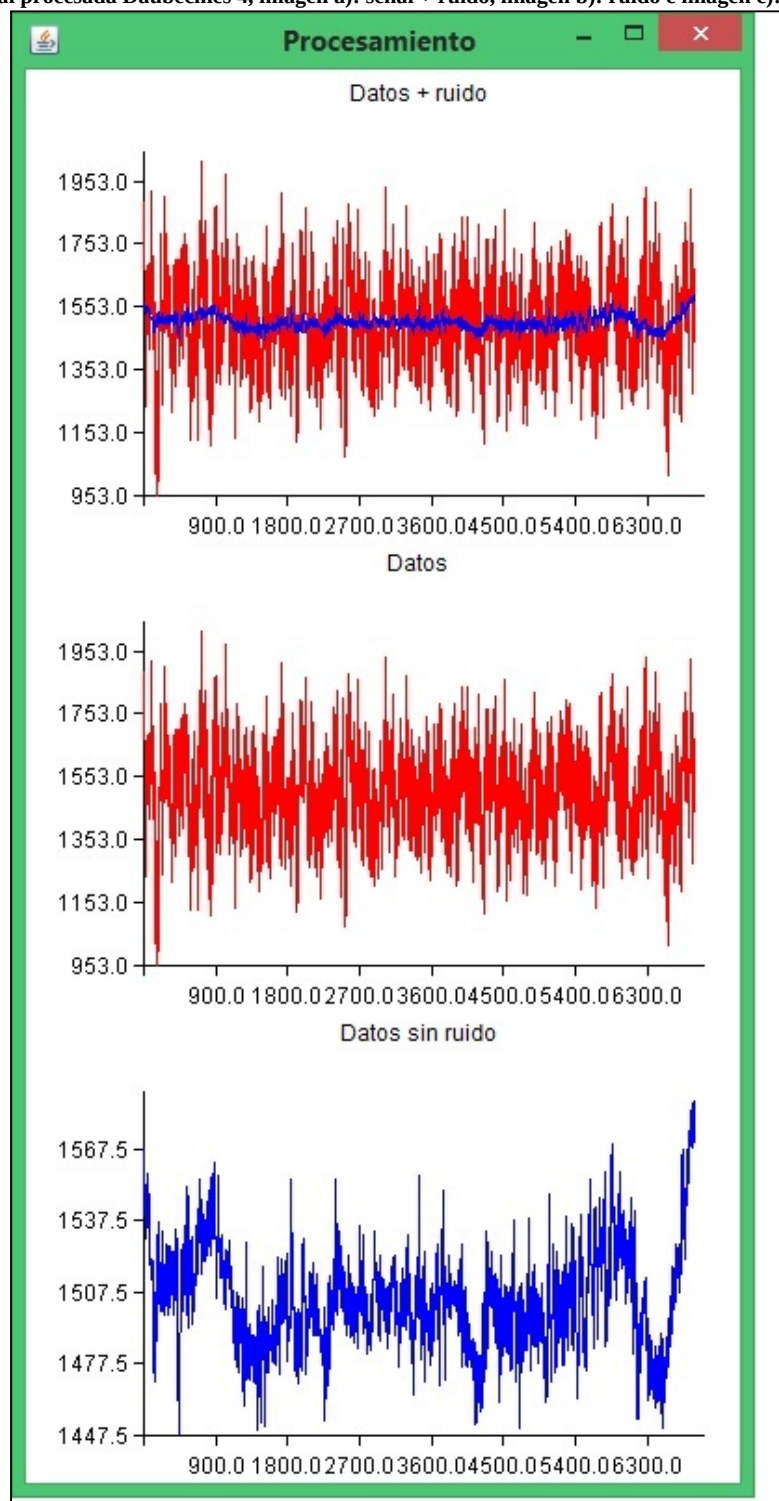


Fig. 3. Señal procesada Daubechies 4, imagen a): señal + ruido, imagen b): ruido e imagen c): señal limpia.



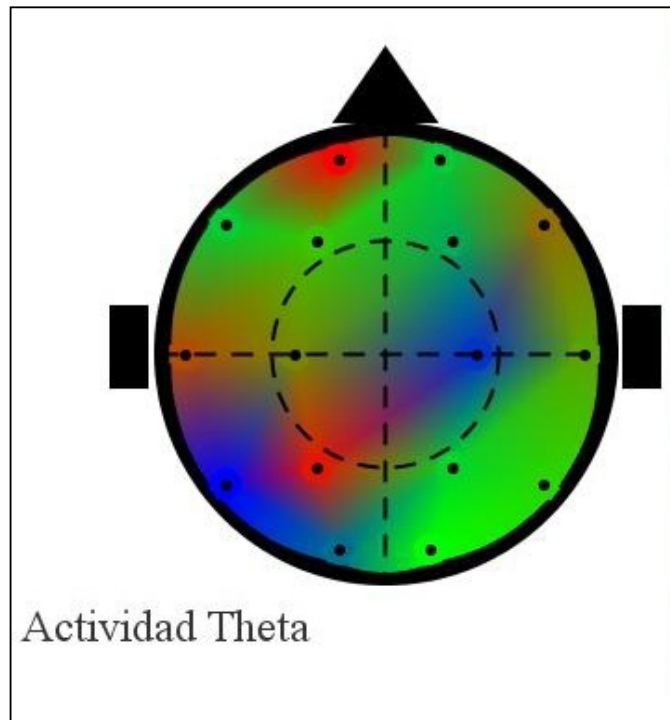


Fig. 4. Mapeo cerebral con señal limpia Daubechies 4.

Como se indica en la figura 2 y 3, se muestra la señal origina, la señal contaminada con ruido y la señal con una considerable mejoría. Esta mejoría se aprecia en general en todos los electrodos en el mapeo cerebral, específicamente para el caso en la posición de F7, F3 y Fp1 con una mayor definición y precisión. En la zona media de T3, C3, CZ, C4 y T4, fig. 4 y 5. El objetivo planteado de minimizar el ruido a partir de la señal en bruto se cumplió, desde el punto de vista del médico y del ingeniero lo que lleva a obtener herramientas de diagnóstico con mayor precisión y exactitud.

DISCUSIÓN

Los objetivos planteados se alcanzaron y los resultados obtenidos son alentadores ya que se obtienen imágenes con una mayor precisión, así como una mejora en la calificación en el dominio tiempo del electroencefalograma, lo que pueden apreciarse de forma cualitativa y cuantitativa. Esto da pauta para continuar en la siguiente etapa con dos vertientes inmediatas, 1) implementar un sistema y generar una base de datos normativos de señales de electroencefalograma para seguimiento con diversas patologías y 2) combinar con esquemas como el análisis de componentes independientes (ICA siglas en ingles) y redes neuronales para sistemas de clasificación y/o predicción.

Responsabilidades éticas Protección de personas

Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

REFERENCIAS

- 1.- Senthil-Kumar P, Arumuganathan R, Sivakumar K, Vimal C. A Wavelet based Statistical Method for De-noising of Ocular

- Artifacts in EEG Signals. International Journal of Computer Science and Network Security (IJCSNS). 2008; 8(9): p. 87-92.
- 2.- Senthil Kumar P, Arumuganathan R, Sivakumar K, Vimal C. Removal of Artifacts from EEG Signals using Adaptive Filter through Wavelet Transform. Signal Processing, 2008. ICSP 2008. 9th International Conference on. 2008; p. 2138 - 2141.
- 3.- Graps A. An introduction to wavelets. IEEE Computational Science and Engineering. 1995; 2: 2: p. 50-61.
- 4.- Jansen M. Noise reduction by wavelet thresholding. 1st ed. New York: Springer Verlag. 2001; p.161.
- 5.- Prasad V, Siddaiah P, Rao P. Denoising of Biological Signals Using Different Wavelet Based Methods and Their Comparison. Asian Journal of Information Technology. 2008; p. 146-149.
- 6.- Messer SR, Agzarian J, Abbott D. Optimal wavelet denoising for phonocardiograms. Microelectronics journal. 2001; p. 931-941.
- 7.- Donoho D, Johnstone I. Ideal spatial adaptation by wavelet shrinkage. Biometrika. 1992; p. 425-455.
- 8.- Sapatinas T, Powell KJ, Bailey TC, Krzanowski J. Application of Wavelets to the pre - processing of Underwater Sounds, Statistics and Computing. 1995; 5(4): p. 265-273.
- 9.- Krishnaveni V, Jayaraman S, Aravind S, Hariharasudhan V, Ramadoss K. Automatic Identification and Removal of Ocular Artifacts from EEG using Wavelet Transform. Measurement Science Review. 2006; 6: 2, No. 4: p. 45-57.

CORRESPONDENCIA:

Gerardo Luna-Guevara
Departamento de Psiquiatría y Salud Mental.
Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México
Circuito Escolar Edif. F. Ciudad Universitaria.
Av. Universidad 3000,
CP 04510. México D.F.
Mail: gerlg@unam.mx

Comentario de la revisora Dra. Maria del Carmen Garcia. Neuróloga, coordinadora sección epilepsia. Servicio de Neurología. Hospital italiano de Buenos Aires. Argentina.

Desde el descubrimiento del electroencefalograma (EEG) en 1929 por Hans Beger se han producido importantes avances tecnológicos, tales como la digitalización de la señal, el incremento de los tiempos de registro y la utilización de métodos cuantitativos para la interpretación de las señales que permite, entre otras cosas, observar detalles que pueden no ser vistos con la simple inspección visual. Sin embargo, la presencia del ruido ha sido y sigue siendo siempre una limitante para la interpretación de los registros, especialmente en aquellos pacientes críticamente enfermos admitidos a las unidades de cuidados intensivos, donde las condiciones tanto del paciente como del medio no son las ideales.

En este trabajo los autores han utilizado un muy interesante método de análisis multiresolución con wavelets para minimizar el ruido de fondo como lo es la interferencia eléctrica y movimientos musculares. habiendo obtenido imágenes electroencefalográficas de mucha mejor calidad y, por ende, utilidad. Obviamente, como todo nuevo método, debe ser validado con la utilización de mayor cantidad de estudios y/o patologías, pero aparenta ser un método serio, confiable y prometedor para la obtención de señales mas puras que faciliten la interpretación y la utilidad de las señales de EEG.

Comentario del revisor Dr. José María Trejo Gabriel y Galán. Jefe de Neurología del Hospital Universitario de Burgos. España.

La utilidad clínica de las transformaciones de señal utilizadas en este trabajo preliminar orientado a la reducción del ruido muscular del EEG se podría contrastar en pacientes en los que este problema interfiere especialmente con el análisis, por ejemplo, los que padecen encefalopatía-delirium



AGRUPAMIENTOS MULTIVARIADOS MODELIZAN LA RESPUESTA A LA SEDOANALGESIA CON HALOTANO EN RATONES

Tarrés MC¹, Puig N², Torres N³, Harvey G⁴, Elena G

¹Cátedra de Biología. ²Instituto de Inmunología. ³Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas
⁴Estadística

Facultad de Ciencias Médicas y Consejo de Investigaciones. Universidad Nacional de Rosario, Argentina.

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2014;3:26-32.

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

[Comentario del revisor.](#) Médico anestesiólogo de Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

[Comentario de la Dra Silvina Maria Lupi.](#) Médica Anestesióloga. Especialista en Tratamiento del Dolor y Cuidados Paliativos. Jefa de Sección Dolor del Hospital Italiano de Buenos Aires

RESUMEN

El objetivo del estudio consistió en modelizar, a través de agrupamientos multivariados, la respuesta a un método de sedoanalgesia con halotano efectuado en ratones, mediante variables clínicas relevantes y determinar la dosis que permita obtener sedoanalgesia adecuada en cada grupo etario.

Se utilizaron ratones machos de la cepa CBI, cuyo manejo se efectuó según recomendaciones bioéticas internacionales para el empleo experimental de roedores de laboratorio. La inducción anestésica se efectuó con halotano 3% por 5 min. a todos los animales y luego la dosis de mantenimiento que correspondiera a cada grupo experimental: 1,5% ó 2%.

Se procesaron los datos mediante una combinación de técnicas estadísticas de análisis exploratorio multidimensional, que permitió una interpretación globalizada de la información. Se obtuvo una tipificación multivariada de los individuos y el análisis de todas las variables en conjunto posibilitó interpretar que la calidad de la respuesta a las maniobras anestésicas se vinculó con la edad de los animales y las dosis administradas, resultando óptima en el 75% de los casos y deficitaria en el 23%. En el caso de los animales que fallecieron (2%) no fue posible distinguir variables del acto anestésico que resulten predictoras del desenlace.

En consecuencia, los resultados de esta modelización pueden contribuir a optimizar los procedimientos de sedoanalgesia, que permitirán administrar una anestesia tan corta como sea posible, con la consiguiente reducción de la cantidad total de drogas administradas y un mejor cuidado de los animales y además minimizar sesgos en los resultados experimentales.

PALABRAS CLAVE: Análisis exploratorio multidimensional. Clasificación anestesia. Sedación. Modelos animales

SUMMARY

Multivariate analysis clustering modelize halothane sedoanalgesia in mice

The main goals of this study were: a) to modelize the response to halothane sedoanalgesia in mice through the multivariate clustering of clinical relevant variables, and b) to assess the anesthetic schedule suitable for mice at different ages.

The experiments were conducted following international bioethical recommendations for animal studies, and 92 CBI male mice were used. Halothane was administered at 5% for 5 min. for anesthetic induction and, according to the experimental group, at 1.5% or 2.0% for the maintenance period.

Data were processed by a combination of techniques of exploratory multidimensional analysis, which permitted the global interpretation of the information. The multivariate characterization of the experimental units was obtained, which allowed us to recognize that the quality of the response to the anesthetic procedures was related both to mice's age and to the anesthetic doses administered. Sedoanalgesia resulted adequate for 75% of the evaluated cases, and not sufficient for 23%. In addition, 2% of the CBI mice died during the anesthetic procedure, but it was not possible to distinguish any variable suitable for predict mortality.

It follows, then, that modelization through multivariate clustering may contribute to optimize halothane sedoanalgesia procedures and to minimize the length of the anesthesia, with a reduction of the total amount of administered drugs. As a consequence, the better care of the experimental animals and also the reduction of the bias of experimental results due to anesthesia would be achieved.

KEY WORDS: Exploratory multidimensional analysis. Clustering. Anesthesia. Sedation. Animal models

INTRODUCCIÓN: Uno de los desafíos fundamentales de la biología actual se vincula con el empleo de modelos que intentan predecir el comportamiento de los sistemas complejos que ellos representan¹, siendo conocido que los términos modelo y modelización adquieren significados diferentes dependiendo del contexto donde se inscriban.

Según Jeffers², un modelo sería la representación de las relaciones entre algunas cantidades o cualidades definidas formalmente y que van desde un simple esquema mental hasta complejos modelos de simulación numérica.

Otra clasificación distingue³, entre otros, los modelos físicos y los matemáticos. Desde esta perspectiva, los modelos físicos se basan en estructuras materiales empleadas en el laboratorio para simular el comportamiento de un sistema real, perteneciendo a ellos los biológicos. Estos refieren, en parte, a la experimentación con animales de laboratorio definiéndose como tal a cualquier especie que se mantiene bajo condiciones determinadas y se utiliza con fines científicos⁴.

El estudio de los modelos animales ha evolucionado como una rama multidisciplinaria de la ciencia biomédica que incluye el estudio de su biología y sus requerimientos ambientales, la estandarización genética y microbiológica, la prevención y el tratamiento de enfermedades y la búsqueda del mejoramiento de las técnicas experimentales y, particularmente en el caso que nos ocupa, de los procedimientos de anestesia y analgesia⁵⁻⁷.

Los modelos matemáticos son sistemas de ecuaciones y proposiciones lógicas que intentan representar las relaciones entre variables (propiedades mensurables del sistema cuyas magnitudes varían) y parámetros (cantidades temporalmente invariables que caracterizan al sistema). Cuando en la elaboración de modelos matemáticos se acude al uso de ordenadores se denominan computacionales, entre los que se pueden distinguir los multivariantes⁸.

En este sentido, al estudiar fenómenos y objetos complejos y cuando la riqueza y variedad de los datos disponibles lo permiten, es posible que éstos puedan tipificarse multidimensionalmente según diferentes criterios. Se han desarrollado y utilizado distintos enfoques para identificar subgrupos homogéneos, obteniéndose en muchos casos resultados satisfactorios en lo que respecta a la separación de lo distinto y unión de lo semejante⁹⁻¹¹. Con respecto a ello, el análisis de clusters puede ser utilizado para elaborar agrupamientos multivariados que reúnan individuos con características similares dentro de cada clase y diferentes entre ellas¹².

OBJETIVOS

En función de lo expuesto, el objetivo del presente estudio consistió en modelizar, a través de agrupamientos multivariados, la respuesta a un método de sedoanalgesia con halotano efectuado en ratones mediante variables clínicas relevantes y determinar la dosis que permita obtener sedoanalgesia en cada grupo etario.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizaron 92 ratones machos de la cepa CBI¹³, de edades comprendidas entre 49 y 220 días, cuyo manejo se efectuó según normas establecidas por el Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals¹⁴ y los requerimientos del Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL) Facultad de Ciencias Médicas, UNR. Los procedimientos se refinaron para reducir dolor e incomodidades de acuerdo con las recomendaciones bioéticas internacionales para el empleo experimental de roedores de laboratorio.

Las series experimentales se llevaron a cabo en un ambiente silencioso y cálido (27-28°C). Los animales fueron identificados y pesados, luego colocados dentro de una caja de plexiglas, a la que se administró calor por medio de placas para evitarles hipotermia. No se sometió a los animales a anestésias reiteradas, por lo que cada ratón integró sólo uno de los grupos experimentales.

Se utilizó halotano (2 bromo-2 cloro-1,1,1 trifluoroetano: Fluothane, ICI-Farma) suministrado con vaporizador termocompensado (Fluotec Mark II, Cyprane), a presión atmosférica en oxígeno 100% (AGA Argentina), a un flujo de 4 l/min. durante 40 min. Para la inducción anestésica se administró halotano 3% por 5 min. a todos los animales y luego la dosis de mantenimiento que correspondiera a cada grupo experimental: 1,5% ó 2%.

Registros:

Se completó una ficha anestésica validada en ratones, donde constan variables que describen características de las unidades de análisis, del acto anestésico y su recuperación¹⁵.

Las evaluaciones se efectuaron después de comenzada la vaporización del anestésico, cada minuto durante los primeros 5 minutos, luego cada 5 minutos hasta finalizar la administración de halotano y cada 2 minutos hasta que el animal se recuperó.

Los animales fueron controlados en el período perianestésico y a las 24, 48 y 72 horas en búsqueda de signos de distress y discomfort¹⁶⁻¹⁷. No se observaron cambios en el tipo de actividad, ingestión de alimentos y agua, peso y conducta en post anestésico.

Definiciones

Duración del acto anestésico: Comienza con la administración de halotano y finaliza cuando el animal se recupera, pierde la analgesia y la sedación, deambula y explora el territorio.

Sedoanalgesia: Estado que combina dos características: sedación, depresión del nivel de conciencia con mantenimiento de la vía aérea permeable y analgesia clínica, reducción de la intensidad del dolor percibido. La sedación se comprueba cuando los animales, simultáneamente, no responden al manejo (cambios pasivos de posición), y están dormidos y la analgesia clínica se verifica cuando no responden al pinzamiento de la cola. La sedoanalgesia se considera óptima cuando se obtiene dentro de los 5 minutos de inducción anestésica y se mantiene durante el tiempo que se administra halotano e insuficiente cuando el animal la alcanza durante un período corto o cuando sale de ella durante el mantenimiento.

Latencias: Evaluaciones del tiempo que transcurre desde el comienzo de la administración de anestesia hasta que el animal alcanza determinada condición: dormido, no respuesta al manejo o al pinzamiento de la cola.

Análisis estadístico:

El enfoque multivariado incluye una serie de técnicas que posibilitan considerar de manera simultánea un conjunto de variables y, entre ellas, el análisis de correspondencias múltiples permite reducir las dimensiones de una matriz de datos con variables cualitativas o cuantitativas categorizadas mediante factores que den cuenta de los montos más importantes de la variación total¹⁸.

La escuela francesa del análisis de datos posibilita la elección de variables activas e ilustrativas. Las primeras son las que se incluyen en los cálculos de diagonalización de la matriz y las segundas, que pueden ser tanto cualitativas o como cuantitativas, se proyectan a posteriori en el espacio factorial¹⁹.

Para efectuar el análisis de correspondencias múltiples mencionado se consideraron como activas las siguientes variables categóricas:

- Grupo etario (Púberes, Adultos y Adultos mayores)
- Peso de los animales recodificado (<35g, 35-40, 40-45, 45-50, ≥ 50 g).
- Dosis de mantenimiento de halotano administrada (1,5%, 2%)
- Grupo experimental (Púberes - 1,5%, Púberes - 2%, Adultos - 1,5%, Adultos mayores - 1,5%, Adultos mayores - 2%)
- Condición que alcanza en primer lugar (Analgesia, Sedación, Ambos simultáneamente)
- Logro de sedoanalgesia óptima (sí, no)
- Características de la sedoanalgesia (óptima, insuficiente, no la alcanzó, falleció)
- Presencia de excitación en los animales durante la inducción (sí, no)
- Presencia de cambios durante el acto anestésico (sí, no)
- Cambios observados durante el acto anestésico (pérdida de la analgesia, pérdida de la sedación, pérdida de la sedoanalgesia, sedoanalgesia menor a 10 min.)
- Condición que indica el inicio de la recuperación (pierde sólo analgesia, pierde sólo sedación, pierde sedoanalgesia).

Como ilustrativas se incluyeron las variables cuantitativas:

- Edad (días)
- Peso (gramos)
- Latencia (min) hasta actividad "inactivo"
- Latencia (min) hasta actividad "excitado"
- Latencia (min) hasta actividad "dormido"
- Latencia (min) hasta no respuesta al manejo
- Latencia (min) hasta respuesta negativa al pinzamiento de cola
- Latencia (min) hasta la sedoanalgesia
- Tiempo (min) que demora en recuperar actividad normal
- Tiempo (min) que demora en recuperar respuesta al manejo
- Tiempo (min) que demora en recuperar respuesta al pinzamiento
- Tiempo (min) que demora en perder la sedoanalgesia
- Tiempo (min) que demora en perder la sedación
- Duración (min) de la sedoanalgesia
- Tiempo (min) que demora en recuperarse desde que pierde la sedoanalgesia
- Tiempo total de recuperación
- Duración total (min) del acto anestésico

Luego de efectuado el análisis de correspondencias múltiples se construyó una tipología, teniendo en cuenta las coordenadas de los puntos en los ejes factoriales. Para evaluar el significado estadístico de las modalidades de las variables activas se compararon los porcentajes, verificando si la frecuencia relativa es mayor en una clase y al mismo tiempo menor en las otras. El aporte de las variables ilustrativas continuas se determinó comparando el promedio de cada clase con la media general, que corresponde al del conjunto total de individuos²⁰.

Los análisis mencionados se realizaron utilizando el programa informático SPAD (Système Pour l'Analyse des Données), versión 4.51, CISIA-CERESTA, París, considerando en todos los casos significativo un valor de $p < 0,05$.

Las variables numéricas se expresaron como promedio $\pm$ desvío estándar.

RESULTADOS

La descripción simultánea de la estructura de los datos mediante el análisis de correspondencias múltiples se realizó a través de una representación gráfica en ejes factoriales, donde sobre un plano dividido en cuadrantes se ubican los puntos representativos de las categorías de las variables activas, analizándose sus posiciones recíprocas.

Se construyó luego una tipología de individuos, eligiendo el número de clases mediante la inspección visual del dendrograma¹⁹. La Figura 1 indica una buena partición en cuatro clases.

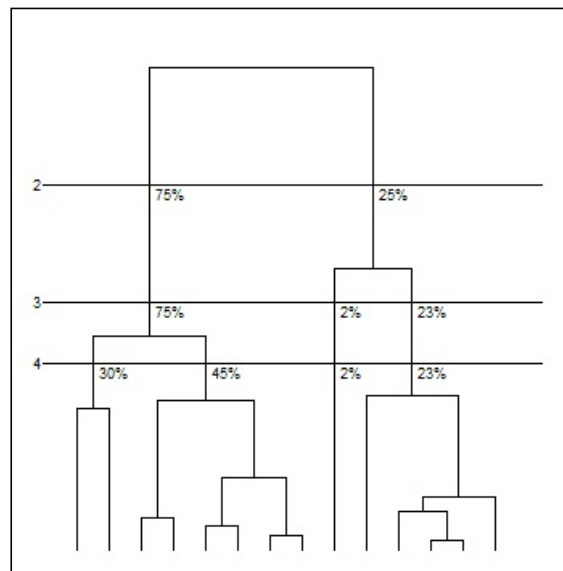


Figura 1: Representación gráfica del árbol o dendrograma, donde se visualiza una partición en 4 agrupamientos o clases, señalada por la tercera línea horizontal. A la clase 1 pertenecieron el 30% de las unidades de análisis, a la clase 2 el 45%, a la 3 el 2% y a la 4 el 23% de los individuos

La estructura de las clases de acuerdo al aporte estadísticamente significativo de las categorías de las variables activas ($p < 0,001$ en todos los casos) y de los valores de las ilustrativas, se describe como sigue:

La clase 1 estuvo configurada fundamentalmente por animales púberes que recibieron halotano al 1,5% y al 2%, de peso menor de 35g, que no presentaron excitación durante la inducción, lograron sedoanalgesia óptima y se recuperaron simultáneamente de la sedación y de la analgesia. La latencia hasta la respuesta negativa al pinzamiento de cola fue superior a la media general ($4,68 \pm 3,14$ min vs. $3,54 \pm 2,48$ min, $p=0,002$) así como la latencia hasta la sedoanalgesia ($4,75 \pm 3,10$ min vs. $3,69 \pm 2,37$ min, $p=0,002$).

La clase 2 la formaron fundamentalmente ratones adultos que recibieron halotano al 1,5% y adultos mayores al 2%, con peso 50g, que tuvieron sedoanalgesia óptima y que alcanzaron en primer lugar sedación y luego analgesia. Durante la inducción, se observó excitación y en la recuperación la condición que perdieron en primer lugar fue la analgesia. La duración total del acto anestésico fue de $47,27 \pm 3,08$ min, superior a la media general ($45,74 \pm 3,12$ min, $p=0,000$) y esta relación se mantuvo en el tiempo total de recuperación ($7,27 \pm 3,08$ min vs. $5,74 \pm 3,12$ min, $p=0,000$), en la duración de la sedoanalgesia ($42,24 \pm 2,52$ min vs. $38,15 \pm 8,83$ min, $p=0,000$), en el tiempo que demoraron en perder la sedación ($6,93 \pm 2,76$ min vs. $3,20 \pm 2,87$ min, $p=0,006$) y en recuperar la actividad normal ($7,12 \pm 2,89$ min vs. $3,35 \pm 2,92$ min, $p=0,006$).

En la clase 3 se encuentran los dos animales que fallecieron durante el acto anestésico, pudiendo observarse que pertenecían al grupo de los púberes que recibieron halotano al 2% y con peso < 35 g.

La clase 4 agrupó a los adultos mayores que recibieron halotano al 1,5%, cuya sedoanalgesia fue insuficiente y durante el acto anestésico hubo episodios donde perdieron tanto sedación como analgesia. La latencia hasta la actividad "dormido" fue $3,48 \pm 1,09$ min vs. $2,85 \pm 0,88$ min, $p=0,000$, hasta no respuesta al manejo de $4,33 \pm 2,53$ min vs. $3,14 \pm 2,19$ min, $p=0,002$ y el tiempo que demoraron en recuperarse desde que perdieron la sedoanalgesia fue superior al promedio general: $16,67 \pm 14,17$ min vs. $3,44 \pm 13,81$ min, $p=0,000$.

En la Figura 2 se observan las unidades de análisis proyectadas en el gráfico factorial, identificadas según su pertenencia a cada clase.

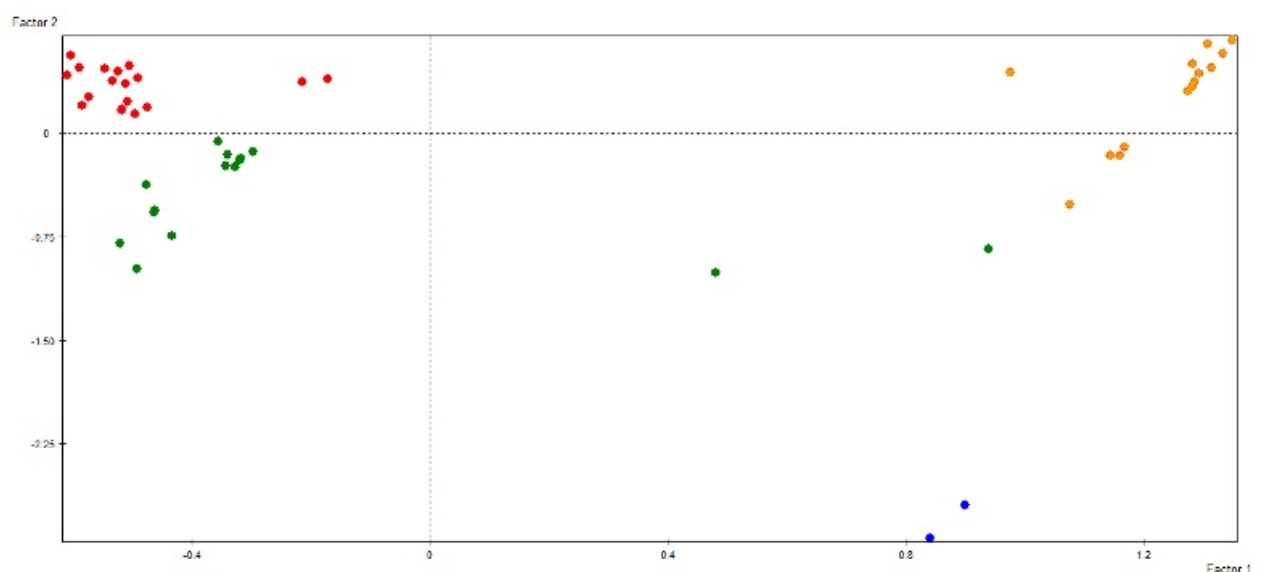


Figura 2. Proyección de las unidades de análisis según su clase de pertenencia. La clase 1 es de color verde, la clase 2 roja, la clase 3 es azul y la 4 de color naranja

Las coordenadas representan los dos primeros ejes factoriales surgidos del análisis de correspondencias múltiples. En los clusters 1, 2 y 4 se ubican individuos superpuestos

DISCUSIÓN

La especie animal más utilizada en experimentación científica es el ratón (*Mus musculus*), debido no sólo a sus características reproductivas, su tamaño y la facilidad de manejo, sino también a que su genoma es totalmente conocido. Esto último ha permitido el desarrollo de modelos animales que pueden reproducir características específicas o enfermedades del hombre y de animales, convirtiéndose en reactivos biológicos sobre los cuales se pueden extrapolar los resultados de las investigaciones²¹.

Muchos investigadores consideran al ratón como un biomodelo casi perfecto porque además de su corto tiempo generacional, alta performance reproductiva y fácil mantenimiento, son los animales más sofisticados que pueden ser utilizados por los investigadores²²⁻²³.

El ratón es el segundo mamífero -después de los seres humanos- del que se ha logrado secuenciar su genoma, aunque sí se han publicado bosquejos de las secuencias del mono, el perro, la rata, el gato, el macaco y hasta del ornitorrinco²⁴.

Los resultados de los trabajos experimentales con ratones son de suma importancia debido a que tienen una aplicación directa en seres humanos, dado que la estructura, función y características farmacológicas (hasta los puntos finales anestésicos) del sistema nervioso de los ratones son semejantes a la de los seres humanos. Incluso los efectos de los anestésicos se obtienen a dosis comparables con las que se usan clínicamente²⁵. El objetivo del presente estudio consistió en modelizar, a través de agrupamientos multivariados, la respuesta a un método de sedoanalgesia con halotano efectuado en ratones mediante variables clínicas relevantes y determinar la dosis que permita obtener sedoanalgesia en cada grupo etario.

Los requerimientos de anestésicos inhalatorios pueden variar entre individuos por diferencias en genes y alelos que gobiernan la respuesta a los anestésicos²⁶ y por efecto de factores ambientales o fisiológicos, tales como la temperatura cerebral o la edad²⁷. En este sentido, en el presente trabajo se evaluaron características de la respiración, la perfusión y la oxigenación. Asimismo, para asegurar la estandarización de los procedimientos anestésicos, se reguló la temperatura ambiente a fin de lograr una temperatura central constante, ya que durante el procedimiento anestésico se pierden mecanismos de ganancia de temperatura (piloerección, espasmos musculares, vasoconstricción).

En general, la potencia de los anestésicos inhalatorios aumenta con la edad: la concentración necesaria en neonatos ratas, ratones y humanos es mayor que la de los adultos jóvenes²⁸. Paradójicamente, los resultados presentes indican que en los adultos mayores el requerimiento de anestésico fue superior, es decir, la potencia anestésica disminuyó con la edad. Esto último podría relacionarse con el hecho que los ratones adultos mayores de la cepa CBI presentan en su composición corporal menor masa magra²⁹. Dado que el tejido adiposo actúa como sitio de depósito para los anestésicos inhalatorios, drogas muy liposolubles, parte del halotano no llegaría a su diana y así el requerimiento del fármaco aumentaría.

Un comentario final merece la metodología estadística empleada en este trabajo, donde se procesaron los datos mediante una combinación de técnicas de análisis exploratorio multidimensional, que permitió una interpretación globalizada de la información. Así, a través de técnicas de clasificación sobre las coordenadas factoriales, se obtuvo una tipificación multivariada de los individuos y el análisis de todas las variables en conjunto, condujo a interpretar que la calidad de la respuesta a las maniobras anestésicas se vinculó con la edad de los animales y las dosis administradas, resultando óptima en el 75% de los casos (clases 1 y 2) y deficitaria en el 23% (clase 4). Los animales que fallecieron (2%) se ubicaron en la clase 3 y no fue posible distinguir variables del acto anestésico que resulten predictoras del desenlace. En consecuencia, los resultados de esta modelización pueden contribuir a optimizar los procedimientos de sedoanalgesia, que permitirán administrar una anestesia tan corta como sea posible, con la consiguiente reducción de la cantidad total de drogas administradas y un mejor cuidado de los animales³⁰ y además minimizar los sesgos de los resultados experimentales³¹.

REFERENCIAS

1. Balling R. From mouse genetics to systems biology. *Mamm Genome* 2007; 18:383-388. OK
2. Jeffers JNR. *Modelling*. Chapman & Hall, Londres, 1982, 80 p.
3. Ibáñez JJ, Machado C, Zuccarello V, González-Huecas C. Modelos de Simulación y Variabilidad Espacio-Temporal. *Geofoma-CSIC, Logroño*, 1995, 132 p.
4. Hernández S. El modelo animal en las investigaciones biomédicas. *Biomedicina* 2006; 2:252-256. OK
5. Öbrink KJ, Rehinder C. Animal definition: A necessity for the validity of animal experiments? *Lab Anim* 1999; 22: 121-130
- 6- van Zutphen LFM. Laboratory animal science: a view on the edge of the millenium. *Revista de Ciència* 1999; 23-24:29.
7. Alonso Concepción AR, de la Peña Pino R, García Capote J. Acercamiento al accionar ético-moral del científico que trabaja con animales de experimentación. *Acta Bioeth* 2007; 13:9-15. OK
8. Ibáñez JJ. Concepto y tipos de modelos científicos. 2008. Disponible en: <http://www.madrimasd.org/blogs/universo/2008/05/10/91441>
9. McLachlan GJ. Cluster analysis and related techniques in medical research. *Stat Methods Med Res* 1992; 1:27-48. OK
10. Leese M, Landau S. Model-based clustering using S-PLUS. *Int J Methods Psychiatr Res* 2006; 15:146-156. OK
11. Ambroggi F, Biganzoli E, Boracchi P. Multiple correspondence analysis in S-PLUS. *Comput Methods Programs Biomed* 2005; 79:161-167. OK
12. Moscoloni N. Las nubes de datos. Métodos para analizar la complejidad. Editorial UNR, Argentina, 2005, 257 p.
13. Elena G, Amerio N, Ferrero P, Bay ML, Valenti J, Colucci D, Puig NR. Effects of repetitive sevoflurane anaesthesia on immune response, select biochemical parameters and organ histology in mice. *Lab Anim* 2003; 37:193-203. OK
14. Committee for the Update of the guide for the care and use of laboratory animals. *Guide for the care and use of laboratory animals*. Institute for

Laboratory Animal Research. National Academy of Sciences. Eighth edition. The National Academies Press. Washington, DC 2011. OK

15. Elena G, Colucci D, Harvey G, Echaniz G, Fini C, Consiglio F, Puig N. Sedoanalgesia con Ketamina-Midazolam-Fentanilo en ratones. Características y seguimiento por una planilla de registro. Rev Electrón Biomed 2014; 1: (en prensa)
16. Piersma FE, Daemen MA, vd Bogaard AE et al. Interference of pain control employing opioids in in vivo immunological experiments. Lab Anim 1999; 33:328-333.
17. Hawkins P. Recognizing and assessing pain, suffering and distress in laboratory animals: a survey of current practice in the UK with recommendations. Lab Anim. 2002; 36:378-95.
18. Cuadras CM. Nuevos Métodos de Análisis Multivariante. CMC Ediciones. Barcelona, España, 2007, 249 p.
19. Lebart L, Morineau A, Piron M. Statistique exploratoire multidimensionnelle. Ed Dunod, Paris, 1995, 439 p.
20. Morineau A note sur la caractérisation statistique d'une classe et les valeurs-test. Bull Tech Centre Stat Inf Appl 1984; 2:20-27.
21. Carbone C, Maschi F. El ratón nude (nu/nu) como modelo animal de inmunodeficiencia. Rev Química Viva 5, 1:19-23, 2006.
22. Atchley W, Fitch W. Genes trees and the origins of inbred strain of mice. Science 1991; 254:554-558.
23. Benavides F, Guénet J. Manual de genética de roedores de laboratorio: principios básicos y aplicaciones. SECAL. Universidad de Alcalá, 2003. 209 p.
24. Church DM, Goodstadt L, Hillier LW et al. Lineage-specific biology revealed by a finished genome assembly of the mouse. PLoS Biol 2009; 7(5): e1000112.doi:10.1371, 2009. www.plosbiology.org
25. Sonner JM, Gong D, Eger EI. Naturally occurring variability in anesthetic potency among inbred mouse strains. Anesth Analg 2000; 91: 720-726.
26. Mogil JS, Smith SB, O'Reilly MK, Plourde G. Influence of nociception and stress induced antinociception on genetic variation in isoflurane anesthetic potency among mouse strains. Anesthesiology 2005; 103:751-758.
27. Eger EI. Anesthetic uptake and action. Williams and Wilkins Ed, Baltimore, 1974. 383 p.
28. Fang, Z, Ionescu, P, Gong, D, Kendig, J Harris A, Eger EI. Maturation decreases ethanol minimum alveolar anesthetic concentration in mice as previously demonstrated in rats: there is no species difference. Anesth Analg 1997; 85:160-3.
29. Gayol MC, Chapo G, Zubillaga P, Menoyo I, Gayol MdC, Tarrés MC. Conformación corporal, grasa abdominal y estado sanitario general diferencian hembras adultas mayores en las subcepas de ratones CBI/01 y CBI/02. XV Jornada de Divulgación Técnico Científicas 2014. Facultad de Ciencias Veterinarias. UNR. Casilda, 2014, 155-156.
30. Sinner B, Becke K, Engelhard K. General anaesthetics and the developing brain: an overview. Anaesthesia 2014; 14. doi: 10.1111/anae.12637.
31. Colucci D, Harvey G, Gayol MC, Elena G, Puig N. Halothane anesthesia in mice: effect on the phagocytic activity and respiratory burst of peritoneal macrophages. Neuroimmunomodulation 2011; 18:11-18.

SOPORTE ECONÓMICO: El presente trabajo fue subsidiado por aportes de la Facultad de Ciencias Médicas y de la Secretaría de Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional de Rosario, Argentina.

CONFLICTOS DE INTERÉS: Los autores declaran no tener conflictos de interés

CORRESPONDENCIA:

Prof. Dra. María Cristina Tarrés
Cátedra de Biología
Facultad de Ciencias Médicas, UNR
Santa Fe 3100
Rosario (CP 2000)
Argentina
Mail:mcristinatarres@gmail.com

Comentario del revisor Médico anestesiólogo de Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

Los anestesiólogos le debemos mucho al halotano, ha sido el primer anestésico inhalatorio no inflamable en ser incorporado a quirófano lo cual mejora ostensiblemente nuestra seguridad y la de nuestros pacientes, lento pero excelente inductor en asmáticos y pediatría.

Por su distribución en el tejido adiposo dependía mucho de la distribución de la misma tanto para dormir como para despertar a nuestros pacientes, mayor cantidad de tejido adiposo, más lenta la inducción y el despertar, pero menor el requerimiento intraquirúrgico. Excelente analgésico combinado con opioides. Muy buena relación costo/ beneficio. Fue el precursor de la técnica balanceada (combinación de fármacos de distinto mecanismo de acción para lograr la potenciación de su efecto) en anestesia.

Comentario de la Dra Silvina Maria Lupi. Médica Anestesióloga. Especialista en Tratamiento del Dolor y Cuidados Paliativos. Jefa de Sección Dolor del Hospital Italiano de Buenos Aires

El halotano fue introducido por primera vez para uso anestesiológico en 1956, reemplazando totalmente al éter por su seguridad al ser el primer anestésico volátil no inflamable. Pero presenta una elevada incidencia de toxicidad hepática, manifestándose con dos síndromes clínicos: la hepatitis por halotano, la cual es atribuida a una causa inmunológica y se caracteriza por ser impredecible con una incidencia de hasta 1/35000 luego de una exposición única y hasta 1/3000 luego de exposiciones reiteradas, y la hepatotoxicidad por halotano, la cual se interpreta como secundaria a su metabolismo hepático por oxidoreducción, con formación de radicales libres en situaciones de hipoxia tisular; observándose elevación de aminotransferasas hasta en un 30% de los pacientes.

La mayoría cursa de manera asintomática y se recupera en semanas sin mediar tratamiento, y en el caso de requerirlo, este es de soporte. De instalarse una insuficiencia hepática aguda la mortalidad suele ser del orden del 50% y del 80% si cursa con encefalopatía hepática.

En la actualidad se ha ido reemplazando por nuevos anestésicos más seguros como sevoflurano, pero aún sigue utilizándose ampliamente en el mundo.



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:](#)



TROMBOCITOPENIA ALOINMUNE DEL FETO Y EL NEONATO: A PROPÓSITO DE 2 CASOS

**Elena Martínez-Cuevas, Covadonga García-Díaz¹, Mercedes Goñi Imízcoz¹,
Beatriz Cuevas-Ruiz¹**

Servicio de Pediatría. Centro de Salud Gamonal-Antigua.

¹Servicio de Hematología-Hemoterapia.

Hospital Universitario de Burgos. Burgos. España

elena_mc_frias@hotmail.com

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2014;3:33-38

RESUMEN

La trombocitopenia fetal/neonatal aloinmune se considera en la actualidad la causa más común de trombocitopenia grave en el recién nacido. Definimos trombocitopenia aloinmune del feto y el neonato (TAIFN) como aquella resultante de la formación de aloanticuerpos plaquetarios específicos maternos que reacciona con un antígeno de las plaquetas fetales/neonatales heredado del padre que conduce a la destrucción de éstas. Como consecuencia se produce una citopenia variable en su cuantía en el feto/recién nacido. En la mayoría de casos se sospecha esta entidad al observar en el neonato una diátesis hemorrágica cuyo grado de gravedad varía en función de la cifra de plaquetas, pero la hemorragia puede afectar a otros órganos como en sistema nervioso central.

Actualmente en nuestro medio no existen programas de cribado universal, sólo son diagnosticados los recién nacidos con clínica sugestiva y aquellas madres y fetos de riesgo por antecedentes de trombocitopenia aloinmune o sospecha de la misma en embarazos previos. Como consecuencia se considera que esta patología esta infradiagnosticada, ya que solo abarcamos el diagnóstico de los que presentan clínica hemorrágica moderada-severa.

En los últimos años se han llevado a cabo distintos avances en esta entidad de TAIFN. Se han descritas nuevas técnicas de diagnóstico que permiten una mejor tipificación de los antígenos implicados en nuestra población, así como medidas encaminadas al tratamiento prenatal y a la modulación de la inmunización materna.

PALABRAS CLAVE: trombocitopenia aloinmune del feto/ neonato. Hemorragia intracraneal.

SUMMARY:

The fetal / neonatal alloimmune thrombocytopenia is currently considered the most common cause of severe thrombocytopenia in the newborn. Alloimmune thrombocytopenia define the fetus and neonate (TAIFN) as that resulting from the formation of platelet-specific maternal alloantibodies that reacts with an antigen of inherited fetal / neonatal platelets father leading to their destruction. Following a variable cytopenia occurs in amount in the fetus / newborn. In most cases this condition is suspected to be observed in the newborn hemorrhagic diathesis whose severity varies platelet count, bleeding but can affect other organs and central nervous system.

Currently in our programs are not universal screening, only diagnosed infants with suggestive symptoms and those mothers and fetuses at risk for alloimmune thrombocytopenia history or suspicion of it in previous pregnancies. As a result it is considered that this disease is underdiagnosed, as only we cover the diagnosis of those with moderate to severe hemorrhagic syndrome.

In recent years they have carried out various developments in this institution TAIFN. Described new diagnostic techniques that allow a better characterization of the antigens involved in our community, as well as measures aimed at prenatal treatment and modulation of maternal immunization.

KEY WORDS: fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia. Intracranial hemorrhage.

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia aloinmune del feto y el neonato (TAIFN), es una patología infradiagnosticada, puesto que se considera la causa más frecuente de trombocitopenia grave en el recién nacido con una incidencia estimada de 1 por cada 1.000 nacidos vivos¹.

Esta entidad destaca por su alta morbilidad ya que se asocia a hemorragia cerebral en un 10-20% de los casos².

La destrucción de las plaquetas fetales/neonatales se produce cuando el feto porta un antígeno plaquetario (HPA) heredado del padre del cual la madre carece; esto induce en la madre, la formación de anticuerpos antiplaquetarios que cruzan la placenta y destruyen las plaquetas fetales. En el 75% de los casos el responsable de la incompatibilidad materna es el antígeno HPA-1a, siendo el HPA-5b el implicado en segundo lugar (16% de los casos) y el HPA-15 b con un 4% es el tercer afectado³.

La trombocitopenia severa se presenta en aproximadamente un tercio de las gestaciones con aloinmunización HPA-1a⁴

Con el objetivo de difundir esta entidad presentamos dos casos:

DESCRIPCIÓN

Caso 1:

Recién nacido a término, mujer con Apgar 9/10 y parto vaginal. Hija de madre sana, de 27 años y raza caucásica con embarazo controlado de curso normal; había tenido un primer hermano sano y un segundo hermano que falleció a las 48 horas por muerte súbita.

Ingresó en Neonatología a las 15 horas de vida por presentar exantema petequeal generalizado, con buen estado general, objetivándose trombocitopenia de 28×10^9 plaquetas; el hemograma y el estudio de coagulación de la madre fueron normales. Durante su ingreso se planteó un diagnóstico diferencial con las entidades más frecuentes asociadas a trombocitopenia descartándose infección o síndrome dismórfico, y ante la sospecha de TAIFN se contactó con el Servicio de Hematología que efectuó estudio con frotis de sangre periférica observándose una morfología plaquetaria normal sin agregados plaquetarios y solicitándose estudio específico cuyos resultados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1.

	CASO 1	CASO 2
Ac antiplaquetares Anti-HPA-1, Anti-HPA-3, Anti-HPA-4, Anti-HPA-5, Anti-HLA clase I; fase sólida: Pack 12, Quick Screen; GTI	POSITIVO (102% respecto al control positivo)	POSITIVO (113% respecto al control positivo)
Prueba cruzada plaquetar (plaquetas del padre-plasma de la madre, Capture P Immucor):	POSITIVO (+3)	NEGATIVO.
Genotipo plaquetar:	Madre: HPA-1 1b1b Padre: HPA-1 1a1a Hijo: HPA-1 1a1b	Madre: HPA-1 1b1b Padre: HPA-1 1a1a Hijo: HPA-1 1a 1b

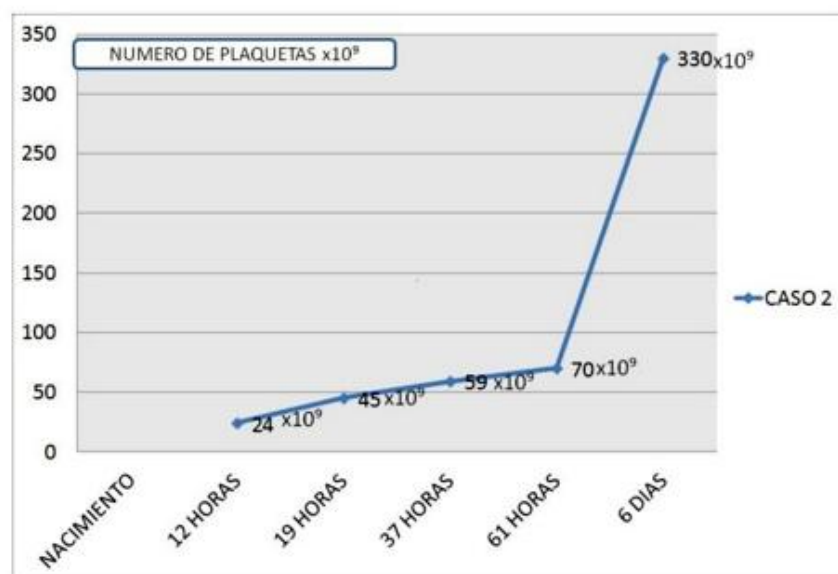
La paciente presentó aumento progresivo de la cifra de plaquetas (Figura 1) sin precisar ningún tratamiento y manteniéndose asintomática; en las primeras horas del inicio de la sintomatología descrita se realizó una ecografía cerebral descartándose hemorragia cerebral.



Caso 2:

Recién nacido a término, varón con Apgar 9/10 y parto vaginal. Hijo de madre con 29 años de raza caucásica, con hipotiroidismo tras tratamiento con Yodo radioactivo por enfermedad de Graves-Basedow, siendo el embarazo controlado de curso normal. Como antecedente había presentado un aborto previamente.

Ingresó en Neonatología por retraso del crecimiento intrauterino con peso al nacimiento de 1.960 gr.; en el hemograma efectuado se objetivó una cifra de plaquetas de 24×10^9 sin acompañarse de sintomatología hemorrágica. El hemograma y estudio de coagulación materno fueron normales. El recién nacido no presentó datos de infección o sospecha de síndrome dismórfico. Dado que durante la evolución se mantuvo asintomático, no se consideró subsidiario de ningún tratamiento y, en los controles posteriores se objetivó un aumento progresivo de la cifra de las plaquetas (Figura 2)



Como en el caso anterior, se contactó con el Servicio de Hematología que inició estudio; no se observaron en el frotis alteraciones en la morfología plaquetaria ni agregados y, ante la sospecha diagnóstica de TAIFN se remitieron las muestras necesarias al centro de referencia (Tabla 1). Así mismo, se descartó la presencia de sangrado cerebral a través de la ecografía transfontanelar en las primeras horas.

DISCUSIÓN

La trombocitopenia aloinmune del feto y el neonato (TAIFN), es la causa más frecuente de trombocitopenia grave en el recién nacido. Aunque varias patologías fetales pueden presentar una trombocitopenia asociada, son pocos los cuadros clínicos que se acompañan de una trombocitopenia severa.

Siempre deben descartarse otras situaciones clínicas que puedan ocasionar trombocitopenia como infecciones víricas y bacterianas, coagulopatía de consumo, hemangiomas y patología autoinmune materna (Lupus, Trombocitopenia inmune), síndromes dismórficos como trisomía 13, 18 y 21 y trombocitopenias hereditarias. Hay que tener en cuenta que un tercio de los pacientes con TAIFN presentan causas concomitantes de trombocitopenia debiendo descartar éstas aunque exista una alta sospecha de TAIFN⁵.

La TAIFN forma parte del diagnóstico diferencial en cualquier neonato con clínica de hemorragia en las primeras horas de vida y que presente una cifra de plaquetas inferior o igual a $50 \times 10^9 / l$ y, que además sea hijo de una madre sin antecedentes de coagulopatía congénita.

Destacar que esta patología puede presentarse en la primera gestación (hasta en el 50 % de los casos) ya que el pase de anticuerpos se produce en el segundo trimestre del embarazo y hay hasta un 90 % de recurrencias en las gestaciones posteriores⁶

La complicación más grave de esta entidad es la aparición de una hemorragia cerebral que puede presentarse en un 10-20% de los casos. En el estudio de Tiller y cols. de un total de 592 casos registrados de TAIFN, en 43 se confirmó una hemorragia intracraneal. La mayoría de las hemorragias se produjeron antes de la 28 semana de gestación y un tercio de los niños murieron en los 4 días posteriores al parto; de los que sobrevivieron, un 53 % tenían una severa afectación neurológica y solo un 12 % estaban vivos y bien al alta; en este estudio se constata que hasta en un 91 % de los casos no se realizó tratamiento antenatal⁷.

La TAIFN es un proceso autolimitado y transitorio pues los anticuerpos pasivos, de origen materno, tienden a desaparecer espontáneamente en el transcurso de los días.

El diagnóstico serológico comprende la demostración de la presencia de un aloanticuerpo plaquetario específico en el suero materno, la evidencia de la incompatibilidad HPA materno-fetal junto con la genotipificación plaquetaria de los padres y del recién nacido.

En primer lugar debe establecerse la incompatibilidad materno-paterna para HPA-1, HPA- 3, HPA- 4, HPA-5, HPA-15; una vez identificada la incompatibilidad frente a HPA de los progenitores, para confirmar la TAIFN deben aislarse los anticuerpos frente a HPA paterno/fetal desarrollados por la madre; en nuestro caso el centro de referencia (Centro Regional de Transfusión Sanguínea de Castilla y León) utiliza una técnica de ELISA (Capture-P®)

En algunas gestantes HPA-1a negativas, los anticuerpos pueden no ser detectados en el parto, por lo que se recomienda repetir el estudio de aloanticuerpos cada 10 semanas en el siguiente embarazo para identificarlos y confirmarlos.⁸.

Hasta la actualidad, se han identificado, 33 antígenos plaquetarios humanos (HPA) que se agrupan en seis complejos funcionales de glicoproteínas plaquetarias (GP) y han sido implicados en trastornos plaquetarios aloinmunes, como la trombocitopenia aloinmune fetal y neonatal (TAIFN), la púrpura postransfusional y la refractariedad plaquetaria tras multitransfusión.

20 de los 33 HPA residen en el complejo GPIIb / IIIa, que sirve de receptor a ligandos de mediadores de la hemostasia como el fibrinógeno y el Factor von Willebrand; así mismo, participa en la activación plaquetaria y la inflamación. Otros complejos de glicoproteínas plaquetarias (GPIb / V / IX, GPIa / IIa y CD109), expresan los 13 antígenos plaquetarios humanos restantes. El HPA-1a, el más frecuentemente implicado en TAIFN en la población caucásica.⁹

Muñiz-Díaz y cols demostraron que la incidencia de los diferentes antígenos plaquetarios en la población española es la misma que la detectada en otros países europeos y la población blanca de EEUU.¹⁰

En ambos casos presentados, el antígeno implicado fue el HPA-1a, que comporta una madre que es HPA 1b / 1b con anticuerpos anti-HPA-1a y un padre que es HPA 1a / 1a. Hay que tener en cuenta que la presencia de antígenos plaquetarios poco frecuentes pueden ser difíciles de identificar y la prueba de suero materno contra las plaquetas paternas ayuda a detectar estos casos.

En nuestros casos observamos dos formas de presentación diferentes: en el primer caso como una purpura cutánea clara y el segundo como hallazgo casual en un hemograma, siendo éstas las formas más frecuentes de presentación de la TAIFN.³

Respecto al tratamiento, se aconseja la transfusión de plaquetas, si el recuento es inferior a 30×10^9 si hay signos de sangrado, recomendándose que sean obtenidas de donantes con fenotipo HPA, ABO y Rh compatibles y sometidas a leucorreducción¹¹.

La segunda opción terapéutica sería la administración de inmunoglobulina a altas dosis (1g/kg/día durante 2 días) para bloquear los receptores Fc de los macrófagos neonatales. Sin embargo, este mecanismo tarda por lo menos 24 horas en comenzar a elevar los recuentos plaquetarios hasta alcanzar niveles de seguridad (superiores a 50×10^9 plaquetas). Se utiliza como tratamiento de elección para aquellos neonatos sin síndrome hemorrágico o con recuentos plaquetarios superiores a 30×10^9

La última opción terapéutica pero la más rápida es la transfusión de plaquetas no compatibles de donantes al azar a razón de 10-20 ml /Kg peso. En un trabajo reciente se demuestra su efectividad elevando en más de 20×10^9 el recuento plaquetario postransfusional en el 88 % de los casos. Deben ser ABO y Rh compatibles y dado que tienen efecto transitorio algunos autores recomiendan asociar

inmunoglobulina intravenosa¹².

Sin embargo, Bakchoul et al, demostraron que la transfusión de un pool de plaquetas de varios donantes sola, sin inmunoglobulinas, fue efectiva para corregir la baja cifra de plaquetas y postulan que esta estrategia debería ser considerada como primera línea de tratamiento en recién nacidos con trombocitopenia neonatal aloinmune.¹³

Los casos expuestos presentaron una cifra de plaquetas inferior a 30 x 10⁹ pero al no presentar síntomas de sangrado y en el seguimiento aparecer una recuperación progresiva, se optó por no transfundir.

No existen programas de cribado prenatal universal en primíparas por lo que un punto clave en esta entidad es la profilaxis o estrategia antenatal en futuras gestaciones, ya que la trombocitopenia en el segundo hijo afectado es siempre tan grave o más que en el primer niño¹⁴.

Durante la etapa intrauterina existen dos modalidades de diagnóstico, tratamiento y prevención de la hemorragia cerebral. Uno, menos invasivo, consiste en el diagnóstico serológico de la presencia de aloanticuerpos plaquetarios y la administración a la madre de inmunoglobulina intravenosa (1g/kg por semana) asociado a 0,5 mg/kg/día de prednisona; dado que estos tratamientos son caros, puede estar limitado el acceso al tratamiento con Ig IV y además, no carecen de efectos secundarios, algunos autores recomiendan estratificar el tratamiento en base a la severidad presentada en anteriores gestaciones, que se ha revelado como el único factor predictivo claro de la severidad de la enfermedad. Con esta estrategia de prevención se han descrito buenos resultados si el tratamiento se ha iniciado a las 12 semanas de gestación en los embarazos posteriores a la presentación de TAI FN y hemorragia intracraneal anterior¹⁵

Otra opción consiste en la realización de cordocentesis para realizar el diagnóstico de trombocitopenia fetal y de su intensidad y posteriormente administrar plaquetas compatibles maternas leucorreducidas e irradiadas y/o inmunoglobulina intravenosa por los vasos umbilicales; no obstante, este procedimiento está limitado por el riesgo de pérdida fetal asociada al mismo.¹⁶

Ghevaert y cols, han desarrollado un anticuerpo monoclonal recombinante con alta afinidad por el antígeno plaquetario humano 1a (HPA-1a); tanto en los estudios in vitro como en voluntarios sanos se ha demostrado su potencial terapéutico al inducir una mayor supervivencia de las plaquetas sensibilizadas; estos resultados son esperanzadores y podrían constituir en el futuro, el tratamiento de esta patología.¹⁷

REFERENCIAS

- 1.- Kjeldsen-Kragh J, Killie MK, Tomter G, Golebiowska E, Randen I, Hauge R, Aune B, Øian P, Dahl LB, Pirhonen J, Lindeman R, Husby H, Haugen G, Grønn M, Skogen B, Husebekk A. A screening and intervention program aimed to reduce mortality and serious morbidity associated with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blood*. 2007 ; 110: 833-39.
- 2.- Bussel JB, Primiani A. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: progress and ongoing debates. *Blood Rev* 2008; 22: 33-52.
- 3.- Ghevaert C, Campbell K, Walton J, et al. Management and outcome of 200 cases of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion* 2007; 47:901.
- 4.- Kamphuis MM, Paridaans N, Porcelijn L, De Haas M, Van Der Schoot CE, Brand A, Bonsel GJ, Oepkes D. Screening in pregnancy for fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia: systematic review. *BJOG*. 2010 ;117: 1335-43
- 5.- Bussel JB, Zacharoulis S, Kramer K, McFarland JG, Pauliny J, Kaplan C. Clinical and diagnostic comparison of neonatal alloimmune thrombocytopenia to non-immune cases of thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2005 ; 45: 176-83.
- 6.- Durand-Zaleski I, Schleger N, Blum-Boisgard C y col. Screening primiparous women and newborns for fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia: a prospective comparison of effectiveness and costs. *Am. J. Perinatol*. 1996;13: 423-431.
- 7.- Tiller H1, Kamphuis MM, Flodmark O, Papadogiannakis N, David AL, Sainio S, Koskinen S, Javela K, Wikman AT, Kekomaki R, Kanhai HH, Oepkes D, Husebekk A, Westgren M. Fetal intracranial haemorrhages caused by fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: an observational cohort study of 43 cases from an international multicentre registry. *BMJ Open*. 2013 ; 22;3(3).
- 8.- Bussel JB. Diagnosis and management of the fetus and neonate with alloimmune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2009; 7 (suppl 1): 253-57.
- 9.- Curtis BR1, McFarland JG. Human platelet antigens - 2013. *Vox Sang*. 2014 Feb;106 (2):93-102.
- 10.- Muñoz-Díaz E1, Arilla M, Ibáñez M, Bosch MA, Pastoret C, Madoz P. Frequency of platelet alloantigens in the Spanish population. *Sangre (Barc)*.1993; 38(4): 289-93
- 11.- Bassler D, Greinacher A, Okascharoen C y col. A systematic review and survey of the management of unexpected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion* 2008; 48: 92-98.

- 12.- Kiefel V, Bassler D, Kroll H y col. Antigen-positive platelet transfusion in neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT). Blood 2006; 107: 3761-3763
- 13.- Bakchoul T1, Bassler D, Heckmann M, Thiele T, Kiefel V, Gross I, Arnold DM, Ditomasso J, Smith JW, Paes B, Greinacher A. Management of infants born with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia: the role of platelet transfusions and intravenous immunoglobulin. Transfusion. 2014 ; 54(3): 640-45.
- 14.- Birchall JE, Murphy MF, Kaplan C, et al. European collaborative study of the antenatal management of feto-maternal alloimmune thrombocytopenia. Br J Haematol 2003; 122:275.
- 15.- Bussel JB, Berkowitz RL, Hung C et al. Intracranial hemorrhage in alloimmune thrombocytopenia: stratified management to prevent recurrence in the subsequent affected fetus. Am J Obstet Gynecol 2010; 203 (2): 135.e1-14.
- 16.- Overton TG, Duncan KR, Jolly M, Letsky E, Fisk NM. Serial aggressive platelet transfusion for fetal alloimmune thrombocytopenia: platelet dynamics and perinatal outcome. Am J Obstet Gynecol. 2002 ; 186(4): 826-31.
- 17.- Ghevaert C, Herbert N, Hawkins L, Grehan N, Cookson P, Garner SF, Crisp-Hihn A, Lloyd-Evans P, Evans A, Balan K, Ouwehand WH, Armour KL, Clark MR, Williamson LM. Recombinant HPA-1a antibody therapy for treatment of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: proof of principle in human volunteers. Blood. 2013 8;122(3):313-20.

CORRESPONDENCIA:

Dra. Elena Martínez-Cuevas
Servicio de Pediatría.
Centro de Salud Gamonal-Antigua.
09006 Burgos. España

elena_mc_frias@hotmail.com

Recibido, 20 de diciembre de 2014.
Publicado, 29 de diciembre de 2014



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:](#)

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DE LA DIÁLISIS PERITONEAL

Carlos G. Musso, MD. PhD.

**Sección Diálisis Peritoneal. Servicio de Nefrología y Medio Interno
Hospital Italiano de Buenos Aires.
Buenos Aires. Argentina**

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2014;3:39-43.

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

[Comentario de la revisora Dra. Maria Noemi Pissano](#). Coordinadora del grupo de Trabajo de Nefrología. Hospital Jose Maria Penna. Ciudad Autonoma de Buenos Aires. Argentina.

[Comentario de la revisora Dra. Sonia Butto](#). Servicio de Nefrología del Hospital Jose Maria Penna. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

RESUMEN:

La diálisis peritoneal es un tratamiento de sustitución renal, realizado a través de la membrana peritoneal, la cual propicia el intercambio de sustancias entre ambos compartimientos: sanguíneo y peritoneal. Existen características propias del fármaco que favorecen su difusión (pequeñez, liposolubilidad, etc.), otras del peritoneo (espesor delgado, etc.) y otras del dializado (osmolaridad, etc).

PALABRAS CLAVE: Farmacología. Farmacocinética. Diálisis peritoneal

SUMMARY:

Peritoneal dialysis is a renal replacement therapy, conducted through the peritoneal membrane, which facilitates the exchange of substances between two compartments: blood and peritoneal cavity. There are drug characteristics (smallness, lipid solubility, etc.) that favor its spread, some of the peritoneum (thin thickness, etc.) and others of the dialysate (osmolarity, etc).

KEYWORDS: Pharmacology. Pharmacokinetics. Peritoneal dialysis.

INTRODUCCIÓN

La diálisis peritoneal es un tratamiento de sustitución renal que permite remover la sobrecarga de agua, sodio, potasio y toxinas urémicas, así como también la amortiguación de protones característica de la insuficiencia renal severa¹.

La técnica dialítica peritoneal se basa en el encuentro indirecto de la sangre que circula por los capilares peritoneales con el baño dialítico peritoneal, el cuál ha sido previamente infundido en dicha cavidad a través de una cánula permanente implantada a tal fin. A partir de dicho encuentro, realizado a través de la membrana peritoneal (membrana semipermeable) se propicia el intercambio de sustancias entre ambos compartimientos: sanguíneo y peritoneal. Es entonces durante dicho proceso que sustancias nocivas, como las toxinas urémicas, son removidas del organismo y sustancias necesarias para el mismo, como el bicarbonato (o su precursor: el

lactato), ingresan a él².

La diálisis peritoneal es un procedimiento idealmente continuo, que como todo procedimiento dialítico, logra una depuración equivalente a aproximadamente 8 ml/min de filtrado glomerular.

I- Farmacocinética y Fisiología de la Membrana Peritoneal

La diálisis peritoneal se basa en los siguientes principios físicos: difusión, ultrafiltración y convección, los cuales describiremos a continuación²:

Difusión: Consiste en el pasaje de solutos a través de una membrana peritoneal del compartimiento en el que se encuentra en mayor concentración hacia aquel en donde se encuentra en menor concentración. Participan pequeñas moléculas (< 500 dalton), por ejemplo potasio y urea. Cuando este proceso conduce a la absorción de sustancias desde la cavidad peritoneal al compartimiento sanguíneo, ya sea en forma directa (venosa) o indirecta (linfática), se conoce con el nombre de absorción (ejemplo: fármacos). La absorción peritoneal suele ser lineal en relación al tiempo de permanencia de dicha sustancia en la cavidad, independientemente de su tamaño y concentración.

Ultrafiltración: Consiste en el pasaje de agua del compartimiento sanguíneo al compartimiento peritoneal motivado por la diferencia osmótica entre los mismos. La fuerza osmótica de la cavidad peritoneal está dada fundamentalmente por la concentración de glucosa en el baño dialítico. Otra fuerza que contribuye a la ultrafiltración es la presión oncótica (proteínas) de la cavidad peritoneal. Esta es favorecida cuando remoción de las mismas por parte de los linfáticos peritoneales (subdiafragmáticos) se produce lentamente. Sin embargo debe tenerse en cuenta que existe un proceso contrapuesto al de la ultrafiltración, el cual consiste en la existencia de una absorción constante de agua a través de los linfáticos peritoneales. Ésta sólo se pone de manifiesto cuando se disipa el gradiente de ultrafiltración tras la disminución en la cavidad peritoneal por absorción de su osmol generador (ejemplo: glucosa).

Convección: Se basa en el transporte de solutos del compartimiento vascular al peritoneal como consecuencia del pasaje de fluido a través de los poros de alta permeabilidad hidráulica de la membrana peritoneal. Este proceso permite la remoción de moléculas de tamaño mediano (hasta 30.000 dalton) entre las cuales se encuentran muchos de los mediadores de la inflamación.

De los principios físicos antes mencionados, el más determinante de la depuración peritoneal de fármacos es el de difusión. Esta será mayor dependiendo de las siguientes características³⁻⁸:

A- Características de la Membrana Peritoneal:

Las principales características que hacen a la membrana peritoneal más favorable al proceso de difusión son:

- Espesor fino. Por ejemplo: membrana tipo high, ausencia de esclerosis peritoneal
- Vascularización elevada. Por ejemplo: presencia de vasos de neoformación
- Flujo sanguíneo alto. Por ejemplo: peritonitis. Drogas vasoactivas pueden reclutar un mayor número de capilares peritoneales y elevar así la depuración peritoneal, como es el, caso de los bloqueantes cálcicos: verapamilo.
- Superficie de intercambio elevada. Por ejemplo: mayor superficie de peritoneo en contacto con el baño peritoneal, a raíz de intercambios peritoneales de alto volumen.
- Capacidad de ultrafiltración elevada. Por ejemplo: número elevado de acuaporinas y lenta reabsorción de glucosa y proteínas desde la cavidad al plasma (alta permanencia de la capacidad osmótica y oncótica del baño peritoneal).

Cabe señalar que el peritoneo que más implicancia tendría en el proceso dialítico peritoneal sería el peritoneo esplácnico o visceral.

B- Características del Fármaco:

Las principales características que hacen a un fármaco más difusible a través de la membrana peritoneal son:

- Peso molecular bajo, lo cual favorece su difusión por razones físicas.
- Carga eléctrica no negativa: Dado que la membrana peritoneal se caracteriza por su carga eléctrica negativa, se verá favorecida la difusión de las drogas catiónicas (aminoglucósidos) y se verá dificultada la de las drogas aniónicas (heparina).
- Liposolubilidad, lo cual favorece su difusión por razones químicas.
- Porcentaje de unión a proteínas circulantes bajo, lo cual implica mayor número de fármaco libre para su difusión.
- Volumen de distribución menor a 1 l/kg de peso corporal, de modo que esté disponible en el compartimiento vascular para poder ser dializada.

- Su depuración extra-renal es menor al 70%, de modo que el porcentaje removible dialíticamente sea significativo.

C- Características del Dializante:

- Velocidad de flujo del dializado alta: Se considera el principal determinante de la depuración peritoneal: A menor tiempo de permanencia se logra mayor depuración de moléculas pequeñas. Por esta razón la diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) logra un aclaramiento de 8 ml/min, mientras que la diálisis peritoneal automatizada (DPA) con sus tiempos de permanencia más cortos, logra una depuración de 15-20 ml/min.
- Temperatura de baño dialítico elevada: aumenta la dializancia por inducir vasodilatación
- Concentración de soluto en baño dialítico más baja que en sangre: proporciona un gradiente favorable a la difusión del soluto.
- Concentración osmolar del baño dialítico más alta (hiperosmolar) que en la sangre (isosmolar), lo cual proporciona un gradiente favorable para la ultrafiltración.

Se ha propuesto la siguiente fórmula a fin de poder estimar el aclaramiento peritoneal de un fármaco (APf):

$$\text{APf (ml/h)} = \text{VDL final (ml)} \times \text{FLD final (porcentaje en mg)} \times \text{Fpre y post intercambio (porcentaje en mg)} \times \text{tiempo de intercambio total (tiempo de infusión + tiempo de permanencia + tiempo de drenaje)}$$

Donde:

VDL final: volumen de líquido dialítico al final del intercambio

FLD: concentración del fármaco en el efluente peritoneal al final del intercambio

Fpre y post intercambio: término medio de la concentración plasmática del fármaco pre y post intercambio

Otra forma de calcular la depuración farmacológica peritoneal es:

$$\text{APf} = (\text{Cp } t^1 - t^2) / \text{ABC } t^1 - t^2$$

Donde

Cp $t^1 - t^2$ es la cantidad de fármaco recuperada en el dializado drenado en un tiempo determinado

ABC $t^1 - t^2$ es el área bajo la curva de concentración plasmática de dicho fármaco en ese mismo tiempo.

II-Modulación Farmacológica de la Membrana Peritoneal

Debe siempre recordarse que el filtro peritoneal posee vida y que su capacidad funcional (capacidad difusiva y de ultrafiltración) puede verse muy influenciada por el accionar de drogas vasoactivas, las cuales al modificar la perfusión de la membrana modifican su superficie dialítica efectiva. Así por ejemplo, se ha reportado que los bloqueantes cálcicos (verapamilo, nifedipina) pueden incrementar tanto la depuración de urea como la capacidad de ultrafiltración; mientras que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), por ejemplo el captopril, pueden inducir un incremento en la depuración urea y una disminución en la capacidad de ultrafiltración³. Por otra parte, se ha documentado también que los IECA (captopril) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA), por ejemplo el irbesartan, reducen la pérdida de proteínas tanto urinaria como peritoneal^{3,9}.

En cuanto a los fármacos beta bloqueantes, se ha reportado su asociación con falla de ultrafiltración, especulándose que este efecto pudiera estar vinculado a una reducción en la presión venosa portal o a un aumento en la absorción linfática inducida por estos fármacos. Por otra parte, fármacos como los IECA, ARA e inhibidores de la HMG-COA reductasa (atorvastatina) contribuirían a ralentizar el deterioro de la membrana peritoneal. La heparina intraperitoneal puede también mejorar la capacidad de ultrafiltración, lo cual se atribuye a un efecto anti-inflamatorio de este fármaco sobre la membrana peritoneal^{3,8}.

III- Prescripción Farmacológica en Diálisis Peritoneal

Al momento de medicar un paciente en diálisis peritoneal se seguir los siguientes lineamientos⁹⁻¹²:

- Los ajustes de dosis en pacientes en diálisis peritoneal son similares a los de los pacientes portadores de insuficiencia renal crónica avanzada, pero cuando se requiere realizar un ajuste de dosis más preciso se recomienda medir la concentración sérica del fármaco.
- Al momento de iniciar una medicación por lo general (no siempre) suele utilizarse una dosis de carga (dosis necesaria para alcanzar una concentración sérica farmacológicamente activa), que suele consistir en una dosis similar a la utilizada en ausencia de insuficiencia renal. Luego se prosigue con dosis de mantenimiento, que por lo general suele ser menor, y cuyo objetivo es lograr mantener una concentración sérica del fármaco adecuada.
- Los antibióticos son los fármacos utilizados con más frecuencia por la vía intra-peritoneal, ya que suele recomendarse el tratamiento antibiótico de la peritonitis más por esta vía (dado los niveles locales elevados de antibiótico que logra). Fuera de

esta situación debe recordarse que el uso del peritoneal como vía farmacológica, cuando no es indispensable, implica un riesgo innecesario de contaminación (peritonitis) y de agresión química de la membrana peritoneal.

- Otro fármaco muy utilizado por vía intraperitoneal es la heparina, la cual se emplea en el tratamiento del hemoperitoneo, la formación de conglomerados proteicos (fibrina) y en líquidos excesivamente turbios. Las dosis utilizadas no llegan a tener efecto anticoagulante sistémico.
- La vancomicina, los aminoglucósidos y las cefalosporinas pueden mezclarse en la misma bolsa de baño peritoneal sin perder su efectividad. Sin embargo, no debería suministrarse un aminoglucósido con una penicilina debido a su incompatibilidad química. Otro tanto ocurre con la vancomicina, que por ser precipitable a pH alcalino, no se recomienda su infusión en bolsas cuyo buffer es el bicarbonato.
- Cada antibiótico que tenga que administrarse debe hacérselo en jeringas separadas y por lo menos en 1 litro de baño dialítico. Se debe siempre desinfectar la superficie de punción (tanto la del frasco del medicamento como la del puerto de la bolsa peritoneal) y una vez que se haya cargado el medicamento en la jeringa, y antes de inyectarlo en la bolsa peritoneal, debe realizarse el recambio de la aguja de punción.
- Las soluciones dialíticas con icodextrina son compatibles con la ampicilina, cefazolina, ceftazidima, gentamicina, vancomicina y anfotericina.
- El suministro peritoneal de antibiótico puede realizarse en cada intercambio o en sólo un cambio del día, el cual debe permanecer en la cavidad peritoneal por lo menos 6 horas para asegurar su total absorción al compartimiento sanguíneo.
- Debe tenerse la precaución de que al extrapolar una dosis de medicación para paciente en DPCA a un paciente en DPA no se ocasione su sub-tratamiento. Este inconveniente puede surgir debido a la corta permanencia de los intercambios en la APD (absorción peritoneal incompleta del antibiótico), y a la mayor depuración dialítica que puede alcanzar esta modalidad. El primero de los inconvenientes puede subsanarse utilizando un cambio de larga permanencia, previo a la APD, indicado sólo con el fin de suministrar el antibiótico, es decir independientemente del esquema dialítico de base; y el segundo problema (mayor depuración) puede resolverse suministrando una dosis mayor del fármaco en cuestión. Otro tanto puede ocurrir con aquellos pacientes que poseen una alta función renal residual, por ejemplo paciente en diálisis incremental. El dosaje de las concentraciones séricas del fármaco suministrado puede ser de suma utilidad para determinar su dosificación.
- Con respecto a la insulina, ésta puede ser suministrada por vía subcutánea o por vía intraperitoneal. En este último caso, se utiliza insulina cristalina, en una dosis mayor que por vía subcutánea (pues se tiene en cuenta la cantidad de insulina que queda en las bolsas y tubuladuras dialíticas, así como la que es metabolizada por el hígado y aquella que sale con el líquido peritoneal drenado), la cual se aplica justamente antes de la infusión peritoneal, haciendo coincidir el horario de los intercambios peritoneales con las comidas principales. En el caso del suministro por vía peritoneal, la insulina se absorbe por el peritoneo visceral y arriba al hígado por la circulación portal, aunque una parte lo hace a través de la cápsula hepática. En el caso de su aplicación subcutánea, su absorción es condicionada por su degradación a nivel cutáneo, el sitio y profundidad de su inyección, así como el flujo sanguíneo local. No obstante estas diferencias, el adecuado control de la glucemia puede lograrse empleando cualquiera de las vías de suministro de la insulina antes mencionadas. Sin embargo, existen algunos reportes de la existencia de un mayor número de peritonitis en aquellos pacientes tratados con insulina intra-peritoneal (fenómeno no observado por otros autores), lo cual ha sido interpretado como consecuencia a la contaminación de la bolsa dialítica secundaria a su manipulación durante el suministro de la insulina. Otras complicaciones inherentes al uso de insulina intra-peritoneal son por un lado el efecto negativo sobre el control de los lípidos séricos, y por otro la posibilidad de propiciar cambios nocivos sobre la membrana peritoneal. Por todas estas razones, en nuestra unidad de diálisis peritoneal empleamos para la prescripción de la insulina la vía subcutánea.

CONCLUSIÓN: El conocimiento de las características particulares que la farmacología adopta en el paciente tratado con diálisis peritoneal es crucial a fin de lograr un adecuado manejo de la medicación en esta población.

REFERENCIAS

- 1.- Musso CG, Macías Núñez J. Nefrogeriatria. En d'Hyver C, Gutierrez Robledo L (Eds.) Geriatria. Méjico. Manual Moderno 2009: 523-535
- 2.- Musso CG, Torres Torres G. Artificial kidney physiology. Electron J Biomed. 2007; 3: 8-12
- 3.- Lameire N, Van Biesen W. Pharmacological alterations of peritoneal transport rates and pharmacokinetics in peritoneal dialysis. In Gokal R, Khanna R, Krediet R, Nolph K. (Eds.). Textbook of peritoneal dialysis. New York. Springer. 2009:193-266
- 4.- Musso CG, Perez S, Gonzalez Bernaldo de Quirós F, Pérsico R, Martinez B, Gomez Paz R, Bonofiglio C, Algranati L. Carbon dioxide kinetics through peritoneal membrane with a perfluorocarbon dwell in rabbits suffereing from pulmonary distress. Peritoneal Dialysis International. 2010; 30 (suppl 2):43
- 5.- Musso CG, Rodriguez Macías E, Medina A, Heredia A, Juarez R, Rivera H, de Miguel R. Compared values of urinary and peritoneal fractional excretion of magnesium and phosphorus among patients on periotneal dialysis with residual diuresis,

chronic renal failure (stage III) and healthy volunteers. Electron J Biomed 2012;3

6.- Varghese JM, Roberts JA, Wallis SC, Boots RJ, Healy H, Fassett RG, Lipman J, Ranganathan D. Pharmacokinetics of intraperitoneal gentamicin in peritoneal dialysis patients with peritonitis (GIPD study). Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7(8):1249-5

7.- 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):505-6

8.- Margetts P. Heparin and the peritoneal membrane. Perit Dial Int. 2009;29(1):16-9

9.- Cueto Manzano A, Cortés Sanabria L, Rojas Campos E. Farmacología y diálisis peritoneal. En Montenegro J, Correa-Rotter R, Riella M (Eds.). Tratado de diálisis peritoneal. Barcelona. 2009:583-601

10.- de Santiago Sanz J. Administración de medicación intraperitoneal. En Coronel F, Montenegro J, Selgas R. (Eds). Manual práctico de diálisis peritoneal. Sociedad Española de Nefrología. Badalona. 2005:313-314

11.- Montañés Pauls B, Almiñana MA, Casabó Alós VG. Vancomycin pharmacokinetics during continuous ambulatory peritoneal dialysis in patients with peritonitis. Eur J Pharm Sci. 2011.17;43(4):212-6

12.- Musso CG. Diálisis Peritoneal en el Paciente Diabético. Electron J Biomed 2014;1:1-9

CORRESPONDENCIA:

Carlos G. Musso, PhD
Servicio de Nefrología y Medio Interno
Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA).
Buenos Aires.
Argentina
Mail: [carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)

Comentario de la revisora Dra. Maria Noemi Pissano. Coordinadora del grupo de Trabajo de Nefrología. Hospital Jose Maria Penna. Ciudad Autonoma de Buenos Aires. Argentina.

En este artículo se hace una revisión exhaustiva de la farmacocinética de la membrana peritoneal con una descripción previa de los conceptos fundamentales de la fisiología del peritoneo, analizando posteriormente la prescripción de los principales fármacos utilizados en las diferentes modalidades de diálisis peritoneal y las formulas utilizadas para el ajuste de dosis.

Es de destacar la importancia que tiene el conocimiento de estos aspectos en el momento de administrar medicación a los pacientes tratados con esta modalidad dialítica, resultando por lo tanto un valioso aporte para este tipo de tratamiento sustitutivo de la insuficiencia renal crónica.

Comentario de la revisora Dra. Sonia Butto. Servicio de Nefrología del Hospital Jose Maria Penna. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

La diálisis peritoneal es un procedimiento que permite depurar líquidos y electrolitos en pacientes que sufren de insuficiencia renal terminal, siendo además el único medio de sustitución renal que utiliza para tal fin una membrana natural: el peritoneo.

Cuenta con las ventajas para el paciente de poder realizarla en su casa, de ser relativamente fácil de aprender, no requerir de tantas restricciones dietéticas ni de tantos controles hospitalarios presenciales; pudiendo ofrecerle además la posibilidad de un tratamiento dialítico a pacientes que viven muy lejos de un centro de hemodiálisis.

Resulta entonces muy útil para todo médico asistencial conocer no sólo como es el funcionamiento de esta modalidad dialítica sino también cuál es su relación con los aspectos farmacológicos vinculados a la terapéutica de este grupo de pacientes.



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:](#)

FARMACOFISIOLOGÍA RENAL

**Carlos G. Musso MD. PhD., Mario Acuña MD., Daniel Godoy MD.,
Ricardo Jauregui MD. PhD.**

**Unidad de Biología del Envejecimiento
Hospital Italiano de Buenos Aires.
Buenos Aires. Argentina**

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2014;3:44-51.

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

[Comentario de la revisora Dra. Maria Noemi Pissano.](#) Coordinadora del grupo de Trabajo de Nefrología. Hospital Jose Maria Penna. Ciudad Autonoma de Buenos Aires. Argentina.

[Comentario de la revisora Dra. Sonia Butto.](#) Servicio de Nefrología del Hospital Jose Maria Penna. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

RESUMEN:

La fisiología renal juega un papel clave en la farmacocinética de muchos medicamentos.

El conocimiento de las particularidades de cada función nefronal (filtración, secreción, reabsorción y excreción), así como de cada uno de los mecanismos de transporte tubular (difusión simple, difusión facilitada, transporte facilitado, transporte activo, endocitosis y pinocitosis) es fundamental a fin de lograr un mejor manejo de la prescripción farmacológica.

PALABRAS CLAVE: Farmacología. Fisiología renal. Prescripción medicamentosa

SUMMARY:

Renal physiology plays a key role in the pharmacokinetics of many drugs.

Knowledge of the particularities of each nephron function (filtration, secretion, reabsorption and excretion) and each of renal tubular transport mechanisms (simple diffusion, facilitated diffusion, facilitated transport, active transport, endocytosis and pinocytosis) is fundamental to achieve better management of drug prescriptions.

KEYWORDS: Pharmacology. Renal physiology. Drug prescription.

INTRODUCCIÓN

El riñón cumple, junto con el hígado, un rol fundamental en la eliminación de fármacos del organismo. Aquellos medicamentos que se caracterizan por ser lipofílicos, poseer un alto peso molecular (≥ 500 daltons) y presentar una elevada unión a proteínas plasmáticas son fundamentalmente eliminados por vía hepática, mientras que aquellos caracterizados por ser hidrofílicos, de bajo peso molecular (< 500) y ligadura a proteínas, son eliminados por vía renal¹. El rol principal del hígado es el de metabolizar drogas a sustancias derivadas más polares e hidrofílicas propiciando así su excreción renal. Sin embargo, los mismos sistemas enzimáticos (citocromo P-450) que se

encuentran en el hígado, se hallan en el riñón, aunque su actividad es menos específica y está circunscripta a determinados segmentos nefronales, tal como es el caso del túbulo proximal. Son ejemplo de fármacos que presentan metabolización renal: ácido salicílico, acetaminofeno, morfina (conjugación), sulfisoxazol (acetilación), bumetanida, acetaminofeno (oxidación) y la conversión de enalapril a enalaprilato (esterólisis)².

En parte por este rol de órgano metabolizador de fármacos, y en parte por características de su fisiología, el riñón es un órgano muy expuesto al daño farmacológico. A continuación detallaremos cada una de estas razones^{1,2}:

1) El riñón es el órgano que posee la mayor superficie endotelial por gramo de tejido e hipertensión hidrostática capilar, representando su flujo un 25% del volumen minuto cardíaco. Esto favorece que en él se atrapen antígenos circulantes y se formen complejos inmunes, que representa el inicio de procesos que le resultan deletéreos.

2) La alta actividad metabólica renal producto de su gran actividad de transporte tubular, lo predispone al daño isquémico (noxa isquémica).

3) Los sistemas de transporte tubular de ácidos y bases pueden provocar la acumulación de fármacos en el interior de las células tubulares, y lesionarlas (noxa tóxica).

4) El mecanismo de concentración urinaria produce la acumulación de fármacos en la luz tubular, y esto en algunos casos puede propiciar daño renal (noxa tóxica).

Debido a la estrecha relación existente entre la fisiología renal y el rol del riñón en la farmacocinética de numerosos sustancias, describiremos a continuación el funcionamiento normal de cada sector del nefrón, así como su participación particular en el manejo farmacológico renal.

1.- Filtración Glomerular

El filtrado renal es el resultado de la suma del filtrado individual de cada una de los 800.000 nefrones con los que cuenta cada riñón, y que constituyen la masa renal funcionante^{3,4}. Como sucede en otros territorios capilares, el movimiento de fluidos a través del glomérulo está regido por las leyes de Starling, siendo éste determinado por una combinación de factores: la permeabilidad neta de la pared del capilar glomerular, el gradiente de presión hidrostática y el gradiente de presión oncótica entre el capilar y la cápsula de Bowman. La siguiente fórmula resume lo antes expresado³⁻⁵:

$$FG: LpS [(P_{cg} - P_b)] - s [(\pi_p - \pi_b)]$$

Donde,

FG: filtrado glomerular
 Lp: es la porosidad de la pared capilar
 S: es la superficie disponible para la filtración
 s: coeficiente de reflexión de proteínas través de la pared capilar (permeabilidad total = 0, e impermeabilidad total: 1)
 Pcg: presión hidrostática del capilar glomerular
 Pb: presión hidrostática del espacio de Bowman
 Pcg - Pb: diferencia de presión hidrostática
 π_p : presión oncótica plasmática
 π_b : presión oncótica de la cápsula de Bowman
 $\pi_p - \pi_b$: diferencia de presión oncótica

Dado que:

El filtrado es prácticamente libre de proteínas ($\pi_b = 0$), y que $s = 1$,

Resulta entonces que la forma simplificada de la formula de filtración glomerular es:

$$FG = LpS [(P_{cg} - P_b - \pi_p)]$$

Los capilares glomerulares están interpuestos entre la arteriola aferente y la arteriola eferente. En consecuencia la presión hidrostática del capilar glomerular está determinada por tres factores principales: la presión aórtica de perfusión renal, la resistencia arteriolar aferente (la cual determina el grado de presión aórtica que se transmite al glomérulo) y la resistencia arteriolar eferente^{5,6}. Diversos factores pueden modular el diámetro de estas arteriolas: la autoregulación de flujo, la retroalimentación túbulo-glomerular, la angiotensina II, la noradrenalina, y las prostaglandinas intra-renales. La angiotensina II estimula la contracción de ambas arteriolas a predominio de la eferente, la noradrenalina estimula la contracción de ambas arteriolas por igual, y ambas sustancias estimulan la liberación de las prostaglandinas intra-renales (prostaglandinas E2 e I2), que con su efecto vasodilatador sobre ambas arteriolas, funcionan como un mecanismo de contrabalanceo de los mediadores vaso-activos, y viceversa⁶

Los determinantes de que los fármacos sean sometidos a filtración glomerular son^{1,2,4,7}:

- La indemnidad del número de unidades glomerulares y de sus respectivas barreras de filtración. Estas variables se ven afectadas en la insuficiencia renal tanto aguda como crónica al punto de verse alterada la filtración de diversos fármacos, los cuales comienzan a requerir ajuste en su dosis o a verse contraindicada su prescripción.
- Las características del fármaco: tamaño (pequeño), carga (no negativa), porcentaje de unión a proteínas plasmáticas (bajo), permiten su adecuada filtración. Por esta razón, durante el síndrome nefrótico puede verse propiciada la excreción de fármacos debido a la suma de los siguientes factores:
 - la hipoalbuminemia: la cual aumenta la excreción de drogas por filtración al incrementar su fracción filtrable,
 - la elevada filtración glomerular de proteínas: la cual aumenta la excreción urinaria de fármacos ligados a las mismas.

Son ejemplos de sustancias que son excretadas en orina sólo por filtración glomerular, la inulina y el manitol.

2.- Función Tubular Proximal:

Este sector consta de una porción contorneada y otra lisa. En la primera se realiza la reabsorción de sodio (60%), merced a un gradiente de concentración a favor de la misma generado por una bomba (NaKATPasa) basolateral, y junto con él (cotransporte) también se reabsorbe potasio, bicarbonato, cloro (difusión simple), glucosa, aminoácidos (difusión facilitada), pequeñas proteínas (endocitosis)^{8,9}.

El sodio pasa inicialmente al interior de la célula tubular (el cual posee una baja concentración de sodio gracias a su constante extrusión hacia el intersticio por parte de la ya mencionada bomba NaKATPasa). Luego parte del sodio reabsorbido pasa al espacio basal y paracelular donde contribuye a la reabsorción de agua como ya se explicará a continuación. El agua se reabsorbe (60-80% de la filtrada) al seguir ésta al sodio reabsorbido hasta el espacio basal-paracelular, desde donde al aumentar la presión hidrostática, terminan pasando (agua y sodio) al intersticio peritubulares donde se encuentran los capilares que concretarán su reabsorción. Agua y solutos son atraídos hacia estos vasos merced a su presión oncótica, la cual se encuentra incrementada luego de haberse concentrado las proteínas capilares merced al agua filtrada hacia la cápsula de Bowman a nivel glomerular. De lo antes mencionado se desprende que el transporte a nivel tubular proximal es iso-osmótico respecto del plasma, pues se recuperan sincrónicamente 300 mOsm de solutos por cada litro de agua reabsorbido^{8,9,10}.

En este sector tubular también se reabsorbe urea y se secreta potasio (*pars recta*) desde el intersticio peritubular, lo cual da lugar al fenómeno de recirculación, el cual contribuye a la generación de una parte de la tonicidad medular¹¹

A continuación describiremos la influencia que los distintos mecanismos de transporte de este segmento tubular poseen sobre el manejo renal de fármacos.

Reabsorción por difusión simple^{1-3,12}:

Por este mecanismo son reabsorbidas sustancias lipofílicas, es decir que atraviesan con facilidad la membrana celular (bicapa lipídica) de las células tubulares, y las moléculas no disociadas de ácidos y bases débiles, en lo cual influyen el pKa de estas sustancias y el pH urinario. El tiempo de contacto de la molécula con la superficie tubular también influye, siendo este mayor en anti-diuresis y menor en estado de alta diuresis, situaciones que favorecen y desfavorecen respectivamente su reabsorción. La alcalinización de la orina (pH: urinario 8.5) propicia la excreción de ácidos débiles (como sucede con la acetazolamida, clorotiazida, metotrexate, derivados de la sulfonamida, penicilina G, salicilato, fenilbutazona, y fenobarbital) al ionizar a la droga, inducir su "atrapamiento" en la luz tubular y favorecer así su excreción. Este recurso puede ser utilidad en el tratamiento de intoxicaciones. Por el contrario, la acidificación urinaria (pH urinario 4.5) facilita la reabsorción de las sustancias básicas débiles (como sucede con la metadona, amitriptilina, imipramina, anfetamina, efedrina, cloroquina y quinina). La magnitud de excreción de álcalis débiles lograda por una acidificación urinaria es siempre mayor que la excreción de ácidos débiles obtenida mediante una alcalinización urinaria. Esto se debe a que existe una mucho más marcada diferencia de concentración de protones en la orina ácida, que en la orina alcalina, con respecto pH sanguíneo (pH: 7.4). Desde ya este tipo de excreción de sustancias ácidas/básicas débiles moduladas mediante el pH urinario carece de valor si:

- El metabolismo hepático es mucho más importante que su excreción renal.
- El pKa de la sustancia ácida es similar al límite superior del pH urinario (como sucede con el barbital, cuyo pKa es 7.8) o se encuentra por encima de él (como sucede con el 2-nitroprobenecid, cuyo pKa es 13). En este caso el ácido permanece en orina fundamentalmente en su forma no ionizada, y su excreción entonces no depende del pH urinario.

Reabsorción por difusión facilitada^{1-3,12}:

Existen algunos aniones orgánicos que son reabsorbidos a nivel del túbulo proximal a través de mecanismos de cotransporte con sodio. Tal es el caso del ácido ascórbico, biotina, piridoxina, pantotenato, nicotinato, pirazinamida, glucurónidos de morfina y oxipurinol (metabolito del alopurinol). Otro tanto sucede con la reabsorción de cationes orgánicos, como por ejemplo la colina.

En cuanto al transporte de péptidos o simil-péptidos (beta-lactámicos), éstos son reabsorbidos por transportadores de sustancias peptídicas, tales como: PEPT1 y PEPT2 localizados en el segmento S1 y S3 del túbulo proximal, respectivamente. Por este sistema también son reabsorbidos algunos antineoplásicos (bestatin) y antivirales (valaciclovir).

Reabsorción por endocitosis/pinocitosis^{1-3,12,13}:

Este mecanismo pertenece al grupo de los transportes activos (con gasto directo de energía), y consiste en la incorporación de solutos (endocitosis) y fluido (pinocitosis) en una vesícula formada a partir de la base del ribete en cepillo de las células tubulares proximales, seguida luego de su incorporación al citoplasma y su fusión con los lisosomas. Estos solutos pueden ser de diversa naturaleza: minerales (cadmio), hormonas (insulina) o fármacos (aminoglucósidos).

Secreción de iones orgánicos^{1-3,12}:

Este mecanismo consiste en transportadores que conducen las sustancias orgánicas desde el polo basolateral hasta el apical, y cuya ubicación es fundamentalmente en los segmentos proximales. Se trata de sistemas saturables y susceptibles de importante interacción farmacológica. Se han descrito dos grandes familias de transportadores de iones orgánicos:

- o La de los transportadores de aniones orgánicos (OAT), cuyo sustrato clásico es el para-aminohipurato. En este mecanismo el para-aminohipurato se intercambia a nivel basolateral por alfa-ketoglutarato, el cual se encuentra en el citoplasma tras haber ingresado en un sin-porte con sodio. El gradiente para el ingreso de sodio es generado por la bomba sodio-potasio ATPasa basolateral. Finalmente, la secreción del para-aminohipurato hacia el lumen tubular se realiza en intercambio con alfa-ketoglutarato.

La familia de los transportadores OAT interviene, a través de sus distintos subtipos, en la secreción de diversos fármacos y hormonas, tal como por ejemplo: para-aminohipurato, anti-retrovirales y metotrexato (OAT1, OAT2, OAT3 y OAT4), salicilatos (OAT3), cimetidina (OAT3 y OAT4), hormonas tiroideas (OATP-A y OATP-E), clorambucilo (OATP-A) y benzylpenicilina (OATP-B, OATPE).

La secreción de aniones orgánicos se ve inhibida por el probenecid, por lo cual se ha utilizado este fármaco para inhibir la acumulación celular (toxicidad) de drogas transportables por dicho mecanismo, tales como es el caso de las cefalosporinas. Otro tanto ocurre con el cisplatino, cuya toxicidad es reducida al suministrarse junto con probenecid, aunque este fármaco puede también excretarse por el sistema de transportadores de cationes orgánicos.

- o La de los transportadores de cationes orgánicos (OCT), cuyo sustrato clásico es el tetra-etilamonio. El ingreso a la célula tubular del tetra-etilamonio se realiza desde la membrana basolateral siguiendo un gradiente electroquímico favorable y sin requerimiento de gasto energético directo. Luego, la secreción del tetra-etilamonio a la luz tubular se realiza en intercambio por protón, que ingresa siguiendo un gradiente de concentración generado por un contraporte Na⁺-H⁺ localizado en la misma membrana. Finalmente, el gradiente para el ingreso de sodio desde el lumen lo genera la bomba sodio-potasio ATPasa basolateral.

La familia OCT interviene, a través de sus distintos subtipos, en la secreción de diversos fármacos y aminoácidos, tal como el tetra-etilamonio (OCT1, OCT2, OCTN1, OCTN2), aciclovir y ganciclovir (OCT1), amantadina y memantine (OCT2), cimetidina (OCT3), quinidina y verapamilo (OCTN1 y OCTN2), colina, lisina, y metionina (OCTN2).

Este tipo de transportadores también se han descrito en los túbulos distales.

Existen sustancias que son susceptibles de ser transportadas tanto por el sistema de los aniones orgánicos como por el de los cationes orgánicos (bisustratos), como por ejemplo la creatinina, la cimetidina, zidovudina y cisplatino.

- o Familia de los transportadores ABC^{1-3,12}:

Las células de los túbulos proximales (y en parte también de los distales), en su sector apical, son ricas en glicoproteínas transportadores de múltiples fármacos, sistema de transportadores denominado MDR. Estos transportadores pueden excretar en orina diversos compuestos orgánicos, como por ejemplo: vinblastina, vincristina, colchicina y ciclosporina. Por otra parte, algunas drogas pueden ser excretadas en forma compartida no sólo por el MDR, sino además por el sistema de transporte de cationes orgánicos, antes descrito, tal como sucede con: daunomicina, quinidina, verapamilo y vinblastina. Este sistema de la p-glicoproteína-MDR participa en el transporte de la ciclosporina, y algunas variantes de su expresión pueden conducir a su acumulación intra-tubular y por ende contribuir a su toxicidad. Dicha toxicidad puede empeorar si se utiliza concomitantemente sirolimus, el cual por ser también sustrato de la p-glicoproteína MDR, puede inhibir el flujo de la ciclosporina de las células tubulares, propiciando así su nefrotoxicidad. Algo similar ocurre con la digoxina, a la cual al ser excretada por el sistema transportador de la p-glicoproteína MDR, puede alcanzar niveles de toxicidad si se administra conjuntamente con fármacos que compiten con su secreción, tales como la quinidina, verapamilo, nifedipina, espironolactona y amiodarona.

3.- Asa de Henle:

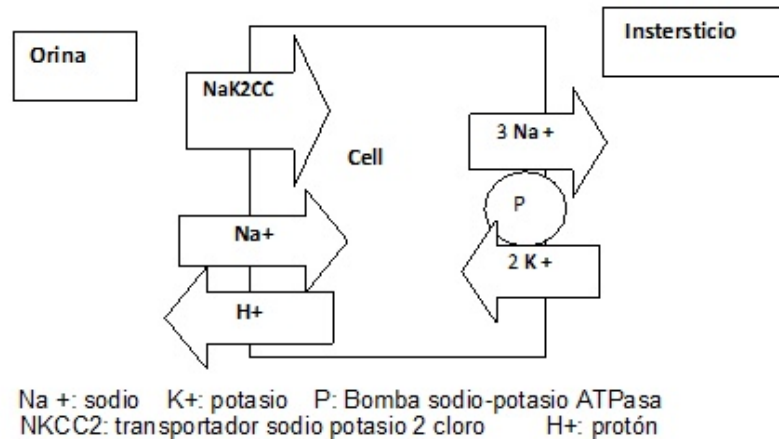
Este segmento se divide en tres sectores: asa descendente, asa ascendente delgada y asa ascendente gruesa¹⁴⁻¹⁶

1. *El asa descendente*: es muy permeable al agua (posee canales estructurales de acuaporina 1) e impermeable a ciertos solutos (sodio, potasio y cloro), sin embargo es muy permeable a la urea (proveniente del intersticio peritubular) gracias a sus canales estructurales UT2. Además, debido a que está rodeada por un medio hipertónico, el agua sale de su luz hacia el intersticio, resultando de ello que su contenido se torna hipertónico llegando a presentar en su extremo inferior una osmolalidad de 1400 mOsm/l.

2. *El asa ascendente delgada*: este sector es impermeable al agua y muy permeable al sodio y la urea (por sus canales UT2). En su paso por este segmento ascendente el sodio pasa de la luz tubular al intersticio (por simple gradiente de concentración) contribuyendo así a su reabsorción.

3. *El asa gruesa ascendente*: este segmento es impermeable al agua y la urea, pero permeable al sodio por poseer un transportador apical NaK2CCl (que como lo indica su nombre cotransporta junto con el sodio, al potasio y al cloro), y cuyo gradiente está dado por la existencia de una bomba NaKATPasa baso-lateral. Este transportador es el que bloquean desde la luz tubular los diuréticos de alto techo (ejemplo: furosemda) (Figura 1).

Figura 1: Manejo de sodio por parte del Asa Ascendente Gruesa de Henle



Esto determina que en este sector se reabsorba un 40% del sodio filtrado a nivel glomerular, y que se produzca una orina hipotónica, por lo cual se considera que es el sector del nefrón donde se genera el aclaramiento de agua libre. Es así que la osmolalidad de la orina al final de este segmento es de alrededor de 100 mOsm/l. Por otra parte, es el mismo mecanismo que contribuye a generar la concentración de sodio a nivel medular, y por ende es el motor impulsor del llamado mecanismo de contracorriente generador de la hipertonidad medular.

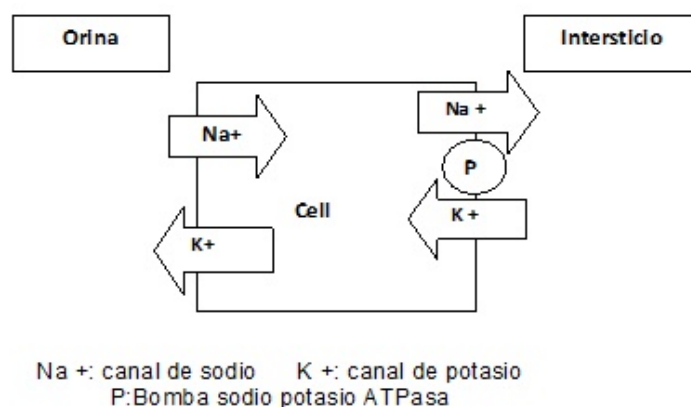
A nivel de este segmento nefronal (Henle), y también del túbulo proximal y colector, se encuentra la familia de transportadores proteicos denominados transportadores asociados a resistencia a múltiples drogas (MRPs). De ellos, el subtipo MRP2 está localizado en el borde apical de los segmentos S1, S2 y S3, y contribuye a la detoxificación de diversas drogas principalmente de tipo conjugadas. El subtipo MRP3, se encuentra en el borde basolateral de la membrana de las células tubulares distales, y confiere resistencia al etopósido, tenoposide, y la vincristina. El subtipo MRP4 ha sido documentado en la membrana apical de las células tubulares proximales, y aumenta la resistencia a antivirales (adenovir y zidovudine) y propicia su excreción renal².

4.- Túbulo Conector

Este sector se encuentra en la transición del asa ascendente gruesa de Henle con el túbulo colector, de lo cual deriva su nombre. En este segmento continúa la reabsorción de sodio, mediante un transportador apical llamado NaCl, cuyo gradiente favorable a la reabsorción de sodio le es otorgado por una bomba NaKATPasa baso-lateral. Este transportador es el que bloquean desde la luz tubular los diuréticos tiazidas (ejemplo: hidroclorotiazida) o simil-tiazidas (ejemplo: metolazona). Este segmento, igual que el anterior, es impermeable a la urea, y lo mismo que el siguiente (colector), posee la capacidad de reabsorber agua libre en forma regulable por estímulo de la vasopresina^{1,3,4}.

5.- Túbulo Colector

En las células principales del túbulo colector se reabsorbe aproximadamente un 3-5% del sodio filtrado, lo cual se realiza por medio de los canales de sodio ubicados en el polo apical de las células tubulares, gracias a un gradiente de concentración generado por una bomba NaKATPasa baso-lateral (esta bomba ingresa además potasio a la célula). El ingreso de sodio (catión) a la célula torna a la superficie luminal relativamente negativa respecto de la superficie intracelular. Simultáneamente, el potasio intracelular es secretado hacia la luz, a través de un canal de potasio, siguiendo un gradiente eléctrico y químico: el primero producto de la electronegatividad luminal y el segundo producto de la elevada concentración de potasio intracelular por el accionar de la bomba basolateral. El canal de sodio antes mencionado es el que bloquean desde la luz tubular los diuréticos ahorradores de potasio: amiloride y triamtireno, que es por lo cual logran sus efectos de incremento en la soduria y reducción en la potasiuria. Toda la actividad tubular distal antes mencionada de reabsorción de sodio y secreción de potasio, se intensifica en presencia de aldosterona sérica, la cual estimula el aumento del número y la función de los canales de sodio, potasio y bomba NaKATPasa de las células principales de este segmento. Por esta razón es que los antagonistas de los receptores (intracelulares) de aldosterona (por ejemplo: espironolactona) incrementan también la soduria y reducen la potasiuria, teniendo así un efecto diurético y a la vez ahorrador de potasio (Figura 2)^{4,17,18}.

Figura 2: Manejo del sodio y del potasio en el túbulo colector

Con respecto al agua, este sector es en principio impermeable a ella. Sin embargo, en presencia de vasopresina sérica, se estimula el agregado de canales de agua regulables (acuaporina 2) desde el citoplasma a la superficie apical de las células tubulares (por medio de sus receptores V2). Este fenómeno, sumado a la presencia de un canal de agua estructural (acuaporina 1) en el polo capilar de estas células, más la hipertoncicidad medular, estimulan la reabsorción de agua en los colectores (TC de agua). Dichos receptores V2 son antagonizados por drogas como el tolvaptan, que interfiere entonces en el accionar de la hormona antidiurética, promoviendo de esta forma diuresis acuosa.

El trayecto inicial del colector es impermeable a la urea, de modo que a nivel del colector medular, y como consecuencia de lo antes mencionado, la concentración luminal de urea es elevada. Sin embargo, el segmento más profundo del colector es permeable a la urea (por la presencia de canales de urea UT1 y UT2, siendo sólo el primero de ellos regulable por vasopresina), de modo que a este nivel comienza a difundir la urea pasivamente hacia el intersticio. La hipertoncicidad medular antes mencionada es generada principalmente por el sodio reabsorbido a nivel del asa ascendente gruesa de Henle, más la urea recirculada desde el colector medular hacia el asa descendente de Henle, y el potasio recirculado desde el nefron distal a la *pars recta* del túbulo proximal. Por otra parte, mientras que la hipertoncicidad es generada por los mecanismos antes mencionados, su mantenimiento está propiciado por las características particulares de la circulación medular: lentitud de flujo y similitud de osmolalidad de los vasos medulares con el intersticio circundante^{4,6,11,19}.

A nivel de las células intercalares A del túbulo colector, más específicamente en su superficie apical, se encuentra una bomba protón ATPasa que secreta protones a la orina, con gasto energético directo y a favor de un gradiente eléctrico (generado por las células principales). Este mecanismo de acidificación distal es estimulado por la aldosterona, la cual estimula simultáneamente la secreción de protones y la amoniogénesis. Es por esta razón que cualquiera de los fármacos ahorradores de potasio, ya sean bloqueantes de canal apical de sodio como antagonistas de la aldosterona, pueden inducir retención no sólo de potasio, sino también de hidrogeniones^{1,7}.

Existen una serie de sustancias, algunas de origen intra-renal (ejemplo: prostaglandina E2, kinina-kalicroínas, etc.), y otras de procedencias extra-renal (ejemplo: péptido atrial natriurético, etc.), que debido a su efecto vasodilatador (prostaglandinas), e inhibidor de la reabsorción de sodio y agua a lo largo de todo el nefrón, las transforma en un sistema contra-regulador al de la renina-angiotensina-aldosterona y vasopresina. Por esta razón, drogas que inhiben la síntesis de prostaglandinas, como es el caso de los anti-inflamatorios no esteroideos, pueden inducir retención hidrosalina e hipertensión arterial^{1,2,7}.

CONCLUSIÓN:

El conocimiento de las relaciones existentes entre la farmacocinética y la fisiología renal es fundamental a fin de lograr un mejor manejo de la prescripción farmacológica.

REFERENCIAS

- 1.- Neal MJ. Farmacología médica en esquemas. Buenos Aires. CTM. 2003
- 2.- De Broe M, Roch-Ramel F. Renal handling of drugs and xenobiotics. In De Broe M, Porter G. (Eds.) Clinical nephrotoxins. New York. Springer. 2008: 43-83
- 3.- Vander A. Fisiología renal. Mexico. Interamericana-McGraw-Hill. 1993
- 4.- Rennke H, Denker B. Renal Pathophysiology. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 1994
- 5.- Musso CG, Vilas M, Jauregui J. Presión de perfusión y flujo sanguíneo renal: sus relaciones y diferencias. Electron J Biomed. 2014 (en prensa).
- 6.- Dworkin LD, Brenner BM. The renal circulations. In Brenner BM, Levine S (Eds). Philadelphia. Saunders. 2004: 309-352

- 7.- Lacy C, Armstrong, Goldman M, Lance L. Dapsone. In Drug information handbook International. Hudson. Lexi-comp. 2000
- 8.- Musso CG, Fainstein I, Kaplan R, Macías Núñez J. Función tubular renal en el muy anciano. Revista Española de Geriatria y Gerontología. 2004; 39(5):314-9
- 9.- Moe OW, Baum M, Berry C, Rector F. Renal transport of glucose, amino acids, sodium, chloride, and water. In Brenner BM, Levine S (Eds). Philadelphia. Saunders. 2004: 413-452
- 10.- Dousdampanis P, Trigka K, Musso C, Fourtounas C. Hyperuricemia and Chronic Kidney Disease: an Enigma Yet to Be Solved. Renal Failure. 2014 (en prensa)
- 11.- Knepper MA, Gamba G. Urine concentration and dilution. In Brenner BM, Levine S (Eds). Philadelphia. Saunders. 2004: 599-636
- 12.- Scibona P, Angriman F, Vazquez C, Ferreyro BL, Perelsztein AG, Simonovich VA, Jauregui JR, Musso CG, Belloso WH. Individualisation of drug therapy in older people. Reviews in Clinical Gerontology. 2014; 24:145-157
- 13.- Musso C. Aminoglycosides and nephropathy. Electron J Biomed 2004; 2: 1-78
- 14.- Musso CG, Reynaldi J, Vilas M, De Miguel R, Imperiali N, Algranati L. Fractional excretion of K, Na and Cl following furosemide infusion in healthy, young and very old people. Int Urol Nephrol. 2010; 42: 273-277
- 15.- Musso CG. Magnesium metabolism in health and disease. Int Urol Nephrol. 2009;41:357-362
- 16.- Musso CG, Macías-Núñez JF. Dysfunction of the thick loop of Henle and senescence: from molecular biology to clinical geriatrics. Int Urol Nephrol. 2011;43(1):249-52
- 17.- Musso CG, Ghezzi L, Ferraris J. Renal physiology in newborns and old people: similar characteristics but different mechanisms. Int Urol Nephrol. 2004; 36 (2):273-6.
- 18.- Musso CG, Alvarez Gregori J, Jauregui R, Macías Nuñez J. Creatinine, urea, uric acid, water and electrolytes reanal handling in the healthy oldest old. World Journal of Nephrology. 2012; 1(5): 1-4
- 19.- Brown D, Nielsen S. The cell biology of vasopressin action. In Brenner BM, Levine S (Eds). Philadelphia. Saunders. 2004: 573-597

CORRESPONDENCIA:

Carlos G. Musso, PhD
Servicio de Nefrología y Medio Interno
Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA).
Buenos Aires.
Argentina
Mail: [carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)

Comentario de la revisora Dra. Maria Noemi Pissano. Coordinadora del grupo de Trabajo de Nefrologia. Hospital Jose Maria Penna. Ciudad Autonoma de Buenos Aires. Argentina.

Se trata de una revisión de los diferentes mecanismos de eliminación renal de los medicamentos, describiendo cada uno de los sectores del riñón que intervienen, los mecanismos de nefrotoxicidad de fármacos utilizados frecuentemente en la población y la comparación con los medicamentos cuya eliminación se produce principalmente por el hígado.

El conocimiento de la fisiología renal y la vinculación con la farmacocinética resulta de vital importancia a la hora de prescribir medicamentos a fin de evitar o atenuar sus efectos nefrotóxicos

Comentario de la revisora Dra. Sonia Butto. Servicio de Nefrología del Hospital Jose Maria Penna. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Desde el punto de vista farmacocinético, la excreción de medicamentos por vía renal es una de las más importantes. Su impacto disminuye en aquellas circunstancias en que un fármaco es metabolizado fundamentalmente a derivados inactivos por medio del parénquima hepático.



Dado que la fisiología renal puede verse afectada tanto por su envejecimiento, como por su enfermedad aguda o crónica, y que estos cambios pueden exponer al paciente al riesgo de sufrir sobredosis o interacciones farmacológicas adversas, es muy importante conocer los diferentes mecanismos implicados en el manejo renal de los fármacos. Su conocimiento permitirá no sólo su adecuada dosificación, sino además evitará la aparición de aquellos efectos adversos que sean previsibles.



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Índice del
volumen Volume
indexComité Editorial
Editorial BoardComité Científico
Scientific
CommitteeNormas para los
autoresInstruction to
AuthorsDerechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



Letters to the Editor / Cartas al Editor

APPLYING THE RESONANT RECOGNITION MODEL TO PR20, A "PECULIAR" HIV PROTEASE ESCAPE MUTANT: EXPERIMENTALLY REPORTED AND THEORETICALLY PREDICTED ACTIVITY CHANGES.

Jose Luis Hernandez Caceres¹, Irena Cosic^{2,3} Drasko Cosic³

¹School of Medicine and Allied Health Sciences, University of The Gambia. Gambia.

²RMIT University, Melbourne, ³AMALNA Consulting, Black Rock, Victoria, Australia

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2014;3:52-54.

cacerjlh@yahoo.com

To the Editor:

The Resonant Recognition Model (RRM) is a physico-mathematical approach with a different insight into bio-macromolecules¹⁻². As stated by Ho, "The real bioinformatics revolution may be here, not the one hyped in mainstream science journals, nor the 'systems biology' supposed to make intellectual meat out of genome sequences 'blasted' in and out of databases with little success so far. It is something else, and the scientists at the heart of it started by asking a question that was unthinkable except to a very few: Is it possible that molecules recognize and find each other by singing the same note(s), or flashing the same color(s)?³."

Besides being deeply theoretical, RRM provides answers to diverse practical questions, as accurately predicting the outcome of a mutagenesis experiment⁴.

In RRM, a protein's sequence is represented as a numerical series of electron pseudo-potentials, each value corresponding to the value of pseudo-potential for the corresponding aminoacid. Numerical series are converted into spectra and consensus spectra are found for groups of orthologous proteins. Consensus spectrum is obtained through cross-multiplication of individual spectra. According to RRM, similar proteins have at least one common "resonant" frequency. There is mounting experimental evidence supporting the biophysical meaning of the resonant frequency as an individual protein's hallmark for its interaction with substrates and other proteins.

Recently, we published the results of a Resonant Recognition Model (RRM) study of the HIV protease⁵. In our study, two relevant frequencies were found in the HIV protease consensus spectrum: $f = 0.0586 \pm 0.004$, putatively associated to proteolytic activity; and $f = 0.1797 \pm 0.004$, reflecting the general activity of the HIV virus. A part of that paper was devoted to compare theoretical predictions of several point mutations on catalytic activity (assessed by relative change in the spectral value for $f = 0.0586$) with literature reports on measured proteolytic activity.

We found that in 28 documented single-point mutations, correspondence between theoretical prediction and experimentally reported catalytic activity was confirmed for 26 of them (93%).

It is known that HIV protease has a tremendous capability to display multiple mutations while keeping proteolytic activity and reducing affinity for therapeutic protease inhibitors.

We believe that there is enough evidence for using RRM as a tool for predicting the effect of different HIV protease mutations on proteolytic activity.

Here we tried to theoretically "predict" the effect on proteolytic activity of PR20, an unusual protease "escape" mutant purportedly having 20 single point mutations respect to the standard HIV protease (PR).

According to the authors of⁶, this escape mutant of HIV-1 protease (PR20) undergoes efficient polyprotein processing even in the presence of clinical protease inhibitors. PR20 shows >3 orders of magnitude decreased affinity for protease inhibitors darunavir and saquinavir relative to PR.

Other authors⁷, reported that mature PR20 is catalytically competent with a similar turnover rate (K_{cat}) and an approximately 13-fold higher (Michaelis constant) K_m for a synthetic substrate relative to PR.

On the other hand authors of⁶, found a 10 fold reduction in catalytic activity of PR20 (apparently due to an increase in K_m), even when these results were not consistent with the fact that PR20 is capable of autocatalytic processing (in spite of the presence of inhibitors) to produce viable virions.

In table I, the primary structure of both PR and PR20 are represented.

Table I. HIV protease primary sequences for PR (upper row) PR20 (middle), and Cam2 (down). The corresponding mutations of PR20 are highlighted (Purple respect to PR, red respect to Cam2 and green respect to both).

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
P	Q	I	T	L	W	Q	R	R	L	V	T	I	K	I	G	G	Q	L	K
P	Q	I	T	L	W	K	R	P	F	V	T	V	K	V	G	G	Q	L	K
P	Q	F	S	L	W	K	R	P	V	V	T	A	H	I	E	G	Q	P	V
21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
E	A	L	L	D	T	G	A	D	D	T	V	I	E	E	M	S	L	P	G
E	A	L	L	D	T	G	A	D	N	T	I	F	E	D	I	N	L	P	G
E	V	L	L	D	T	G	A	D	D	S	I	V	A	G	I	E	L	G	S
41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
R	W	K	P	K	M	I	G	G	I	G	G	F	I	K	V	R	Q	Y	D
R	W	K	P	K	M	V	G	G	I	G	G	F	L	K	V	R	E	Y	D
N	Y	S	P	K	I	V	G	G	I	G	G	F	I	N	T	K	E	Y	K
61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
Q	I	I	I	E	I	A	G	H	K	A	I	G	T	V	L	V	G	P	T
Q	V	P	I	E	I	A	G	H	K	V	I	G	T	V	L	V	G	P	T
N	V	E	I	E	V	L	G	K	R	V	R	A	T	I	M	T	G	D	T
81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	
P	V	N	I	I	G	R	N	L	L	T	Q	I	G	A	T	L	N	F	
P	V	N	V	I	G	R	D	T	T	Q	I	G	A	T	T	L	N	F	
P	I	N	I	F	G	R	N	I	L	T	A	L	G	M	S	L	N	L	

Here, we estimated the predicted change in activity in PR20 respect to both PR and Cam2. For that we compared spectral values for $f=0.0584 \pm 0.004$ corresponding to PR20, PR and Cam2. Indeed, we used the same procedure as described in⁵, and tried to predict possible increase/reduction in PR20 activity at the frequency $f=0.0606$, within the confidence interval for the theoretically optimal peak of $f=0.0584 \pm 0.004$ reported in⁵.

We obtained that the peak at $f=0.0606$ is reduced in PR20 to 50% of the amplitude of PR. This could explain the lower catalytic activity reported for PR20 reported in⁶.

In⁵, we picked as model wild protease the sequence

">sp|P24107|513-611 Human Immunodeficiency Virus (CAM2)",

As it can be seen from Table I, between Cam2 and PR there are notable differences.

Compared to Cam2, PR20 exhibits 49 mutations, meaning that almost half of aminoacids are mutated. Eleven of the PR20 mutations are shared by PR and Cam2 (see table I). Curiously, none of the 4 mutations respect to PR corresponding to the "catalytic first shell" is common to Cam2 and PR. This could explain the higher catalytic activity of PR respect to Cam2.

Surprisingly, comparison of peak amplitudes revealed that the spectral peak corresponding to PR20 is 3.83 times higher than the peak for Cam2.

It seems that these results corroborate, on one hand, the experimentally reported reduction in catalytic activity of PR20 when compared to PR⁶, as well as the viability of PR20 when tested *in vivo*⁷, which is here supported from the comparison of PR20 with the more "natural" sequence of Cam2. Again it is confirmed the capability of mutated versions of HIV protease to keep catalytic activity. In this case almost 50% of the aminoacids are changed respect to a wild type and catalytic activity is kept higher than some wild type proteases. This illustrates the huge adaptation capability inherent to HIV protease.

Our results point again to the applicability of the RRM for numerical predictions of different HIV protease mutants. This in our opinion might help optimizing the search of efficient HIV protease inhibitors.

REFERENCES

- 1.- Cosic I, Pirogova E, Qiang F. Electromagnetic Properties of Biomolecules. FME Transactions 2006; 34: 71-80
- 2.- Cosic I, Pirogova E. Bioactive Peptide Design using the Resonant Recognition Model, Nonlinear Biomedical Physics 2007; 1: 1-7.
- 3.- Ho MW. The real bioinformatics revolution - proteins and nucleic acids singing to one another?. Science in Society 2007; 33: 42-45.
- 4.- Cosic I, Nestic D. Prediction of 'hot spots' in SV40 enhancer and relation with experimental data. Eur J Biochem 1987; 170, pp: 247-252.
- 5.- Hernandez Caceres JL, Cosic I, Cosic D. Retroviral proteases viewed through the resonant recognition model, MD-Medical Data 2014; 6: 117-12.
- 6.- Johnson A, Shen CH, Aniana A, Sayer JM, Louis JM, Weber IT. HIV-1 protease with 20 mutations exhibits extreme resistance to clinical inhibitors through coordinated structural rearrangements. Biochemistry 2012; 51: 2819-2828.

7.- Louis JM, Aniana A, Weber IT, Sayer JM. Inhibition of autoprocessing of natural variants and multidrug resistant mutant precursors of HIV-1 protease by clinical inhibitors. Proc Natl Acad Sci USA 2011; 108: 9072-9077.

CORRESPONDENCE:

José Luis Hernández Cáceres
School of Medicine and Allied Health Sciences
University of The Gambia
Banjul
The Gambia
Mail:cacerjlh@yahoo.com



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

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

Contacto/Contact:

Letters to the Editor / Cartas al Editor

RENAL DISEASE AND CARDIOVASCULAR RISK: A GLOBAL VIEW

Carlos G. Musso, MD. PhD.

Nephrology Division. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2014;3:55-60.

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

To the Editor:

There is a progressive increase of chronic kidney disease patients in the modern societies, probably associated to the reduction in cardiovascular mortality, as well as the increase in general population life span. Consequently, current prevalence of chronic kidney disease is around 11-17% in developed countries.

On the other hand, it has been documented that the mortality secondary to cardiovascular disease is 10-30 times higher in chronic kidney disease patients than in the general population. This situation has been attributed to a significant increase in the prevalence of several cardiovascular risk factors: arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, anemia, altered calcium-phosphorus metabolism, malnutrition, and sedentary life style among the main ones, in chronic kidney disease patients¹⁻³.

Additionally, the sort of cardiovascular diseases that chronic kidney disease patients suffer depends not only on the prevailing cardiovascular alterations but also on the degree of their kidney dysfunction: pre-dialysis, dialysis or kidney transplant since preventive treatment can prevent more damage prevention in early chronic kidney disease stages than in dialysis one, as is it happens with dyslipidemia treatment³⁻⁵.

Due to all the above mentioned reasons is very important for nephrologists, as well as for cardiologists who assist renal patients, to know the particular characteristics that cardiovascular risk have in nephropathy patients.

Cardiovascular risk factors

Arterial Hypertension. Hypertension is frequently found in chronic kidney disease (CKD) (85%) where it causes left ventricular hypertrophy (LVH), and acceleration of nephropathy progression (glomerulosclerosis). Arterial stiffness secondary to arteriosclerosis is common in CKD, and it is clinically characterized by an increased systolic pressure and widening of the pulse pressure, which are both closely correlated with LVH²⁻⁶. Besides, it was observed that systolic blood pressure, diastolic blood pressure, pulse pressure, and mean arterial pressure might have the strongest association with end-stage renal disease incidence among individuals with reduced glomerular filtration rate (GFR)⁷⁻¹¹. It has been recommended to maintain blood pressure below 130/80 mmHg in CKD patients, and below 120/70 mmHg in those who also suffer from diabetes mellitus. However, blood pressure and mortality have a "U shape" curve relation in dialysis patients who suffer from dilated cardiomyopathy with low systolic function (reverse epidemiology)^{2,12}. CKD progression reduces the kidney capability of keeping the sodium and water body balances, thus a low sodium diet and loop diuretics can be necessary in order to avoid volume overload, hypertension, and their consequences: LVH, coronary disease, cardiac insufficiency, and sudden death. Because of the above mentioned, converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers (used for treating CKD progression - proteinuria - LVH), loop diuretics (used for handling volume overload), and beta blockers (used for treating LVH) are among the main recommended drugs for treating hypertension in these patients^{2,4,5,8}. In the Tassin center, where long dialysis sessions (8 hours) are prescribed, a normal blood pressure is achieved without medication in 85% of their patients^{13,14}. Besides, some drugs, such as corticosteroids and calcineurin inhibitors (cyclosporine and tacrolimus), as well as graft artery stenosis, or graft dysfunction can elevate blood pressure in kidney transplant patients¹⁵.

Diabetes Mellitus. Diabetic patients have higher risk of suffering from acute coronary syndromes than non diabetic ones. Tight glycemic control is an important aim in renal patients since it has been proven that this control leads to a reduction in microvascular

disease. Thus, it has been recommended to keep glycosylated hemoglobin below 7%, as well as fasting serum glucose between 70-120 mg/dl. For this purpose low carbohydrate diet, oral hypoglycemic drugs and different sort of insulin can be used. Uncontrolled glycemia has been associated with increased mortality in dialysis patients^{2,9,16,17}.

Diabetes mellitus is the most common cause of end-stage renal disease leading to transplantation, and diabetes mellitus is the most important risk factor for post-transplant cardiovascular disease. Approximately 20% of non-diabetic patients develop hyperglycemia after transplantation, and 5% to 10% require therapy with oral hypoglycemic agents and insulin. Elderly, obese, and patients with a strong family history of diabetes are at higher risk for developing post-transplant diabetes. Corticosteroids and calcineurin inhibitors (tacrolimus more than cyclosporine) contribute to glucose intolerance¹⁵.

Dyslipidemia . Dyslipidemia is a very frequent disorder in CKD (prevalence>60%). In end-stage CKD patients the relationship between total serum cholesterol and low density lipoprotein cholesterol (LDL), and mortality has a "U shape" curve: patients with serum LDL cholesterol levels higher than 100 mg/dl have a major risk of suffering a cardiovascular adverse event. However, patients with very low serum LDL cholesterol levels (probably a malnutrition marker) present higher mortality rates. Regarding hypertriglyceridemia, serum triglyceride levels higher than 200 mg/dl, is present in around 30% of end-stage CKD patients, especially in those on high carbohydrate diet, beta blockers, cardiac failure (due to hepatic hypoperfusion), peritoneal dialysis (due to peritoneal glucose absorption). These high serum cholesterol levels are recognized cardiovascular risk factors, as well as glomerular (mesangial tissue) damaging ones; and hypertriglyceridemia (≥ 500 mg/dl) can induce pancreatitis^{2,3,17,18}. It has been demonstrated that lipid lowering therapy (statins and/or ezetimibe) decreases cardiac death and atherosclerosis mediated cardiovascular events in CKD patients. Besides, it has also been reported that rosuvastatin reduces all cause mortality among both gender moderate CKD patients with LDL-cholesterol < 130 mg/dl, and elevated high-sensitivity C-reactive protein (≥ 2 mg/l). Neither atorvastatin nor rosuvastatin had statistically significant effect on cardiovascular death, non fatal myocardial infarction, and stroke in patients with diabetes mellitus receiving hemodialysis¹⁹⁻²³. Regarding kidney transplant patients, causes of dyslipidemia are: immunosuppressant drugs (corticosteroids, sirolimus, cyclosporine, tacrolimus), high fat diet, genetic predisposition, proteinuria, and decrease renal function¹⁵. General recommendations for handling dyslipidemia in nephropathy patients are a low fat diet, and statins and fibrates prescription which are the main means for achieving serum lipid aids in this population: total cholesterol: ≤ 200 mg/dl, LDL cholesterol: ≤ 100 mg/dl, triglyceride: ≤ 200 mg/dl. However, it has been reported that statin decrease mortality and cardiovascular events in persons with early stages of CKD, they have little or no effect in persons receiving dialysis, and have uncertain effects in kidney transplant recipients^{2,17,18,24,25}.

Anemia. LVH increases significantly in CKD patients as the level of hemoglobin falls below 10 g/dl. In dialysis patients, worsening anemia is associated with progressive left ventricular dilatation (LVD), and with the development of the novo heart failure. Anemia correction by erythropoietin can prevent or reverse LVH but has little effect after it has progressed to LVD. Additionally, anemia has been pointed out as one of the CKD progression factors. Then, intravenous iron, and subcutaneous erythropoietin are used for treating anemia in CKD, in order to achieve the following hematologic aids: serum ferritin > 300 ng/ml, saturated transferrin $> 25\%$, and hemoglobin: 10-11 g/dl^{2,25,26}. However, in dialysis centers which base their treatment on long dialysis sessions (Tassin center) only 75% of their patients are on erythropoietin with an average dose that is 50% of the dose usually used²⁷.

Calcium-phosphate metabolism (CPM). CPM derangements has been associated to cardiovascular disease (LVH, vascular and cardiac valves calcifications), and renal damage progression in CKD patients. Additionally, high serum phosphorus level stimulates hyperparathyroidism which constitutes one of the uremic cardio-toxicity mechanisms.

The expected levels of serum CPM parameters in stage V-CKD are: calcium 8.4 - 9.5 mg/dl, phosphorus 3.5 - 5.5 mg/dl, parathyroid hormone: 100 - 300 pg/dl, and phosphorus-calcium product ≤ 55 mg²/dl². Hyperphosphatemia can be solved by reaching an adequate dialysis dose, low phosphate diet, and phosphorus binders (calcium carbonate, sevelamer, and lanthanum). Regarding hyperparathyroidism, it can be handled by using calcitriol, cinacalcet, or parathyroid surgery^{2,28,29}. However, in dialysis centers which base their treatment on long dialysis sessions (Tassin center) only 35% of their patients are on phosphorus binders, with an average serum phosphorus level of 4 mg/dl³⁰.

Nutrition and Life style . A general recommendation for CKD patients is to follow a low sodium, potassium, fat and phosphate diet which has to be under the supervision of a nutritionist. Regarding fat diet content, it is as follows: 25-35% of the whole calories coming from fat (20% unsaturated, 10% polyunsaturated, and less than 7% saturated). Regarding phosphate diet content, it should be around 800-1000 mg/day. Besides, a sodium bicarbonate supplement can also be added to the diet in order to avoid protein catabolism secondary to renal metabolic acidosis. For this reason, aimed serum bicarbonate levels should be 22 mmol/L. In regards to calcium intake, it should be 1500-2000 mg/day in order to reduce the risk of vascular calcification. Even though there are no studies which demonstrate that cessation of smoking improves the outcomes of CKD, it seems reasonable to extrapolate data from the general population that indicates reduction of cardiovascular risk over time after stopping smoking. Alcohol consumption is also not recommended while regular physical exercise is (at least 40 minutes, three times per week)^{2,3,31}.

Studies report that smoking is as prevalent in renal transplant recipients as it is in general population, and it is linked to cardiovascular disease in the late post-transplant period¹³.

Other factors. Many factors increase the oxidative stress such as inflammation, malnutrition (reduced antioxidant vitamins), uremic toxins, etc. If vitamin C and E can reduce myocardial infarction rates is controversial, while there is some more data supporting N-acetylcysteine in this sense. Regarding the chronic inflammatory process (high reactive protein C levels), it has also been proposed as a cardiovascular risk factor, thus removal of the inflammatory focus (infected clotted vascular access, hidden abscesses, etc.), and or anti-inflammatory drugs (aspirin, statin) prescription has been recommended if a causative focus is detected. Hyperhomocysteinemia (Hcy), it is much more frequent in dialysis patients (prevalence: 80%) than in the general population, where Hcy is an independent

risk factor for cardiovascular events, and it is frequently associated with folic acid and vitamin B deficit. Thus, these vitamins are suggested for treating it^{2,3,32,33}. With regards some renal parameters, it has been documented that a reduced glomerular filtration rate, and an increased albuminuria are both risk factors for all-cause mortality and cardiovascular disease mortality particularly in type II diabetes mellitus-affected individuals, independently from subclinical cardiovascular disease³⁴.

In kidney transplant patients, allograft dysfunction is an independent risk factor for cardiovascular disease, and it has been proposed that inflammatory response associated to rejection may contribute to the pathogenesis of cardiovascular disease. Additionally, a number of epidemiologic studies implicate various infections, including cytomegalovirus infection in the pathogenesis of cardiovascular disease in this group¹⁵.

Cardiovascular diseases.

Left ventricular hypertrophy (LVH). LVH is present in a significant proportion of CKD patients: 20-40% in pre-dialysis, and 50-75% in dialysis ones; and LVH in the latter group is an independent mortality risk factor. Myocardial hypertrophy is an adaptive process which occurs in response to a long-term augment in myocardial work due to left ventricular pressure or volume overload. Initially, these myocardial changes are beneficial but then become maladaptive, resulting in myocyte death due to diminished myocardial capillary density with reduced subendocardial perfusion, myocardial rearrangement, and development of myocardial fibrosis. The latter can be exacerbated by many factors such as male gender, ageing, ischemia, angiotensin II, aldosterone, catecholamines, and parathyroid hormone. As a consequence myocardial changes, electrophysiologic abnormalities and impaired diastolic filling appear in this population. There are many factors which contribute to the development of LVH through inducing pressure overload: hypertension, arterial stiffness (arteriosclerosis), aortic stenosis; and through inducing volume overload: increased extracellular volume, arteriovenous fistula, and anemia^{2,3,35}.

Ischemic cardiomyopathy. Coronary artery disease is very prevalent in CKD patients (17-73%) since uremic milieu (platelet function derangement, prothrombotic factors, increased oxidative stress, inflammation), and their associated co-morbidities (hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, abnormal calcium-phosphorus metabolism) favors coronary artery wall damage. Coronary atherosclerotic plaque in CKD patients usually has severe calcium deposition which contributes to its high rate of complication. The degree of this calcification is directly associated to a long dialysis duration, hyperparathyroidism, hyperhomocysteinemia, old age, high calcium-phosphorus product, and high reactive C protein serum levels. There are a group of CKD patients who suffer from ischemic symptoms (25-50%) without critical coronary artery stenosis, which have microvascular disease and underlying cardiomyopathy. In LVH myocardial oxygen demand may not receive an adequate coronary flow, and consequently it induces a reduced cardiac transmural perfusion leading to subendocardial ischemia^{2,3,25,36,37}.

Arrhythmias. There is an increased risk of developing arrhythmias in CKD, which are secondary to the presence of LVH and coronary heart disease in this population. Besides, characteristic abnormal serum electrolytes levels in CKD patients (hyperkalemia, hypocalcemia, and/or hypermagnesemia), rapid electrolyte fluctuation during dialytic treatment can affect their cardiac conduction. Atrial fibrillation is the most frequent arrhythmia in the general population, as well as in the dialysis one, especially in those patients who have left atrial dilatation. Ventricular arrhythmias have been documented in up to 30% of dialysis patients, and they are usually more prevalent and severe in old age, dialysis hypotension, cardiomyopathy, and/or digoxin therapy. Sudden cardiac death represents 60% of the cardiac death in dialysis patients. Antiarrhythmic therapy is much more difficult in patients with CKD since choice of therapy is narrowed due to the altered pharmacokinetics of many drugs resulting from renal failure, neurotoxicity of certain drugs and their complex interactions. Cardiac pacing is a common method of treatment for symptomatic bradyarrhythmias^{2,3,37,38}.

Valvular and pericardial disease. Most common valvulopathy in nephropathy is the aortic disease (prevalence in dialysis: 55%), which is usually the consequence of dystrophic calcification of the valvular annulus and leaflets. A valve can evolve in 6 weeks from sclerosis to hemodynamically significant stenosis, with a worsening of LVH, and subsequent symptoms: angina, cardiac failure, and syncope. Among the main aortic stenosis risk factors are: old age, years of dialyses, hyperphosphatemia, and high serum calcium-phosphorus product levels. Mitral valve calcification is also frequent in CKD but less than aortic one. The former has been associated with cardiac conduction defects, and valvular insufficiency. Even though, altered calcium-phosphorus metabolism is its main risk factor, additional ones are: left atrial dilatation, systolic hypertension, and years of CKD. Besides, acute and subacute endocarditis is another relatively frequent cardiologic complication observed in hemodialysis patients³⁹⁻⁴¹.

The most frequent pericardial disorder in CKD patients is the acute pericarditis associated to dialysis. Its main causes are inadequate dialysis dose, or staphylococcus sepsis. Chronic constrictive pericardial disease can also be observed in this population. Acute (cardiac tamponade) and chronic (cardiac constriction) pericardial disease can lead to significant hypotension, and even to simulate a congestive cardiac failure. Pericardial disorders have an incidence of 20% in nephropathy patients^{2,3}.

Cardiac insufficiency. LVH is very prevalent in CKD patients, and it induces left ventricular diastolic dysfunction, and consequently an increase in left ventricular stiffness in this population. All these changes predispose CKD patients to symptomatic pulmonary edema during fluid overload, but simultaneously, they lead them to a large fall in left ventricular pressure during volume contraction states, and consequently to symptomatic hypotension. Around 15% of dialysis patients have systolic myocardial contractility reduction secondary to an overload cardiomyopathy. In this population, systolic dysfunction can be associated not only to ischemic heart disease, but also to a reversible manifestation of severe uremia which can improve with dialysis. It should also be taken into account that an arterio-venous fistula hypertrophy, mainly a brachial one, can induce a high output cardiac insufficiency in dialysis patients. Additionally, it has been reported that kidney transplant can normalize cardiac systolic dysfunction in dialysis patients^{3,35}.

Conclusion: Cardiovascular diseases and their associated risk factors are the same in chronic kidney disease patients as in the general

population, although they are more prevalent and difficult to be handled in the former at any period of their nephropathy: predialysis, dialysis and kidney transplant.

REFERENCES

- 1.- Weiner D, Nicholls A, Sarnak M. Cardiovascular disease. In Daugirdas J., Blake P., Ing T. (Eds.) *Dialysis Handbook*. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2008; 614-635.
- 2.- Sadler A, Musso CG. The patient with pre-terminal chronic kidney disease. *Evidencia*. 2012; 15(3): 104-111.
- 3.- Clarkson M, Magee C, Brenner B. *The kidney*. Philadelphia. Saunders. 2008.
- 4.- Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139:244.
- 5.- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289:2560.
- 6.- Mulrow CD, Townsend RR. Guiding lights for antihypertensive treatment in patients with nondiabetic chronic renal disease: proteinuria and blood pressure levels?. *Ann Intern Med* 2003; 139:296.
- 7.- O'Seaghdha C, Perkovic V, Lam T, McGinn S, Barzi F, Gu D, Cass A, Suh I, Muntner P, Giles G, Ueshime H, Woodward M, Huxley R. Blood pressure isn a major risk factor for renal death. An analysis of 560.352 participants from the Asia-Pacific region. *Hypertension*. 2009;54(3):509-515.
- 8.- Bell E, Gao L, Judd S, Glasser S, McClellan W, Gutierrez O, Safford M, Lackland D, Warnock D, Muntner P. Blood pressure indexes and end-stage renal disease risk in adults with chronic kidney disease. *American Journal of Hypertension*. 2012; 25(7): 789-796.
- 9.- Peralta C, Norris K, Li S, Chang T, Tamura M, Jolly S, Bakris G, McCullough P, Shlipak M. Blood pressure components and end-stage renal disease in persons with chronic kidney disease. *Archives of Internal Medicine*. 2012;7: 41-47.
- 10.- Agarwal R. Blood pressure components and the risk for end-stage renal disease and death in chronic kidney disease. *Clinical Journal of American Society of Nephrology*. 2009; 4: 830-837.
- 11.- Klag M, Whelton P, Randall B, Neaton J, Brancati F, Ford C, Shulman N, Stamler J. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *The New England Journal of Medicine*. 1996; 334: 13-18.
- 12.- Chien C, Yen C, Wang J, Chen H, Chou M, Chu C, Chio C, Hwang J, Wang H, Lu Y, Kan W. Reverse epidemiology of hypertension-Mortality associations in hemodialysis patients: a long-term population-based study. *American Journal of Hypertension*. 2012; 25(8): 900-906.
- 13.- Katzarski K, Charra B, Luik A, Nisell J, Divino Filho J, Leyboldt J, Leunissen KM, Laurent G, Bergström J. Fluid state and blood pressure control in patients treated with long and short haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14(2):369-375.
- 14.- Laurent G. How to keep the dialysis patients normotensive? What is the secret of Tassin? *Nephrol Dial Transplant*. 1997; 12(6): 1104.
- 15.- Sahadevan M, Kasiske B. Long-term post-transplant management and complications. In Danovitch G (Ed.) *Handbook of kidney transplantation*. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2005: 234-278.
- 16.- Mathisen U, Melsom T, Ingebretsen O, Jenssen T, Njolstad, Solbu M, Toft I, Eriksen B. Ambulatory blood pressure is associated with measured glomerular filtration rate in the general middle-aged population. *Journal of Hypertension*. 2012; 30(1): 1-8.
- 17.- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108:2154.
- 18.- National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(Suppl 1):S1.
- 19.- Wanner C, Krane V, März W, Olsschewski M, Mann J, Ruf G, Ritz E. Atorvastatin in patients with type2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *The New England Journal of Medicine*. 2005;353(3):238-248.
- 20.- Fellström B, Jardine A, Schmieder R, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis.

The New England Journal of Medicine. 2009; 360(14): 1395-1407.

21.- Upadhyay A, Earley A, Lamont J, Haynes S, Wanner C, Balk E. Lipid-lowering therapy in persons with chronic kidney disease. *Annals of Internal Medicine*. 2012; 157:251-262.

22.- Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairittichai U, Ophascharoensuk V, Fellström B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Grönhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R; SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011 Jun 25;377(9784):2181-2192.

23.- Ridker P, Mac Fadyen J, Cressman M, Glynn R. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 55(12): 1266-1273.

24.- Palmer S, Craig J, Navaneethan S, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli G. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease. *Annals of Internal Medicine*. 2012; 157:263-275.

25.- Eckardt KU. Cardiovascular risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta (CREATE) Trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16 Suppl 2:16-18.

26.- Toth P, Simko R, Palli S, Koselleck D, Quimbo R, Cziraky M. The impact of serum lipids on risk for microangiopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology* 2012, 11:109.

27.- Effect of hemoglobin target on progression of kidney disease: a secondary analysis of the CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency) trial. Inrig JK, Barnhart HX, Reddan D, Patel UD, Sapp S, Califf RM, Singh AK, Szczech LA. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(3):390-401.

28.- Sherman R, Daniel A, Cody R. The effect of interdialytic weight gain on predialysis blood pressure. *Artif Organs*. 1993; 17(9):770-774.

29.- Hsu CH. Calcium and phosphate metabolism management in chronic renal disease. Michigan. Springer. 2006.

30.- K/DOQI Clinical Practice Guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am j Kidney Dis* 2003; 42:(Suppl 3):S1.

31.- Block G, Hulbert-Shearon T, Levin N, Port F. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *American journal of Kidney Disease*. 1998; 31(4):607-617.

32.- Praga Terente M. Chronic kidney disease conservative treatment: diet and general handling. In Hernando Avendaño L (Ed). *Clinical Nephrology*. Madrid. Panamericana. 2009: 863-869.

33.- Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med*. 2000 Jul 20;343(3):180-184.

34.- Glomerular filtration rate and albuminuria predict mortality independently from coronary artery calcified plaque in the Diabetes Heart Study. Cox A, Hsu F, Carr J, Freedman B, Bowden D. *Cardiovascular Diabetology*. 2013, 12:68.

35.- Birck R, Krzossok S, Markowetz F, Schnulle P. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: Meta-analysis. *Lancet* 2003; 362:598.

36.- Belziti C, Vulcano N. Cardiac insufficiency. Buenos Aires. Intermedica. 2010

37.- Drawz PE, Baraniuk S, Davis BR, Brown CD, Colon PJ Sr, Cujyet AB, Dart RA, Graumlich JF, Henriquez MA, Moloo J, Sakalayan MG, Simmons DL, Stanford C, Sweeney ME, Wong ND, Rahman M. Cardiovascular risk assessment: Addition of CKD and race to the Framingham equation. *Am Heart J*. 2012;164(6):925-931.

38.- Kweon S, Shin M, Lee Y, Choi J, Nam H, Park K, Kim D, Jeong S. Higher normal ranges of urine albumin-to-creatinine ratio are independently associated with carotid intima-media thickness. *Cardiovascular Diabetology* 2012, 11:112.

39.- Wetmore JB, Mahnken JD, Rigler SK, Ellerbeck EF, Mukhopadhyay P, Spertus JA, Hou Q, Shireman TI. The prevalence of and factors associated with chronic atrial fibrillation in Medicare/Medicaid-eligible dialysis patients. *Kidney Int*. 2012;81(5):469-476.

40.- Franczyk-Skóra B, Gluba A, Banach M, Koz Owski D, Ma Yszko J, Rysz J. Prevention of sudden cardiac death in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2012;13(1):162.

41.- Kainuma S, Taniguchi K, Daimon T, Sakaguchi T, Funatsu T, Miyagawa S, Kondoh H, Takeda K, Shudo Y, Masai T, Ohishi M, Sawa Y. Mitral valve repair for medically refractory functional mitral regurgitation in patients with end-stage renal disease and advanced heart failure. Circulation. 2012 Sep 11;126(11 Suppl 1):S205-13.

CORRESPONDENCE:

Carlos G. Musso, PhD
Servicio de Nefrología y Medio Interno
Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA).
Gascón 450. Buenos Aires.
Argentina
Mail: [carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)



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

SUBCUTANEOUS EMPHYSEMA A COMPLICATION OF CRYOTHERAPY

L. Sempau, C. Hidalgo, MC Gutierrez

Department of Dermatology. Hospital Universitario de Burgos. Spain

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2014;3:61-63.

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

To the Editor:

We present an 86 year-old patient, with a history of chronic bronchitis, hypercholesterolemia, hypertension, and thrombocytopenia treated with bronchodilators, inhaled corticosteroids, antihypertensive and antiplatelet drugs, who consulted for erythematous lesions, with some type of cutaneous horns on the face, back of hands and forearms, consistent with actinic keratoses.

It was decided to perform curettage before cryotherapy on the hyperkeratotic lesions.

On applying cryotherapy to a lesion on the right temple, there was sudden swelling and whitening of the temple, as well as the ipsilateral eyelid. Fig.1.

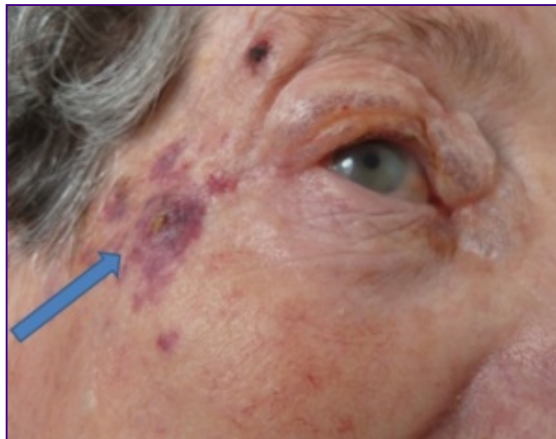


Figure 1: Arrow at the site of application of cryotherapy and swelling of the eyelid.

The white color disappeared after a few seconds, leaving the eyelid swollen, with crepitus on palpation.

The patient only complained of pain at the point of application of cryotherapy and of some difficulty in opening eyelids, which resolved within minutes, on redistributing the air by the eyelid and inner canthus. Fig.2.



Figure 2: Eyelid swollen with crepitus on palpation.

The subcutaneous emphysema was resorbed spontaneously without sequelae after a week. Fig.3.

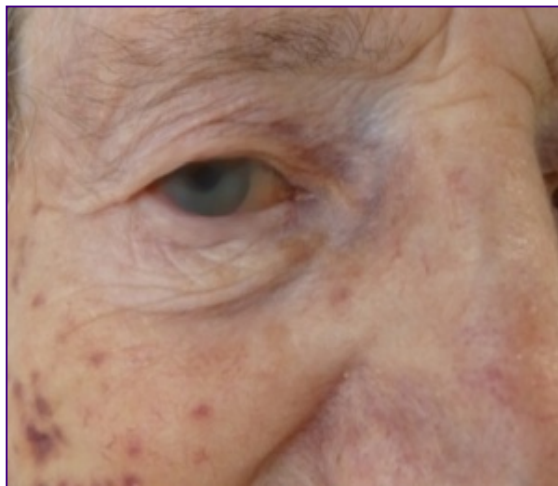


Figure 3: Appearance of the patient's face several days later

Several adverse effects of cryotherapy spray have been reported, some immediate such as pain, swelling and blistering, and others permanent, with hypo- and hyperpigmentation, necrosis and changes in deeper structures such as the nail matrix, peripheral nerves, or hair follicles¹⁻².

There are very few cases in the literature of subcutaneous emphysema secondary to spray cryotherapy applied externally to treat skin lesions³⁻⁵. There are another two cases of subcutaneous emphysema described in literature: one in the treatment of femoral chondroid tumor, which had noted a leak in the cryoprobe⁶ and the other in an endoscopic cryoablation for Barrett's esophagus⁷.

In our case, the prior curettage of cutaneous horn in photodamaged skin, conditioned the rapid dissection of tissues by the gas pressure to reach the eyelid.

CONCLUSIONS

The application of cryotherapy spray on epidermal continuity solutions can cause tissue dissection in patients with atrophic dermis and solar elastosis usually common in patients with actinic keratosis.

It should be also noted that the continued use of inhaled corticosteroids causes skin atrophy that is often underestimated by physicians.

REFERENCES

- 1.- Thai KE, Fergin P, Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman et al. A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol* 2004;4:687-92
- 2.- Zouboulis CC: Cryosurgery in Dermatology. *Eur J Dermatology* 1998;8:466-7
- 3.- Jensen P, Johansen UB , Thyssen JP: Cryotherapy caused widespread subcutaneous emphysema mimicking angioedema. *Derm Venereol* 2014; 94: 241,
- 4.- Vano-Galvan S, Bagazgoitia L, Perez B, Jaen P. Subcutaneous emphysema caused by cryotherapy application over a corticosteroid-induced atrophic skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22(4):508-9.
- 5.- Lambert TJ, Wells MJ, Wisniewski KW. Subcutaneous emphysema resulting from liquid nitrogen spray. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(5 Suppl):S95-6.
- 6.- Kadic, L, Driessen JJ. Sybcutaneous emphysema after cryosrugery of a lesion of the femur during femoral nerve block. *J Clin Anesth* 2011;23:255-7
- 7.- Chaudhry T, Hafez O, Barthel JS. Transient facial subcutaneous emphysema: an unusual complication of liquid nitrogen spray cryoablation of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2012;75:1283-5

CORRESPONDENCE:

Dra. Leticia Sempau.
Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario de Burgos.
Avda. Islas Baleares 3,
09006 Burgos
Spain
Mail: [leticiasempau @ gmail.com](mailto:leticiasempau@gmail.com)