Revista Electrónica de Biomedicina
Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2015;2: 1-72. (pdf)

Mayo - Agosto 2015 / May - August 2015

EDITORIAL /EDITORIAL

3-7.- UN NUEVO HORIZONTE EN EL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR DE LA APLASIA MEDULAR ADQUIRIDA (pdf)

8- A NEW HORIZON IN THE IMMUNOSUPPRESSIVE TREATMENT OF ACQUIRED APLASTIC ANEMIA (pdf)
Beatriz Cuevas Ruiz.
Hospital Universitario de Burgos. España

ORIGINALS / ORIGINALES

13-18.- COMPARISON BETWEEN TWO URINE DILUTION TESTS: THEIR ADVANTAGES AND DISADVANTAGES (pdf)
Carlos G. Musso, Matilde Navarro, Hector Rivera, Guillermo Rosa Diez, Juan F. Macías Núñez.
Nephrology Division. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina. Nephrology Division. Hospital Universitario de Salamanca. Spain.

19-28.- EVALUATION OF CYSTICLEAN® CAPSULES, A CRANBERRY EXTRACT WITH HIGH ANTI-ADHESION ACTIVITY, AS MONOTHERAPY IN UNCOMPLICATED CYSTITIS: AN OBSERVATIONAL PILOT STUDY (pdf)
Ester Risco Rodríguez, Humberto Suárez, Isidre Bonet, Jesús-José Cuadrado Blanco.
Phytonexus, S.L. Valencia. Instituto Médico Tecnológico, Teknon Clinic, Urology Department. Barcelona. GerHogar. Urinary Incontinence Unit. Salamanca. Spain

29-41.- DIAGNÓSTICO Y PREVALENCIA DE SARCOPENIA: UN ESTUDIO INTERDISCIPLINARIO Y MULTICÉNTRICO CON ADULTOS MAYORES DE CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES (CABA) Y ÁREA METROPOLITANA, ARGENTINA. (pdf)
Julio Nemerovsky, Cynthia Mariñansky, Graciela Zarebski, Marcela Leal, Carla Carrazana, Aracelli Marconi, José Greco, Marisa Valerio. Escuela de Ciencias del Envejecimiento, Centro de Nutrición Maimónides (CNM), Laboratorio de Fisiología del ejercicio.
Universidad Maimónides. Buenos Aires. Argentina

CASE REPORTS / CASOS CLÍNICOS

42-47.- PACIENTE INFECTADO POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA, CON WESTERN BLOT NEGATIVO. CASO CLÍNICO. (pdf)
Sandra Delgado Cuesta, Elsa Briones Cuesta, Sara Casáis Muñoz, Isabel Peña Pérez, José Luis Barba Cermeño, Mª Victoria Poncela García.
Servicio Análisis Clínicos, Hospital Universitario de Burgos. Burgos, España

INTERNET REVIEWS / REVISIONES EN INTERNET

48-55.- REHABILITACIÓN DEL ACCIDENTE CEREBRO-VASCULAR EN ADULTOS MAYORES (pdf)
Ricardo J Facchín, José R Jauregui
Sección de Kinesiología y Unidad de Biología del Envejecimiento. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

56-62.- NEFROPATÍA AGUDA POR FOSFATO (pdf)
Rubén Iván Elizalde
Servicio de Nefrología y Medio Interno. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

LETTERS TO THE EDITOR / CARTAS AL EDITOR

62-69.- THE VESSELS OF STEM VILLUS IN PLACENTA ASSOCIATED WITH OBESITY AND HYPERTENSION. (pdf)
Olivar C. Castejón Sandoval
Center for Research and Analysis Assistancel Teaching of the Nucleus Aragua (CIADANA). Laboratory of Electron Microscopy. Faculty of Health Sciences. University of Carabobo. Aragua State. Maracay. Venezuela

70-72.- ¿QUÉ ES LA PREVENCIÓN CUATERNARIA (P4) Y COMO LLEGAMOS A ELLA? (pdf)
Ricardo La Valle
Federación Argentina de Medicina Familiar y General. Grupo P4 Wonca Iberoamericana Cimf. Buenos Aires. Argentina.

Revista Electrónica de Biomedicina
Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2015;2:3-7.

Editorial:

UN NUEVO HORIZONTE EN EL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR DE LA APLASIA MEDULAR ADQUIRIDA

Beatriz Cuevas Ruiz

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital UNiversitario de Burgos. España

bcuevas @ hubu.es

English Version

La aplasia medular (AM) es una enfermedad adquirida de la médula ósea que se caracteriza por la ausencia de progenitores hematopoyéticos debido a un ataque inmune[1].

Con una incidencia de 1-4 casos por millón y año, afecta por igual a ambos sexos y se presenta con 2 picos de aparición claramente definidos: en jóvenes y en mayores de 60 años.

El tratamiento inmunosupresor estándar de la AM ha sido la combinación de globulina antitimocítica de caballo o conejo asociada a ciclosporina consiguiendo respuestas hasta en el 60 % de los casos. Se había postulado que los pacientes que fueron tratados con globulina antitimocítica de caballo (hATG) presentaron mejor respuesta hematológica y supervivencia global que los que recibieron globulina antitimocítica de conejo (rATG)[2].

Sin embargo, el Grupo Español para el estudio de la Aplasia Medular demostró que no hay diferencias significativas entre ambas globulinas. La respuesta a los tres meses, fue del 63% en el grupo que recibió rATG frente al 66% en el grupo de hATG observándose que a los 12 meses se produce un cambio en la respuesta con un 84% de los pacientes que reciben rATG frente al 76 % de los que reciben hATG, por lo que se puede concluir que son equivalentes[3].

Hasta ahora, para los pacientes con enfermedad refractaria o recidivante y sin donante compatible y en aquellos que no son candidatos a trasplante, no existía un tratamiento eficaz por lo que se planteaba un tratamiento paliativo con hemoterapia y antibioterapia para el tratamiento de las complicaciones infecciosas.

La tombopoyetina es el principal regulador de la producción de plaquetas y actúa uniéndose al receptor c-MPL de los megacariocitos lo cual provoca su maduración y la posterior generación de plaquetas.

Eltrombopag es un fármaco oral trombopoyetina-mimético que se une a este receptor y promueve la megacariopoyesis y la formación de plaquetas[4].

Es un fármaco que ha demostrado su eficacia en pacientes con AM dado que las células stem cells y los progenitores hematopoyéticos también expresan el recetor c-MPL en su superficie, por lo que se supone que eltrombopag actuaría estimulando la hematopoyesis de forma global[5].

Olnes y cols[6] trataron 25 pacientes con este fármaco con dosis de 50 mg hasta un máximo de 150 mg, durante 12 semanas y consiguieron respuesta hematológica de al menos una línea hematopoyética en el 44% de los pacientes; este estudio cuenta con la peculiaridad de que se realizaron biopsias óseas seriadas objetivándose normalización de las 3 líneas hematopoyéticas (cuando se objetivó respuesta) sin aumento de la fibrosis medular.

Una preocupación en estos pacientes es la posible evolución clonal tras la toma del fármaco; en este estudio se observó una monosomía 7 en 2 pacientes sin respuesta y no se produjo evolución clonal en los pacientes que habían presentado respuesta.

Hay que reseñar que en la observación de las series históricas, el 10-15 % de los pacientes con AM presentan evolución clonal[6].

Con respeto a la evolución clonal, los autores hipotetizan que eltrombopag podría estimular la expansión de clones latentes que quizá inicialmente estuvieran por debajo del límite de detección de las

metafases; sin embargo, se estudiaron las muestras de los pacientes con hibridación genómica comparada (CGH-SNP arrays) y no se encontró evidencia de clones pre-existentes.

Otra hipótesis apunta a que la estimulación crónica farmacológica podría haber conducido a la proliferación de progenitores hematopoyéticos y la presencia de telómeros acortados u otras perturbaciones debido al déficit de stem cells o por el ataque inmune crónico, provocaría la subsecuente desestabilización del genoma, acelerando la emergencia de genes anormales[7].

Posteriormente se ha publicado un estudio de extensión ampliando el número de pacientes y en el cual se propone la discontinuación de eltrombopag si se obtiene respuesta: los pacientes deben alcanzar estas cifras: > 50 x 10 9 plaquetas, > 10 gr/dl de hemoglobina, > 1 x 10 9 neutrófilos); en este grupo de 43 pacientes respondieron 17 (40%).

Finalmente 5 pacientes cumplían criterios para discontinuar y éstos permanecieron estables durante el seguimiento de 13 meses; posteriormente 3 recaen y se inicia de nuevo eltrombopag a dosis de 150 mg, y de ellos uno solo consigue repuesta en serie roja. La evolución clonal se produjo en el subgrupo de pacientes refractarios[7].

Dado que el tratamiento inmunosupresor estándar requiere el uso de ciclosporina, se planteó un estudio en voluntarios sanos para investigar el efecto farmacocinético de la toma conjunta de ciclosporina y eltrombopag, quedando demostrado que no es preciso el ajuste de dosis de ciclosporina cuando se administran conjuntamente ambos fármacos[8].

Ante la expectación generada del uso de eltrombopag en AM, Townsley y cols, propusieron un estudio en el que se asocia eltrombopag al tratamiento inmunosupresor estándar.

Evalúan 88 pacientes tratados con globulina antitimocítica de caballo junto con ciclosporina y eltrombopag; éste administrado a dosis de 150 mg en 3 cohortes diferentes: en la primera y segunda se introdujo desde el día 14 (una vez administrado el tratamiento inmunosupresor) hasta los 6 meses y hasta los 3 meses; en la tercera cohorte, eltrombopag se administró desde el inicio del tratamiento inmunosupresor, es decir de forma concomitante.

El análisis de la respuesta a los 6 meses arroja unos resultados sorprendentes en la cohorte número 3 con un 92% de respuestas totales. Con un seguimiento de 15 meses, en 7 pacientes se observaron alteraciones citogenéticas, detectándose que la evolución clonal a síndrome mielodisplásico tiene una frecuencia similar a la del grupo histórico que recibe inmunosupresión estándar[9].

Ante estos datos debe plantearse un cambio en el tratamiento estándar de la aplasia medular adquirida y en el futuro, al tratamiento inmunosupresor con globulina antitimocítica y ciclosporina debería añadirse un nuevo fármaco puesto que eltrombopag ha demostrado que es eficaz y seguro ya que no aumenta el número de eventos clonales tras su uso.

REFERENCIAS

1- Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Blood 2006; 108: 2509-2519.

2.- Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, Scheinberg P, Biancotto A, Wu CO, Young NS. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. N Engl J Med. 2011; 365: 430-438.

3.- Vallejo C, Montesinos P, Polo M, Cuevas B, Morado M, Rosell A, Xicoy B, Díez JL, Salamero O, Cedillo Á, Martínez P, Rayón C; Bone Marrow Failure Spanish Study Group (Pethema-GETH). Rabbit antithymocyte globulin versus horse antithymocyte globulin for treatment of acquired aplastic anemia: a retrospective analysis. Ann Hematol. 2015; 94: 947-954.

4.- Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2007; 357: 2237- 2247.

5.- Zeigler FC, de Sauvage F, Widmer HR, Keller GA, Donahue C, Schreiber RD, Malloy B, Hass P, Eaton D, Matthews W. In vitro megakaryocytopoietic and thrombopoietic activity of c-mpl ligand (TPO) on purified murine hematopoietic stem cells. Blood. 1994; 84: 4045-4052.

6.- Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, Desmond R, Tang Y, Dumitriu B, Parikh AR, Soto S, Biancotto A, Feng X, Lozier J, Wu CO, Young NS, Dunbar CE. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. N Engl J Med. 2012 ; 367: 11-19.

7.- Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B, Olnes MJ, Scheinberg P, Bevans M, Parikh AR, Broder K, Calvo KR, Wu CO, Young NS, Dunbar CE. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. Blood. 2014

; 123: 1818-1825.

8.- Zhang, J, Erickson-Miller C, Chan G, Ahou Y. Investigating effects of Ciclosporine on Eltrombopag pharmacokinetics in healthy volunteers: a phase 1 crossover, drug-drug interaction study. 57 th Annual Meeting American Society of Hematology 2015, Abstract 79828.

9.- Townsley D, Dumitriu B, Sheinberg P et al. Eltrombopag added to standard immunosuppression for Aplastic anemia accelerates count recovery and increases response rates. 57 th Annual Meeting American Society of Hematology 2015. Late-Breaking Abstracts

CORRESPONDENCIA:
Dra. Beatriz Cuevas Ruiz
Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Hospital UNiversitario de Burgos.
Avda. Islas Baleares 3,
09006 Burgos. España
Mail:bcuevas @ hubu.es

Revista Electrónica de Biomedicina
Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2015;2:8-12.

Editorial:

A NEW HORIZON IN THE IMMUNOSUPPRESSIVE TREATMENT OF ACQUIRED APLASTIC ANEMIA

Beatriz Cuevas Ruiz

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Burgos. España

bcuevas @ hubu.es

Version en español

Aplastic anemia (AA) is an acquired bone marrow disease characterized by the absence of hematopoietic progenitor due to an immune attack [1].

It has an incidence of 1-4 cases per million per year, affects both sexes equally, and has 2 clearly defined peaks when it appears: in the young and in people over 60 years old.

The standard immunosuppressive treatment of AA has been the combination of horse or rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine, with a response being achieved in 60% of cases.

It has been postulated that the patients that were treated with horse antithymocyte globulin (hATG) had a better hematological response

and overall survival than those who received rabbit antithymocyte globulin (rATG)[2].

However, the Spanish Group for the Study of Aplastic Anemia showed that there were no significant differences between the two globulins. The response at three months was 63% in the group that received rATG compared to 66 % in the hATG group. It was also observed that at 12 months there was a change in the response in 84% of the patients that received rATG compared to 76 % of those that received hATG, and was, therefore, concluded that they are equivalent[3].

Up until now, there was no effective treatment for patients with refractory or recurrent disease and without a compatible donor and in those that are not candidates to transplant, and a palliative treatment was established with hemotherapy and antibiotics for the treatment of infection complications.

Thrombopoietin is the principle regulator of platelet production and acts by binding to the megakaryocyte receptor, c-MPL, which triggers their maturity and subsequent production of platelets.

Eltrombopag is an oral thrombopoietin-mimetic drug that binds to this receptor and promotes megakaryopoiesis and platelet formation[4].

It is a drug that has demonstrated its efficacy in patients with AA, given that the stem and hematopoietic progenitor cells also express c-MPL receptor on their surface. Thus, it is assumed that eltrombopag could act by stimulating overall hematopoiesis[5].

Olnes et al[6] treated 25 patients with this drug with doses from 50 mg up to a maximum of 150 mg for 12 weeks and achieved a hematological response of at least one hematopoietic line in 44 % of the patients. This study had the particular characteristic in that it performed serial bone biopsies, noting that the 3 hematopoietic lines were returning to normal (when a response was seen), with no increase in bone marrow fibrosis.

One concern in these patients is the possible clonal evolution after taking the drug. In this study, a monosomy 7 was observed in 2 patients without a response, but did not produce a clonal evolution in patients that had shown a response.

It should be pointed out that, in the observation of historic series, 10-15% patients with AA present with clonal evolution[6].

As regards clonal evolution, the authors hypothesized that eltrombopag could stimulate the expansion of latent clones that,

perhaps, were initially below the limit of detection of the metaphases. However, a study using comparative genomic hybridization (CGH-SNP arrays) was performed on the patient specimens, and no evidence was found of pre-existing clones.

Another hypothesis suggests that the chronic pharmacological stimulation could have led to the hematopoietic progenitor proliferation and the presence of shortened telomeres or other disturbance due to the deficit of stem cells or by a chronic immune attack, giving rise to the subsequent destabilization of the genome, accelerating the emergence of abnormal genes[7].

An extension study has subsequently been published, in which it increases the number of patients and proposes to stop eltrombopag if a response is obtained: the patients must achieve these figures: > 50 x 10 9 platelets, > 10 gr/dl of hemoglobin, > 1 x 10 9 neutrophils); 17 (40%) out of the 43 patients in this group responded.

Finally, 5 patients met the criteria to stop the drug and remained stable during 13 months follow-up. There were subsequently 3 relapses and eltrombopag was re-started at a dose of 150 mg, and only one of them achieve a response in red cells. Clonal evolution occurred in the sub-group of refractory patients [7].

Given that standard immunosuppressive treatment requires the use of cyclosporine, a study was conducted on healthy volunteers to investigate the pharmacokinetic effect of taking the combination of cyclosporine and eltrombopag, with it being demonstrated that it is not required to adjust the cyclosporine dose when both drugs are administered together [8].

Due to the expectation generated by the use of eltrombopag in AA, Townsley et al, proposed a study in which eltrombopag is combined with standard immunosuppressive treatment.

They evaluated 88 patients treated with horse antithymocyte globulin together with cyclosporine and eltrombopag. This was administered at a dose 150 mg in 3 different cohorts: in the first and second it was introduced from day 14 (after the immunosuppressive treatment was administered) up to 6 months and up to 3 months. In the third cohort, eltrombopag was administered from the start of the immunosuppressive treatment, that is, given concomitantly.

The analysis of the response at 6 months produced surprising results in the third cohort, with 92% of complete responses. With a follow-up of 15 months, cytogenetic changes were observed in 7 patients, detecting that the clonal evolution to myelodysplastic syndrome has a similar frequency to that of the historic group that received standard immunosuppression [9].

In view of these results, there should be a change in the standard treatment of acquired aplastic anemia in the future, to immunosuppressive treatment and a new drug should be added to cyclosporine since eltrombopag has demonstrated that it is effective and safe, since the number of clonal events does not increase after its use.

REFERENCES

1- Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Blood 2006; 108: 2509-2519.

2.- Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, Scheinberg P, Biancotto A, Wu CO, Young NS. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. N Engl J Med. 2011; 365: 430-438.

3.- Vallejo C, Montesinos P, Polo M, Cuevas B, Morado M, Rosell A, Xicoy B, Díez JL, Salamero O, Cedillo Á, Martínez P, Rayón C; Bone Marrow Failure Spanish Study Group (Pethema-GETH). Rabbit antithymocyte globulin versus horse antithymocyte globulin for treatment of acquired aplastic anemia: a retrospective analysis. Ann Hematol. 2015; 94: 947-954.

4.- Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2007; 357: 2237- 2247.

5.- Zeigler FC, de Sauvage F, Widmer HR, Keller GA, Donahue C, Schreiber RD, Malloy B, Hass P, Eaton D, Matthews W. In vitro megakaryocytopoietic and thrombopoietic activity of c-mpl ligand (TPO) on purified murine hematopoietic stem cells. Blood. 1994; 84: 4045-4052.

6.- Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, Desmond R, Tang Y, Dumitriu B, Parikh AR, Soto S, Biancotto A, Feng X, Lozier J, Wu CO, Young NS, Dunbar CE. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. N Engl J Med. 2012 ; 367: 11-19.

7.- Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B, Olnes MJ, Scheinberg P, Bevans M, Parikh AR, Broder K, Calvo KR, Wu CO, Young NS, Dunbar CE. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia

that can be sustained on discontinuation of drug. Blood. 2014 ; 123: 1818-1825.

8.- Zhang, J, Erickson-Miller C, Chan G, Ahou Y. Investigating effects of Ciclosporine on Eltrombopag pharmacokinetics in healthy volunteers: a phase 1 crossover, drug-drug interaction study. 57 th Annual Meeting American Society of Hematology 2015, Abstract 79828.

9.- Townsley D, Dumitriu B, Sheinberg P et al. Eltrombopag added to standard immunosuppression for Aplastic anemia accelerates count recovery and increases response rates. 57 th Annual Meeting American Society of Hematology 2015. Late-Breaking Abstracts

CORRESPONDENCE:
Dra. Beatriz Cuevas Ruiz
Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Hospital UNiversitario de Burgos.
Avda. Islas Baleares 3,
09006 Burgos. España
Mail:bcuevas @ hubu.es

Revista Electrónica de Biomedicina
Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

COMPARISON BETWEEN TWO URINE DILUTION TESTS: THEIR ADVANTAGES AND DISADVANTAGES

Carlos G. Musso[1], Matilde Navarro[1], Hector Rivera[1], Guillermo Rosa Diez[1], Juan F. Macías Núñez[2]

[1]Nephrology Division. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina
[2]Nephrology Division. Hospital Universitario de Salamanca. Spain

carlosmusso @ gmail.com

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2015;2:13-18.

Comment of the reviewer Amelia R. Bernasconi, MD. Head Department of Medicine. Hospital J.A. Fernández. Buenos Aires. Argentina.

Comment of the reviewer Dr. Ricardo Heguilen, MD. Nephrology Division. Hospital J.A. Fernández. Buenos Aires. Argentina

---

RESUMEN: COMPARACIÓN ENTRE DOS TEST DE DILUICION DE: SUS VENTAJAS Y DESVENTAJAS
La principal prueba fisiológica utilizada actualmente para la evaluación de la capacidad de dilución renal es la prueba de infusión hiposalina (PIH), la cual también evalúa la función del túbulo proximal y de la rama ascendente gruesa de Henle (RAGH).
Existe otra prueba de dilución de la orina: la prueba de sobrecarga acuosa oral, la cuál es más simple que la PIH. Sin embargo, no se ha documentado aun si la prueba de sobrecarga acuosa oral logra una evaluación adecuada del túbulo proximal y la actividad de la RAGH, como la PIH lo hace.
Por lo tanto, decidimos evaluar si había alguna diferencia significativa entre ambas pruebas mediante la evaluación de: la máxima capacidad de dilución urinaria, el aclaramiento proximal de sodio, y la reabsorción de sodio en la RAGH.

Materiales y Método: Ambas pruebas de dilución urinaria se realizaron de forma prospectiva a cuarenta voluntarios sanos con el objetivo de medir los siguientes parámetros fisiológicos: máxima hipotonicidad urinaria, aclaramiento de agua libre, reabsorción tubular proximal de sodio, y la reabsorción de sodio de la RAGH.

Resultados: Todos los voluntarios fueron capaces de diluir al máximo la orina durante PIH, mientras que sólo 4 voluntarios (10%) no fueron capaces de hacerlo durante las prueba de sobrecarga acuosa oral. No se hallaron diferencias significativa en los parámetros estudiados entre ambas pruebas, en aquellos pacientes que fueron capaces de diluir al máximo su orina (n: 36) (p = NS).

En conclusión, este estudio documentó que la prueba de infusión hiposalina y la prueba de sobrecarga acuosa oral, mostraron ambas ser estudios adecuados para evaluar la máxima capacidad de dilución urinaria, así como la funcionalidad tubular proximal y función de la RGAH. Sin embargo, mientras que la PIH fue más eficaz en la obtención de la dilución urinaria máxima, la prueba de sobrecarga acuosa oral, mostró ser un estudio más simple.

PALABRAS CLAVE: Fisiología renal. Dilución urinaria. Prueba fisiológica

---

SUMMARY:
The main physiological test currently used for evaluating renal dilution capability is the hypotonic infusion test (HIT), which also evaluates proximal and thick ascending limb of Henle´s loops (TALH) function.
There is another urine dilution test: oral water load test, and it is simpler than HIT. However, it has not been documented yet if oral water load test performs an adequate evaluation of proximal tubule and TAHL activity, as HIT does.
Thus, we decided to evaluate if there was any significant difference between both tests by evaluating: maximum urinary dilution capability, proximal sodium clearance, and TAHL sodium reabsorption.

Materials and Method: Both urine dilution evaluating tests were prospectively performed to forty healthy volunteers with the aim of measuring the following physiological parameters by them: maximum urine hypotonicity, free water clearance, proximal tubule sodium clearance, and TALH sodium reabsorption.

Results: All volunteers were able to maximally dilute their urine during HIT, while only 4 volunteers (10%) were not able to do it during the oral water load tests. No significant difference was documented in the three studied parameters between both tests, in those patients who were able to maximally dilute their urine (n: 36) (p= NS).

In conclusion this study has documented that HIT and oral water load test showed to be adequate studies for evaluating urine dilution capability, proximal and TAHL function. However, while HIT was more effective in obtaining the maximal dilution status, the oral water load test showed to be a simpler study.

KEY WORDS: Renal physiology. Urine dilution. Physiological test

---

INTRODUCTION

There are several clinical tests commonly used for evaluating different aspects of renal physiology[1]. The main physiological test currently used for evaluating renal dilution capability is the one called *hypotonic infusion test or Chaimowitz´ test*. This renal physiological test evaluates maximal urine dilution capability but also proximal tubule and thick ascending limb of Henle´s loops (TALH) sodium handling.

The Chaimowitz´ test is very reliable, safe and useful but it has the inconvenience of requiring the use of two intravenous lines and a continuous infusion pump[2-3]. On the other hand, there is another maximum urine dilution evaluating test, called oral water load test (OWLT), which is simpler than the Chaimowitz´ test. Since it is based on oral hydration it has the advantage of requiring only one intravenous line for blood sampling, and it has no need of continuous infusion pump. However, it has not been documented yet in the literature if OWLT performs an adequate evaluation of proximal tubule and TAHL sodium handling[1].

Due to the above mentioned reason, we decided to evaluate if there was any significant difference between the Chaimowitz´ test and OWLT in evaluating maximum urinary dilution capability, proximal tubule, and TAHL sodium handling.

MATERIALS AND METHODS Both maximum urine dilution evaluating tests, Chaimowitz and oral water load, were prospectively performed to forty healthy volunteers with the objective of obtaining the following physiological parameters from them:

- Maximum urine hypotonicity (it reflects maximum urine dilution capability)
- Free water clearance (it reflects TAHL function)
- Proximal sodium clearance (it reflects proximal tubule function)
- TAHL sodium reabsorption (it reflects TAHL function)

For these purpose, the classical protocol described in the literature for performing both tests was followed[1-2]:

Chaimowitz ´ test[2]

The Chaimowitz' test, is based on the exploration of the tubular response to an acute fluid load. After fasting overnight, all participants received twenty cc/Kg of mineral water per os and two liters of intravenous hypotonic solution (0.66%) infused in two hours. Three blood samples were drawn (at 0, 60 and 120 minutes) and also urine samples were collected from each person at baseline (0 minute) and at 30 (±5) minutes intervals when voiding, and each urine volume was replaced by equal volume of mineral water per os (for keeping the urine rate) during the whole test.

From the obtained blood and urine samples glucose, urea, creatinine sodium, potassium, and osmolarity were measured, and then from the data corresponding to the most hypotonic urine sample (maximum dilution) and its corresponding blood sample three renal physiological parameters (proximal sodium clearance, free water clearance, sodium reabsorption TALH) were analyzed by applying the following formulas[2-4]:

- V = urine volume (ml/min)
- Osmolal clearance = urinary osmolarity x V / serum osmolaity (ml/min/1.73 m²)
- Free water clearance = V - osmolal clearance (ml/min/1.73 m²)
- Proximal sodium clearance = V x urinary sodium / serum sodium (ml/min/1.73 m²)
- Potassium clearance = V x urinary potassium / serum potassium (ml/min/1.73 m²)
- Sodium + potassium clearance = [(urinary sodium + urinary potassium) x V] / (serum sodium + potassium) (ml/min/1.73 m²)
- Proximal tubule function = free water clearance + sodium clearance + potassium clearance (ml/min/1.73 m²)
- TALH sodium reabsorption = free water clearance x 100 / free water clearance + sodium clearance (%)

Chaimowitz test normal result are shown in Table 1. **Oral water load test[1]**

After fasting overnight, volunteers received twenty cc/Kg of mineral water orally within 30 minutes. Three blood samples were drawn (at 0, 60 and 120 minutes) and also urine samples were collected from each person at baseline (0 minute) and at 30 (±5) minutes intervals when voiding, and each urine volume was replaced by equal volume of mineral water per os (for keeping the urine rate) during the whole test. From the obtained blood and urine samples glucose, urea, creatinine, sodium, potassium, and osmolarity were measured. A normal result is obtained when the subjects urinate more than 80% of the water load over 4 hours, and produce urine with an osmolarity of less than 100 mOsm/l following the test[1].

Even though, in the classical version of this test, which is based on the same physiological principles than the Chaimowitz ' test, only maximun urine hypotonicity is documented, in this study proximal sodium clearance, free water clearance, and TALH sodium reabsorption were also documented from the most hypotonic urine sample (maximum dilution). All these parameters were obtained by applying the same formulas used in the Chaimowitz ' test in order to be able to compare both findings.

This study was approved by the Institutional Review Board and all participants provided written informed consent prior to the performance of the physiological tests.

Comparisons between both tests was performed with Student t test, with $p<0.05$ as the level of significance

RESULTS

All volunteers (n: 40) were able to maximally dilute their urine during the hyposaline infusion test (Chaimowitz' test), while only 4 volunteers (10%) were not able to do it during the OWLT. (Table 1)

Table 1: Chaimowitz´s Test: normal values

Osmolar Clearance (ml/min/1.73 m²)	3 ± 0.4
Free Water Clearance (ml/min/1.73 m²)	15 ± 3
Proximal Sodium Clearance (ml/min/1.73 m²)	18 ± 0.1
TAHL Sodium Reabsorption (%)	86 ± 5
Urine Osmolarity (mOsm/l)	<100

TAHL: thick ascending limb of Henle´s loop

No significant difference was documented in the studied parameters: maximun urine hypotonicity, free water clearance, proximal tubule sodium clearance, and TAHL sodium reabsorption, between both test in those patients who were able to maximally dilute their urine (n: 36) (p= NS) (Table 2).

Table 2: Maximum Urine Dilution Capability Evaluating Test

n: 36	Oral Test	Intra-venous Test	p
Osmolar Clearance (ml/min/1.73 m²)	3 ± 0.4	3.2 ± 0.5	NS
Free Water Clearance (ml/min/1.73 m²)	9.5 ± 2	10 ± 2	NS
Proximal Sodium Clearance (ml/min/1.73 m²)	1.2 ± 0.1	1.4 ± 0.3	NS
TAHL Sodium Reabsorption (%)	91 ± 2	90 ± 3	NS
Urine Osmolarity (mOsm/l)	67.7 ± 9	55.1 ± 11	NS

TAHL: thick ascending limb of Henle´s loop

DISCUSSION

It is classically stated that the salt and water load infused during Chaimowitz' test suppresses the activity of anti-diuretic hormone (ADH) and aldosterone and thus "defunctionalizes" the collecting tubules. Sodium is the major solute reabsorbed at the proximal tubule, and thus the function of this segment can be analyzed through its local sodium clearance.

In contrast, water handling may account for the evaluation of the TALH, since this segment is responsible for the generation of free water clearance (or local sodium reabsorption) which, in turn, contributes to medullar hypertonicity and consequently to the water reabsorption capability in the collecting tubules under water restriction. Due to the afore mentioned reason, the Chaimowitz' test is able to evaluate proximal sodium function by measuring its sodium clearance, and TALH function by measuring free water clearance and its sodium reabsorption[4-5].

In the present study, it was evaluated if oral water load was also an adequate test for documenting proximal sodium and TALH functions. It was found that, despite 4 volunteers not being able to maximally dilute their urine during OWLT, most of them were able to do so, and their measured physiological parameters were in normal range (Table 1) and their values showed no significant difference between the two tests (Table 2).

Regarding why few patients were not able to maximally dilute their urine only during the OWLT, this phenomenon could be attributed to the way of hydration (non-intravenous), and its lower amount (volume/minute) of water load used by this test.

Based on the above mentioned findings, and since OWLT is the easier test of the urine dilution evaluating tests, it could be suggested that the OWLT could be initially used in order to evaluate urine dilution capability, proximal tubule and TAHL function, and if the patient would not be able to adequately reduced his/her urine osmolarity: it means a urine osmolarity higher than 100 mOsm/l, the Chaimowitz' test should be performed in order to reconfirm this urine dilution defect.

In conclusion this study has documented that the Chaimowitz ' test and oral water load test showed to be adequate

studies for evaluating maximum urine dilution capability, proximal and TAHL functions. However, while the Chaimowitz' test was more effective in obtaining the maximal dilution status, the oral water load test showed to be a simplest test to perform.

REFERENCES

1.- Berl T, Henrich W. Disorders of hydration. In Duarte C (Ed.) Renal function tests. Boston. Little, Brown and Company: 101-118

2.- Chaimovitz C, Levi J, Better OS, Oslander L, Benderli A. Studies on the site of renal salt loss in a patient with Bartter's syndrome. Pediatr Res. 1973;7(2):89-94.

3.- Macías Núñez JF, García Iglesias C, Bondía Román A, Rodríguez Commes JL, Corbacho Becerra L, Tabernero Romo JM, De Castro del Pozo S. Age Ageing. 1978;7(3):178-81Renal handling of sodium in old people: a functional study.

4.- Musso C, Fainstein I, Kaplan R, Macías Núñez JF. [Renal tubular function in the oldest old]. Rev Esp Geriatr Gerontol 2004; 39(5): 314-319

5.- 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

CORRESPONDENCE:
Dr. Carlos Musso
Departamento de Nefrología y medio Iterno.
Hospital Italiano de Buenos Aires.
Buenos Aires. Argentina
Mail: carlosmusso @ gmail.com

Comment of the reviewer Amelia R. Bernasconi, MD. Head Department of Medicine. Hospital J.A. Fernández, Buenos Aires, Argentina.

Tests to assess renal function are usually tedious for both patients and operators.

The authors, who are usually dedicated to facilitate and simplify the diagnostic process of physiological tests, performed in this work an interesting comparison of the methods currently available for evaluating renal tubular maximum dilution.

Chaimowitz test requires the administration of parenteral solutions to explore both the renal tubular response to an acute overload, and the behavior of different nephron segments responsible for its control. The oral water load test prevents parenteral fluid, simplifying this procedure.

The successful review of the literature conducted by Dr. Musso and his collaborators, is easy to read and understand, allowing an update on our knowledge on this topic and the possibility of faster diagnosis.

Comment of the reviewer Dr. Ricardo Heguilen MD. Nephrology Division. Hospital J.A. Fernández. Buenos Aires. Argentina

Kidney function tests or better called dynamic renal functional tests are vital for evaluating this organ physiology and also for elucidating the pathophysiological mechanisms on which are based many renal conditions.

Fundamental premises for the applicability of these tests are basically their simplicity, reproducibility and especially safety for the individual subjected to them.

In this article the authors compared two methods to assess proximal tubule and loop of Henle function, as well as the maximum urinary dilution capability. Clearly demonstrated here, the consistency of results between both approaches showed that the oral water load test would be a simpler and less invasive test with similar cost / effectiveness.

Revista Electrónica de Biomedicina
Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

EVALUATION OF CYSTICLEAN® CAPSULES, A CRANBERRY EXTRACT WITH HIGH ANTI-ADHESION ACTIVITY, AS MONOTHERAPY IN UNCOMPLICATED CYSTITIS: AN OBSERVATIONAL PILOT STUDY

Ester Risco Rodríguez Pharm. PhD.[1], Humberto Suárez MD. PhD.[2], Isidre Bonet MD. PhD.[3], Jesús-José Cuadrado Blanco MD. PhD.[4]

[1]Phytonexus, S.L. Valencia. [2]Instituto Médico Tecnológico, [3]Teknon Clinic, Urology Department. Barcelona.
[4]GerHogar. Urinary Incontinence Unit. Salamanca. Spain

ester.risco @ phytonexus.com

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2015;2:19-28

Comment of the reviewer Dra. Ines Staneloni. Infectious Diseases Section of Internal Medicine Division, and Coordinator of Infection Prevention Committee. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Comment of the reviewer Dr. Astrid Smud. nfectious Diseases Section of Internal Medicine Division, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN:

Introducción: Cysticlean® es un producto de extracto de arándano con una alta cantidad de proantocianidinas (240 mg / cápsula) con una actividad anti-adhesión dependiente de la dosis significativa de Escherichia coli (EC) adherida a las células uroepiteliales. Ensayos clínicos previos mostraron que Cysticlean® es un producto altamente recomendado en la profilaxis y tratamiento de las infecciones urinarias. El objetivo de este estudio es la evaluación de Cysticlean como una alternativa a los antibióticos para tratar la cistitis no complicada.

Material y Métodos: Este estudio observacional incluyó a 30 pacientes consecutivos ambulatorios (17 mujeres y 13 hombres), que fueron diagnosticadas de cistitis no complicada (CNC) y aceptaron participar en este estudio observacional. Los pacientes fueron citados nuevamente a control médico después de 15 días de iniciado el tratamiento con Cysticlean® (1 cápsula de Cysticlean® cada 12 h al día) o de inmediato si los signos / síntomas no habían desaparecido. En este caso, Cysticlean® fue suspendido y los pacientes fueron tratados con antibióticos.

Resultados: Se observó que 21 pacientes se curaron exitosamente empleando solamente el tratamiento a base de Cysticlean® (70%), mientras que en 9 pacientes fue necesario el uso de antibiótico para curar su CNC. 82,35% de las mujeres y 53, 85% de los hombres no necesitaron antibióticos para curarse. Además no se observaron diferencias significativas, al inicio del estudio, en los signos / síntomas de gravedad entre los pacientes curados solo con extracto

y aquellos que necesitaron antibióticos. Tampoco se informaron efectos secundarios ni reacciones adversas al producto.

Conclusiones: Estos datos preliminares sugieren que Cysticlean® podría ser considerado como una alternativa a los antibióticos para el tratamiento de CNC, aunque se requieren aun otros estudios clínicos para confirmar si Cysticlean® podría ser una alternativa al tratamiento con antibióticos de la CNC.

PALABRAS CLAVE: Arándano. Vaccinium macrocarpon. Cysticlean®. Proantocianidinas. Cistitis no complicada. Infecciones del tracto urinario.

SUMMARY:
Background: Cysticlean® is a cranberry extract product with a high quantity of proanthocyanidins (240 mg/capsule) with a significant dose-dependent anti-adhesion activity of Escherichia coli (EC) adhered to uroepithelial cells. Previous clinical assays showed that Cysticlean® is a product highly recommended in the prophylaxis and treatment of UTIs. The aim of this study is the evaluation of Cysticlean as an alternative to antibiotics to treat uncomplicated cystitis.

Material and Methods This observational study included 30 consecutive ambulatory patients (17 women and 13 men), who were diagnosed of uncomplicated cystitis (UC) and agreed to participate in this observational study. Patients were informed to come to visit the doctor again after 15 days after Cysticlean® treatment was started (1 capsule of Cysticlean® every 12 h daily) and immediately if signs/symptoms did not disappear. In this case, Cysticlean® was stopped and patients treated with antibiotic.

Results: 21 patients were successfully cured with Cysticlean® treatment only (70%) and 9 patients needed antibiotic to cure their UC. 82.35% of women and 53.,85% of men did not need antibiotic to be cured. No significant differences at baseline were found regarding signs/symptoms severity between those patients cured with extract alone and those who needed antibiotic. No side effects/adverse reactions were reported.

Conclusions: These preliminary data strongly suggest that Cysticlean® could be considered as an alternative to antibiotics for a 1st line treatment of UC. Further clinical studies to confirm whether Cysticlean® could be an alternative to antibiotic treatment for UC and this approach could contribute to reduce world-wide growing antibiotic resistance.

KEY WORDS: Cranberry. Vaccinium macrocarpon. Cysticlean®, Proanthocyanidins. Uncomplicated cystitis. Urinary tract infections. UTIs.

INTRODUCTION

Uncomplicated cystitis (UC) is the most common urinary tract infections (UTIs) in the world, mainly affecting women and elderly men[1], and it is a symptomatic cystitis without fever and general discomfort. Among risk factors associate to UC are: lack of physical activity, history of recurrent cystitis (more than 3 or 4 per year), sedentary, urinary retention, insufficient water ingestion, obesity, hypotonic pelvic floor and prostatitis. There are also other unknown factors (genetics) and often it is possible to find a combination of described risk factors in patients with UC.

Escherichia coli (Ec) is the most frequent causative pathogen of this infection[2-3]. The diagnosis of UTI refers to the presence of clinical signs and symptoms arising from the genitourinary tract plus the presence of one or more microorganisms in the urine exceeding a threshold value for significance.

Acute antibiotic treatments are the conventional therapy, used successfully in various regimens, to treat UC. Several studies reported that these antibiotic treatments were effective in more than 90% of these patients; however, the prevalence rates of antibiotic resistance among Ec and other uropathogens have significantly increased[4-7]. Depending on the most common antibiotic used highest is the incidence of antibiotic resistance to this antibiotic. Nowadays it has been found that *E. coli* shows an antibiotic resistance higher than 50% against to the most common antibiotics prescribed to treat UC (i.e. ciprofloxacin, fosfomycin or trimethoprim/sulfamethoxazole). In these cases, several other antibiotics are needed to successfully treat UC, increasing the risk to increase resistance. Antibiotic resistance,

which has traditionally been a problem only in nosocomial complicated UTI, is also now becoming a major risk in uncomplicated community-acquired UTIs[8]. Therefore, UC treatment should be a serious concern, and prudent use of antibiotics is increasingly important

In this manner, other alternative treatments to relief the symptoms, prevent the recurrence and decrease the frequency of bacterial resistance are being investigated. However, there are no other alternative treatments worldwide accepted to treat UC.

Cranbrerry, the fruit of Vaccinium macrocarpon Aiton, contains proanthocyanidins (PACs) as the main components. Cranberry products may offer an alternative methodology to antibiotic therapy, and PACs are the main responsible for its activity.

There is one study already published comparing the use of a cranberry extract against Trimetoprim/Sulphametoxazol (TS) combination to prevent cystitis in premenopausal women[9]. According to results of this trial the efficacy of the TS treatment was slightly superior to cranberry extract (only 78% for antibiotic treatment vs 71% for cranberry treatment), to treat UC. Moreover, cranberry product was as safe as TS. However, the obtained data from this study shown that TS prophylactic uses induces a high percentage of bacterial TS-resistant, given that after one month of TS treatment the Ec isolates TS-resistant was 90%, in comparison with 28% en cranberry group.

Cranberry has been associated with the inhibition of bacterial adherence to uroepithelial cells. Cranberry extracts have been widely used to prevent recurrent cystitis although there is controversy about its efficacy on long-term treatments[10-17]. Data from different clinical studies are not always considered conclusive.

Since early 2000's it has been described that the effect of cranberry preparation was due to its proanthocyanidins (PAC) concentration: higher PAC contents leads to a better preventive effect[18-19]. PAC avoids the Ec adhesion to the inner urinary bladder wall and then UC could not occur because Ec cannot grow inside the urinary bladder and then bacteria flows out with the micturition. At the moment, only PACs form cranberry have shown this property.

Therefore, the content of the PACs in a cranberry product determines the effectiveness of a cranberry product in a dose-dependent manner. Different studies have shown that the inhibition of Ec adherence of cranberry PACs depends on the amount of PACs administered[20-22]. However, lack of specific data on differences among available cranberry extract used in the clinical trials, such as different methods of analysis for PACs standardization[23], heterogeneity of the studies using either capsules or liquids or tablets with different unknown bioavailability and, perhaps lack of the most important data, their anti-adhesion activity, are making difficult to get well-based opinion on effectiveness and safety of a cranberry preparation. Hopefully that higher PACs concentration cause higher anti-adhesion activity. However this is not always showed due to lack of uniform PAC methods of analysis. There is not a PAC standardized method of analysis recognized by any Pharmacopoeia and it has been proven that PACs concentration is not always correlated with its anti-adhesion activity.

In fact, the last Cochrane revision highlights the need for quantified preparations using standardized methods to ensure the potency and enough content of PACs, since, probably the cause of the lack of efficacy observed in some preparations of cranberry juice is lower PACs amount administered[24-25]. Probably, the use cranberry extracts allows use products with a higher PACs concentration.

Cysticlean® is a medical device class II A in the European Union and it is recommended for the prevention and treatment of urinary tract infections. The objective of this pilot observational clinical trial has been to evaluate the efficacy and safety of Cysticlean®, a product with a cranberry extract with a high concentration of PAC (240 mg/capsule,) and an antiadhesión activity of 90%[Risco et al., manuscript in preparation] to treat UC instead of antibiotic.

MATERIALS AND METHODS

In an ambulatory practice, thirty consecutive patients, men and women aged 18 to 65 years, with UC were enrolled in this prospective observational, non-comparative study, performed in 3 months since recruitment started, between December 2014 and February 2015, at the Instituto Médico Tecnológico, (Barcelona, Spain). Informed written consent was obtained from all patients involved in the study. This study was carried out in accordance with the Helsinki Declaration (2000) of the World Medical Association and was performed by urologist in accordance with the principles of Good Clinical Practice.

UC was defined as a symptomatic cystitis, with pollakiuria, dysuria (painful voiding), urinary urgency (emergency for micturition), itching and gross hematuria (blood in the urine), and also positive urine-culture for Ec (Ec+). The

inclusion criteria were that patients should have at least 2 of 5 signs/symptoms described above plus an Ec+. The exclusion criteria were currently treated with antibiotic or warfarin therapy, fever and general discomfort, and known allergy to cranberries. No other exclusion criteria were taken into account. Previous cystitis as well recurrent cystitis was not taking into account as inclusion/exclusion criteria. Not metabolic diseases were also taken into account as inclusion/exclusion criteria.

After enrollment, patients were instructed to take 1 capsule of Cysticlean® (240 mg PAC/capsule) every 12 h (morning and evening), until the second visit, two weeks later. Moreover, all patients were instructed to come back to immediately visit the doctor if signs/symptoms did not disappeared or patient felt Cysticlean® treatment was not good enough to relief symptoms of the UC. In these cases, Cysticlean® treatment was stopped and antibiotic treatment was prescribed according to the doctor's antibiotic ambulatory prescription for UC. Patients were followed up until UC signs and symptoms disappear.

Statistical analyses were performed using PASW Statistic 18 (SPSS) (2009, IBM Company, Chicago, Illinois). Standard descriptive statistics were used (mean ± standard deviation, max, min, and n) for continuous measurements. Univariate correlations (Pearson coefficient) between patient's characteristics (ages, sex and weight), number of signs and symptoms and the need for antibiotic therapy were calculated using a two-sided p-value. Comparative evaluation (t test) were done to compare male and female groups and patients group cured with Cysticlean® only versus and patients who needed to be cured with antibiotic. p-value of <0.05 was considered to be statistically significant.

Finally, an evaluation of the criteria to support this study design was included in the discussion.

RESULTS

All patients included in this study were ambulatory patients and they correspond to the first thirty patients (17 women and 13 men), who satisfied the inclusion/exclusion criteria, accepted to be enrolled and signed the written informed consent. All patients were recruited in less than 2 months. All included men had episodes of prostate hypertrophy but only two were under alfa-blocker treatment in the baseline.

Baseline characteristics of these patients showed no significant differences, between women and men, among evaluated parameters with the exception of a higher body weight in the case of men (Table 1). The whole group showed a normal distribution (Kolgomorov) and no abnormal values were found (Grubbs). At the beginning of the study all patients have at least 2 of 5 signs/symptoms of UC (36.6% with 2 signs/symptoms, 26.7% with 3 signs/symptoms, 26.7% with 4 signs/symptoms and 10% with 5 signs/symptoms) and a Ec+.

The treatment with Cysticlean® only achieved complete remission of signs and symptoms in 70% of patients (21 patients), 14 women and 7 men corresponding to 82.3% and 53.8% of women and men group, respectively (Table 2). According to these results, treatment of UC with Cysticlean® is more effective in women. These women continued the treatment with Cysticlean® to reduce potential recurrences.

The not responding patients, only 9 patients, were treated with established rescue medication because signs and symptoms persisted and Ec+ was still detected. Antibiotics used were septrin (trimetroprim/sulphametoxazole) (4), norfloxacin (2), ciprofloxacin (2) and phosmomycin (1). All antibiotics were effective in this study. Differences between women and men not cured with Cysticlean® alone were not evaluated because the number of patients was too low (3 and 6 respectively).

At the end of the study, all patients were cured, no signs/symptoms of UC were recorded and Ec was negative, including those who needed antibiotic treatment. The mean of the treatment duration was 22.8 days, slightly longer for women (24.6 days) than men (20.4 days.).

Differences between patients cured with Cysticlean® only (21 patients) and those who needed antibiotic (9 patients) were also evaluated. Statistically significant correlations were found between age and need for antibiotic therapy ($p<0.05$). It was found that those who needed antibiotic were significantly older ($r=0.436$, $p=0.016$), but number of signs/symptoms was not significantly higher in those patients treated with antibiotics ($r=0.095$, $p=0.619$). Moreover, neither sex nor weight could predict which patients will need antibiotic therapy ($p >0.05$).

Demographic data				
	All	**Female**	**Male**	***p*-value**
Number of patients	30	17	13	-
Age (years)	55.27 ± 10.28	52.59 ± 10.87	58.77 ± 8.62	0.104
Weight (Kg)	68.53 ± 13.56	62.65 ± 12.03	77.54 ± 9.82	0.001
Number of patients (and %) with signs and symptoms				
Pollakiuria	24 (80%)	14	10	0.724
Disuria	19 (63.3%)	9	10	0.189
Urinary urgency	19 (63.3%)	12	7	0.363
Itching	24 (80%)	14	10	0.724
Gross hematuria	10 (33.3%)	5	5	0.617
Number (and %) of signs and symptoms				
2 signs/symptoms	11 (36.6%)	7	4	-
3 signs/symptoms	8 (26.7%)	6	2	-
4 signs/symptoms	8 (26.7%)	4	4	-
5 signs/symptoms	3 (10%)	0	3	-
Positive urine-culture				
E.coli +	30	30	30	

Values are presented as mean ± standard deviation.
$p < 0.05$ was considered statistically significant.

Table 1 Baseline characteristics of the patients.

Patients who needed antibiotic were going to visit the doctor before than those who did not (p <0.0001). However there were not differences between time duration of patients to be cured with Cysticlean® only (28.33 days) and patients who need antibiotic (25.56 days.) (p >0,05) (Table 2).

Men and women were analyzed separately in order to looking for any difference that could justify the incidence of antibiotic treatment need. Although the incidence of number of signs/symptoms between men and women was not statistically significant (p >0.05), men (6 of 13 men) had significantly (p<0.05) needed more antibiotic treatment than women (3 of 17 women). Moreover, there was also no evidence of a correlation between the number of signs/symptoms and needs of antibiotic therapy to cure the UC in the group of men (p = 0.883).

Additionally, it was possible to evaluate the patients perception related to their signs and symptoms and time to achieve the cure. They lasted to go to visit the doctor because they did not feel cure with the Cysticlean® treatment prescribed only (Figure 1). It is possible to see that almost all not cured patients went back to visit the doctor within 9 days after Cysticlean® treatment started. However 1 patient lasted up 22 days before he visited the doctor asking again for antibiotic treatment.

Comparison between patients cured with Cysticlean only and those who needed rescue medication (antibiotics).

	Cured with Cysticlean	Cured with antibiotic
Number of patients (and %)	21 (70%)[a] 14 women (66.7%)[b] 7 men (33.3%)[2]	9 (30%) 3 women (33.3%)[b] 6 men (66.7%)[2]
Age (years)	52.38 ± 10.5	62.0 ± 5.81
Weight (Kg)	67.33 ± 14.3	71.33 ± 11.87
Number of these patients (and %)[b] with signs and symptoms at baseline		
Pollakiuria	17 (81.0%)	6 (66.7%)
Disuria	13 (61.9%)	7 (77.8%)
Urinary urgency	13 (61.9%)	6 (66.7%)
Itching	16 (76.2%)	8 (88.9%)
Gross hematuria	7 (33.3%)	3 (33.3%)
Number (and %)[2] of signs and symptoms for these patients at baseline		
2 signs/symptoms	9 (42.9%)	2 (22.2%)
3 signs/symptoms	7 (33.3%)	1 (11.2%)
4 signs/symptoms	4 (19.0%)	4 (44.4%)
5 signs/symptoms	1 (4.8%)	2 (22.2%)
Treatment duration (days)		
With Cysticlean® only	28.33 ± 9.02 Min 18 and Max 56	9.78 ± 5.26 Min 4 and Max 22
Total treatment[c]		25.56 ± 4.98 Min 16 and Max 33

Values are presented as mean ± standard deviation.
[a] Percentage of total patients in the study.
[b] Percentage of the number of patients in this subgroup (cured with Cysticlean® only or cured with antibiotic treatment.
[c] Duration of the treatment with Cysticlean® or, if necessary, plus antibiotic treatment.

Table 2 Evolution of patients after treatment with Cysticlean©.

No side effects or adverse reactions were reported by any patients, treated with Cysticlean® or antibiotics, and/or doctors.

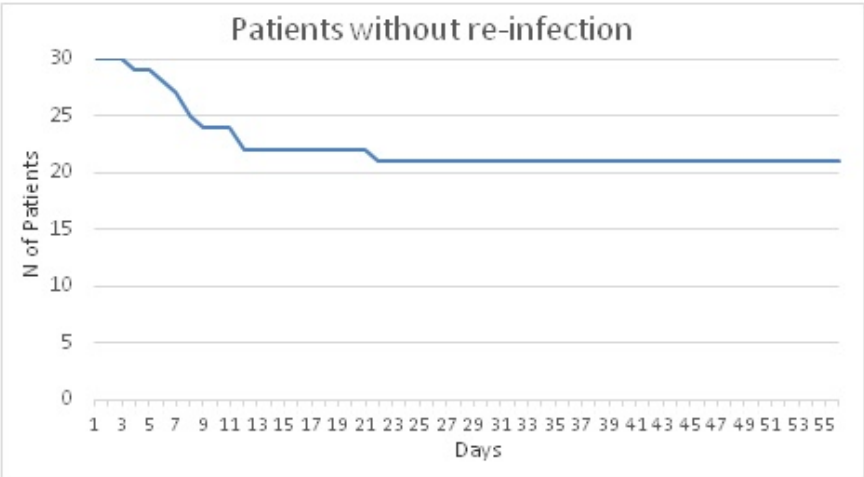


Figure 1.- Evolution of the number of patients without re-infection.

DISCUSSION

This observational study is one of the first done with a cranberry product (Cysticlean® capsules) with a high PACs concentration (240 mg/capsule), with an anti-adhesion activity up to 90% [unpublished data]. The obtained results show Cysticlean® as a safe and effective therapeutic option in the treatment of patients with UC.

There are many cranberry products commercialized world-wide as food supplements and very few as medical devices in the EU, but it is not easy to find published clinical studies with cranberry products who declare their PACs content as well as its anti-adhesion activity. There is only one study that has proven that three times its recommended clinical dose is three times more powerful reducing the Ec adhesion[18]. Even there is no studies published confirming that high anti-adhesion activity is more effective than low to cure UC, there are not too many studies published treating this infection with a cranberry product only.

In addition to the difficulty to compare the PACs concentration and its correlation with the anti-adhesion activity, it has not been possible yet to perform an accurate evaluation whether cranberry preparation can been used as alternative of antibiotics to treat and prevent UC.

This study has included women and men, 17 and 13, respectively, without any restriction apart from previous antibiotic treatment and known cranberry allergy. Subjects enrolled were all ambulatory patients. All patients were recruited in less than 2 months. The first 30 patients, who satisfy inclusion/exclusion criteria and who accepted to cranberry product as monotherapy, were enrolled in this study and were treated with Cysticlean® alone. Antibiotics can been used as a rescue medication when signs and symptoms of UC did not disappear with this treatment.

At baseline, all patients had a Ec+ and all patients ended the treatment without symptoms of and a negative Ec urine-culture. The treatment duration was not significantly different between patients treated with Cysticlean® alone and patients treated with Cysticlean® and antibiotics.

Only 30% of patients (3 women and 6 men) needed antibiotics to cure their UC. If we take into account the women group only, 82.35% of women enrolled did not need antibiotic to successfully cure, whereas 53.85% of men enrolled did not need antibiotic to successfully cure. Due to the small sample of men and lack of collected data of their prostate status it is not possible to conclude whether men with known history of prostate hypertrophy had a different behavior. 1 man under alfa-blocker treatment was successfully cured with Cysticlean® only whereas the other patient needed antibiotic.

All women who successfully respond to Cysticlean® treatment continued with this therapy during three more months, to help to reduce the re-infection within first 2 month after the first episode.

The comparative high number of male recruited in this study could be explained because it was done by urologists whereas women are mainly treated by general practitioners and/or gynaecologists.

Time among 1st and 2nd visit was longer than scheduled especially for those patients cured with Cysticlean®. It could be explained because when the study was done it was a Christmas season and patients who felt cured decided to go to visit the doctor later than scheduled. Perhaps patient's perception of symptoms/signs was not being felt as serious as to need to visit the doctor earlier. The level of perception (mild/moderate) is quite common among these patients. This could be applied also to those who need antibiotic (perhaps signs and symptoms were not perceived as severe enough). UC is not always perceived as a severe disease, especially among who had already suffered this pathology. According to the records obtained, no one patient took another drug/treatment.

As a "series of consecutive cases" design, this study has not a comparative group and then it is very difficult to conclude whether in a double blind randomized study results will be as good as those obtained in this one. However there are several criteria that could help to better consider this design, especially when not previous studies are available. First, goals and objectives are clearly defined, second, patients are quite representative taking into consideration age, weight and the disease treated, third, patients use to be visited in the same centre and by the same urologists, fourth, UC treatments are standardized, fifth, there were not missing data, sixth, methods to validate the treatments are already extensively known and did not change during the study and, seventh, no patients were lost in the follow up[26].

Side effects/adverse reactions were neither described with Cysticlean® treatment. No complications were found in this observational study and patients' health was never at risk as it has been shown with the obtained results and safety profile described. Furthermore, the use of cranberry products, as Cysticlean®, to reduce antibiotic resistance would be an important therapeutic advantage, and preliminary data using well defined cranberry product to treat UC should be generated in order to be able to perform further more sophisticated studies to confirm this hypothesis.

CONCLUSSION

These preliminary data strongly suggest that well defined Cysticlean® which cranberry product with a high PAC concentration and a high anti-adhesion activity could be taken into account as an alternative to antibiotics for a 1st line treatment of UC. Further clinical studies to confirm whether Cysticlean® could be an alternative to antibiotic treatment for UC and this approach could contribute to reduce world-wide growing antibiotic resistance.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare that they have no conflict of interests.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thanks to Professor J.F. Macias-Núñez for his help in the preparation of the manuscript

REFERENCES

1.- Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE, Çek HM, Pickard RS, Tenke P,Wagenlhener F, Bullt B: Guidelines on urological infections. European Association of Urology, 2014. Available at http://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR.pdf. Accessed 5 May 2015.

2.- Mirone V, Franco M. Clinical aspects of antimicrobial prophylaxis for invasive urological procedures. J Chemother. 2014;26:S1-S13.

3.- Solorzano A, Jimenez-Pacheco A, de Dios Luna del Castillo J, Sampedro A, Martínez-Brocal A, Miranda-Casas C, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J: Evolution of the resistance to antibiotics of bacteria involved in urinary tract infections: a 7-year surveillance study. Am J Infect Control. 2014;42:1033-1038.

4.- Wangenlehner FM, Weidner W, Naber KG: An update on uncomplicated urinary tract infections in women. Curr Opin Urol. 2009;19:368-374.

5.- Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD: Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2010;340:c2096.

6.- Grigoryan L, Trautner BW, Gupta K: Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting. JAMA. 2014;312:1677-1684.

7.- Gupta K, Bhadelia N: Management of urinary tract infections from multidrug-resistant organisms. Infect Dis Clin North Am. 2014;28:49-59.

8.- Gobernado M, Valdés L, Alós JI, García-Rey C, Dal-Ré R, García-de-Lomas, Spanish Surveillance Group for Urinary Pathogens: Antimicrobial susceptibility of clinical Escherichia coli isolates from uncomplicated cystitis in women over a 1-year period in Spain. Rev Esp Quimioterap. 2007;20:68-76.

9.- Beerepoot MAJ, ter Riet G, Nys S, van der Wal WM, de Borgie CAJ, de Reijke TM, Prins JM, Koeijers J, Verbon A, Stobberingh E, Geerlings SE: Cranberries vs antibiotics to prevent urinary tract infections. Arch Intern Med. 2011;171:1270-1278.

10.- Salo J, Uhari M, Helminen M, Korppi M, Nieminen T, Pokka T, Kontiokari T: Cranberry juice for the prevention of recurrences of urinary tract infections in children: a randomized placebo-controlled trial. Clin Infect Dis. 2012;54:340-346.

11.- Dugoa J, Seely D, Perri D, Mills E, Koren G: Safety and efficacy of cranberry (Vaccinium macrocarpon) during pregnancy and lactation. Can J Clin Pharmacol. 2008;15:e80-e86.

12.- Wing DA, Rumney PJ, Preslicka CW, Chung JH: Daily cranberry juice for the prevention of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized, controlled pilot study. J Urol. 2008;180:1367-1372.

13.- Garat Barredo JM: Tratamiento de las infecciones urinarias en pediatría con extracto de arándano rojo Americano. Acta Pediatr Esp. 2011;63:117-120.

14.- Ballester FS, Vidal VR, López Alcina E, Domenech Pérez C, Escudero Fontano E, Oltra Benavent AM, Montoliu García A, Sobrón Bustamante MA: Cysticlean a highly PAC standardized content in the prevention of recurrent urinary tract infections: an observational, prospective cohort study. BMC Urol. 2013;13:28.

15.- Collado A, Trassierra M, Monllor E, Navalón P, Tramoyeres A, Ordoño F, Osca J, Gómez A, Monzonís L, Dumont R: Estudio observacional del tratamiento con un extracto de arándano rojo Americano rico en proantocianidinas (PAC 118 mg) para el tratamiento de las infecciones urinarias de repetición. Urol Integr Invest. 2009;14:366-369.

16.- Bonet I, Batista E, Conejero J, Cortadellas L, Mandaña A, Peyrí E, Pigrau A, Urmeneta JM, Vargas C, Viladoms JM: Arándano rojo en el tratamiento de la cistitis urinaria. Urol Integr Invest. 2008;13:214-217.

17.- Vidlar A, Vostalova J, Ulrichova J, Student V, Stejska D, Reichenbach R, Vrbkova J, Ruzicka F, Simanek V: The effectiveness of dried cranberries (Vaccinium macrocarpon) in men with lower urinary tract symptoms. Br J Nutr. 2010;104:1181-1189.

18.- Howell AB, Botto H, Combescure C, Bland-Potard AB, Gausa L, Matsumoto T, Tenke P, Sotto A, Lavigne JP: Dosage effect on uropathogenic Escherichia coli anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidins content: a multicentric randomized double blind study. BMC Infect Dis. 2010;10:94.

19.- Gupta K, Chou MY, Howell A, Wobbe C, Grady R, Stapleton AE: Cranberry products inhibit adherence of P-fimbriated Escherichia coli to primary cultured bladder and vaginal epitelial cells. J Urol. 2007;177:2357-2360.

20.- Di Martino P, Agniel R, David K, Templer C, Gaillard JL, Denys P: Reduction of Escherichia coli adherence to uroepithelial bladder cells after consumption of cranberry juice: a double-blind randomized placebo-controlled cross-over trial. World J Urol. 2006;24:21-27.

21.- Lavigne JP, Bourg G, Combescure C, Botto H, Sotto A: In vitro and in vivo evidence of dose-dependent decrease of uropathogenic Escherichia coli virulence after consumption of commercial Vaccinium macrocarpon (cranberry) capsules. Clin Microbiol Infect. 2008;14:350-355.

22.- Risco E, Miguélez C, Sánchez de Badajoz C, Rouseaud A: Effect of american cranberry (Cysticlean) on Escherichia coli adherence to bladder epithelial cells. In vitro and in vivo study. Arch Esp Urol. 2010;63:422-430.

23.- Kelm MA, Hammerstone JF, Schmitz HH: Identification and quantification of flavonols and proanthocyanidins in foods: How good are the datas?. Clin Develop Immunol. 2005;12:35-41.

24.- Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(10):CD001321.

25.- Jepson RG, Williams G, Craig JC: Cranberries for preventing urinary tract infections. Sao Paulo Med J. 2013; 31:363.

26.- Moses LE: The series of consecutive cases as a Device for Assessing Outcomes of interventions. Ed.: John C. Bailar III & Frederick Mosteller, NEJM Books, 1986. Chapter 6, Medical Uses of Statistics.

CORRESPONDENCE:
Ester Risco Rodríguez
Phytonexus S.L.
C/Salvadro Espriu, 27. 08253
Sant Salvador de Guardiola
Barcelona, Spain.
Mail: ester.risco @ phytonexus.com

Comment of the reviewer Dra. Ines Staneloni. Infectious Diseases Section of Internal Medicine Division, and Coordinator of Infection Prevention Committee. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

The emergence of antimicrobial resistance is according to the World Health Organization a growing threat to global public health.

In Argentina, and specifically regarding urinary infections, we observed increased resistance to one of the most frequently used for this pathology antibiotics compromising its effectiveness.

Here we share some data about the evolution of quinolone resistance in strains of Escherichia coli in Argentina:

- quinolone resistance in *E. coli* in urine cultures in outpatients according to data obtained in the 1995-1996 Red WHONET: 2%.
- Resistance in urine cultures in patients admitted through the Central Emergency Hospital Italiano de Buenos Aires, in the first half of 2010: 23-50% (23% are male and female patients <60 years and 50% in men> 60 years without hospitalization).

For these reasons, seek alternatives to increase the use of antimicrobials for the prevention and treatment of infections is one of the key strategies for further research.

Comment of the reviewer Dr. Astrid Smud. nfectious Diseases Section of Internal Medicine Division, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

We are going through a health problem worldwide due to increased antibiotic resistance. This is not limited to the hospital setting but crossed these barriers to be installed in community infections such as urinary tract infections, abdominal, skin and soft tissue among the most common. That is why we should be very cautious when using antibiotics to not continue working with this crisis.

As we are dealing with a positive urine culture paramount is to differentiate between asymptomatic bacteriuria and true urinary tract infection as asymptomatic bacteriuria (if we ignore urological prophylaxis) should not be exceptions such as renal immediate post-transplant and pregnancy, both indications increasingly discussed.

The use of alternative treatments to classic antibiotics for urinary tract infections are a very important point. This paper presents the limitations of being a, non-comparative observational study with a small number of patients, so it could not, without further study, recommending it yet as a first line of treatment. However, in patients with recurrent urinary tract infections by *E. coli* can be used as prophylaxis combined with dietary hygiene measures and the use of local estrogen in postmenopausal women to try to reduce recurrences and, with this, the use of antibiotics in ambulatory practice.

Revista Electrónica de Biomedicina
Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

DIAGNÓSTICO Y PREVALENCIA DE SARCOPENIA: UN ESTUDIO INTERDISCIPLINARIO Y MULTICÉNTRICO CON ADULTOS MAYORES DE CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES (CABA) Y ÁREA METROPOLITANA, ARGENTINA

[1]Julio Nemerovsky, [1]Cynthia Mariñansky, [1]Graciela Zarebski, [2]Marcela Leal, [2]Carla Carrazana, [1]Aracelli Marconi, [1]José Greco, [3]Marisa Valerio.

[1]Escuela de Ciencias del Envejecimiento, [2]Centro de Nutrición Maimónides (CNM), [3]Laboratorio de Fisiología del ejercicio. Universidad Maimónides. Buenos Aires. Argentina

neme @ speedy.com.ar

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2015;2:29-41

Comentario del revisor Dr. Jose R. Jáuregui. Presidente de la Sociedad Argentina de Geriatría y Gerontología. Buenos Aires. Argentina.

Comentario de la revisora Dra. Romina Rubin. Coodinadora Médica del Hogar para adultos mayores LeDor VaDor, Buenos Aires, Argentina

---

RESUMEN:

La sarcopenia es la pérdida de la fuerza y de la masa muscular durante el envejecimiento, constituyendo un síndrome geriátrico altamente prevalente.

Objetivo: Conocer la prevalencia de sarcopenia en un grupo de adultos mayores del área metropolitana de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (Argentina), empleando los criterios propuestos por el European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP).

Material y Método: Estudio cuantitativo, descriptivo, correlacional, transversal. La muestra fue de 82 adultos, mayores de 65 años, no probabilística por voluntarios. Se valoró Índice de Masa Corporal (IMC), Mini Nutritional Assessment (MNA), Índice de Masa Muscular (IMM) (por bioimpedanciometría, equipo InBody 120), Fuerza Muscular (Jamar 5030J1), Valoración Gerontológica Integral (VGI), Depresión (Test de Yesavage) y Factores protectores de envejecimiento patológico (FAPREN). Para el análisis de datos se utilizó SPSS statistics 20.

Resultados: Se evaluó una muestra de 82 sujetos distribuidos de la siguiente manera, 67 mujeres (81,7%) y 15 hombres (18,3%); la edad promedio fue 75,37± 6,29 años. Según los criterios propuestos por la EWGSOP: 55 voluntarios (67,1%) presentaron sarcopenia, 34,1% (n=28) pre-sarcopenia, 28% (n=23) sarcopenia y un 4,9% (n=4)

sarcopenia grave. El 54,5% de los sarcopénicos presentó sobrepeso y obesidad, relación significativa entre IMM y el IMC (p: 0,0004). No se encontró relación significativa entre sarcopenia y deterioro cognitivo o depresión.

Conclusión: La prevalencia de sarcopenia fue significativa en la muestra estudiada. La Velocidad de marcha, Prueba de Levántate y Anda y Barthel demostraron escasa repercusión funcional en los voluntarios sarcopénicos. Se demostró que la obesidad sarcopénica es significativa en la muestra estudiada.

PALABRAS CLAVE: Sarcopenia. Estado nutricional. Cognición. Repertorio de Barthel. Autonomía personal.

SUMMARY:
Introduction: Sarcopenia is the loss of strength and muscle mass during aging, and it is a highly prevalent geriatric syndrome. Objectives: To determine the prevalence of sarcopenia in a group of elderly in the metropolitan area of Buenos Aires (Argentina), using the criteria proposed by the European Working Group on sarcopenia in Older People (EWGSOP).

Methods: quantitative, descriptive, correlational, cross-sectional study. The sample was 82 adults, 65 and older, non-probabilistic by volunteers. Body Mass Index (BMI), Mini Nutritional Assessment (MNA), Muscle Mass Index (IMM) (bioelectrical impedance equipment InBody 120), muscle strength (Jamar 5030J1) Integral Gerontological Rating (VGI), Depression (Test was evaluated Yesavage) and protective factors for pathological aging (FAPREN) were evaluated. For data analysis we used SPSS statistics 20.

Results: A sample of 82 subjects divided as follows, 67 women (81.7%) and 15 men (18.3%) were evaluated; the average age was 75.37 ± 6.29 years. According to the criteria proposed by the EWGSOP: 55 volunteers (67.1%) they had sarcopenia, 34.1% (n = 28) pre-sarcopenia, 28% (n = 23) sarcopenia and 4.9% (n = 4) severe sarcopenia. 54.5% of sarcopenic of overweight and obesity, significant relationship between IMM and BMI (p = 0.0004). No significant relationship between sarcopenia and cognitive impairment or depression was found.

Conclusion: The prevalence of sarcopenia is significant in the studied sample. The travel speed, Rise and Walk Test and Barthel showed little functional impact on sarcopenic volunteers. Sarcopenic showed that obesity is significant in the studied sample.

KEY WORDS: Sarcopenia. Nutricional status. Cognition. Barthel index. Personal autonomy

---

INTRODUCCIÓN

La población está sufriendo un progresivo envejecimiento: desde el plano individual con una mayor expectativa de vida y en lo colectivo con un aumento considerable del porcentaje de adultos mayores de 65 años. Siendo significativo que en todos los registros mundiales de población, a través de los censos de cada país, se observa que el grupo de más de 80 años es el que ha crecido en mayor proporción[1]. Este envejecimiento del individuo y de las sociedades junto a la elevada incidencia de discapacidad física y mental, hace que el desafío de la geriatría se centre en autonomía/dependencia[2].

El envejecimiento y el sujeto que envejece como una totalidad bio-psico-social, confirma la irrelevancia de la edad[3] para delimitar el comienzo de la vejez y para calificar el modo de envejecer -más allá de las marcas biológicas y sociales- promoviendo tanto el estudio como el abordaje interdisciplinario[4].

Fried[5] en su descripción de la fragilidad del anciano toma a la sarcopenia -derivado del griego 'sarco' (músculo] y 'penia' (pérdida)- como uno de los criterios fundamentales para definirla. Si bien el término fue descripto por Rosemberg[6] ya en 1989 como pérdida de masa y de potencia muscular, no es una novedad en cuanto a su existencia en el anciano. Debe conocerse bien esta patología dado que su correcto diagnóstico permite iniciar medidas terapéuticas dirigidas fundamentalmente a prevenir su aparición o a frenar su avance (en especial medidas nutricionales y de ejercicio físico) y de esta manera disminuir la fragilidad en los ancianos, en especial en aquellos con mayor riesgo[7].

A partir de los cincuenta años ocurre un lento pero progresivo declive de la masa y de la fuerza muscular, que se

acelera de forma significativa en las personas sedentarias y en los hombres más que en las mujeres[8].

El envejecimiento muscular se distingue por una constante disminución del número y calidad de las fibras musculares, desde la mediana edad. Son las fibras tipo II las que llevan la mayor carga de modificaciones. Éstas son las denominadas fibras de contracción rápida, encargadas de dar a los músculos de las extremidades las características de contractibilidad y fuerza; de ahí su importancia en la sarcopenia, no siendo ésta la única modificación constante durante el envejecimiento, ya que la masa muscular se ve infiltrada por tejidos graso y conectivo.

En la fisiopatología de la producción de la sarcopenia intervienen múltiples factores, íntimamente relacionados con las teorías del envejecimiento. Esta relación multifactorial hace que la sarcopenia se ubique dentro de los denominados Síndromes Geriátricos. Los factores se pueden agrupar en distintos órdenes: neuromusculares, endócrinos, inmunológicos, celulares y genéticos, desencadenados por hábitos de vida. Los cambios producidos durante el envejecimiento en las motoneuronas y número de células satélites de la médula espinal son los factores neurológicos predominantes.

Entre los cambios endocrinos relevantes se detalla la disminución de la producción de hormonas anabolizantes como estrógenos, testosterona, dehidroepiandrosterona (DHEA) e insulina y la disminución de absorción de vitamina D.

Existen cambios inmunológicos relacionados con incrementos de precursores inflamatorios como las interleucinas (IL): IL-6, IL-1Ra, IL-1beta y el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF-alfa). Los factores celulares son los relacionados con la teoría de la muerte celular programada representado por las alteraciones mitocondriales y la apoptosis del miocito.

Por último la miostatina cumple un rol importante en el catabolismo del músculo al retrasar el desarrollo de las células madre musculares. Sobre estos factores actúan los hábitos de vida como el tabaquismo, el exceso de alcohol, la baja ingesta de proteínas y particularmente el sedentarismo[9-13].

Las principales consecuencias de la sarcopenia son las relacionadas con la funcionalidad y la dependencia, tales como la alteración de la capacidad de marcha y las caídas. Está demostrada la relación entre la menor masa muscular, la dependencia, la institucionalización y la mortalidad, independientemente de otros factores de riesgo[9].

Existe correlación entre la sarcopenia y un pobre rendimiento físico por un lado y discapacidad física por otro. Las personas con sarcopenia tendrían entre dos y cinco veces más probabilidad de discapacidad que aquellas sin este síndrome[10]. Los estudios demuestran que la inactividad produce una rápida pérdida de masa muscular, sobre todo en edades avanzadas. El sedentarismo que en muchos casos afecta a los adultos mayores, está asociado a esta pérdida de masa muscular[10].

De este modo, el nivel de actividad física tendría un papel fundamental para el desarrollo y la prevención de la sarcopenia, debido a su efecto protector frente al desarrollo de la sarcopenia. No obstante, múltiples publicaciones indican que dicho efecto viene condicionado por el tipo de ejercicio realizado y, en concreto, por aquellas actividades aeróbicas (caminar, correr, andar en bicicleta o nadar) que incrementan el consumo máximo de O_2 son las que se acompañan de una mejora en la calidad muscular y a la vez se asocian a menor morbimortalidad[7]. Junto con el ejercicio físico, la adecuada nutrición forma parte del tratamiento de esta patología.

En este sentido, el Grupo Europeo de Trabajo sobre la Sarcopenia en Personas de Edad Avanzada (EWGSOP) publicó en el año 2010, los criterios diagnósticos de consenso de la sarcopenia relacionada con la edad. Dicho diagnóstico se basa en la confirmación de una masa muscular baja (criterio 1); más uno de los siguientes criterios: baja fuerza muscular (criterio 2) o bajo rendimiento físico (criterio 3).

La consecuente clasificación por estadios establece como pre-sarcopenia al criterio 1; sarcopenia a la aparición del criterio 1 más el 2 o 3 y sarcopenia grave a la presencia conjunta de los tres[2].

Para conocer e intervenir hace falta desarrollar un mapa epidemiológico de la sarcopenia. Desde hace muy poco tiempo a nivel internacional se está trabajando en este aspecto[11].

Lo expuesto nos lleva a plantear la necesidad de conocer en cada lugar geográfico las características de la población de adultos mayores en cuanto a la masa muscular y su relación con variables biológicas, antropométricas y psicosociales, contextualizando al individuo en la valoración de su capacidad funcional y cuando ésta estuviera alterada, valorar el grado de dependencia que presenta. La edad por si misma puede ser un factor de fragilidad que conlleve un deterioro de la capacidad funcional, aumentando en la población de 75 y más años[14].

OBJETIVOS

Estudiar la prevalencia de sarcopenia y su relación con la situación funcional, cognitiva, emocional, capacidad de movilidad y valoración nutricional; en un grupo de adultos mayores que concurren a consultorios de geriatría y en una muestra de adultos mayores que asisten a talleres comunitarios, todos autoválidos y residentes en Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) y área metropolitana, Argentina.

Los objetivos específicos son:

- Determinar la prevalencia de sarcopenia en una muestra de personas mayores ambulatorias aplicando los criterios de sarcopenia propuestos por el EWGOSP.
- Valorar si existen diferencias entre determinados parámetros sociodemográficos, funcionales y antropométricos en los adultos mayores con el síndrome, respecto de aquellos que no lo padecen.

MATERIAL Y MÉTODO

La presente investigación se enmarcó en un enfoque metodológico cuantitativo, transversal, de alcance descriptivo, correlacional, en función del establecimiento de las relaciones entre las variables evaluadas.

Población y muestra

Para la conformación de la muestra se convocó, durante el año 2013, a adultos mayores de 65 años que concurrieran a un consultorio ambulatorio de geriatría en el conurbano bonaerense y otro grupo de adultos mayores que asistían a talleres, en el contexto de la extensión comunitaria de la Escuela de Ciencia de Envejecimiento de la Universidad Maimónides de Buenos Aires.

Criterios de inclusión:

Se incluyeron a todos aquellos individuos de ambos sexos, mayores de 65 años, que presentaron un MMSE (Mini Mental State) igual o superior a 24; que recibieran hasta 4 medicamentos diferentes por día y que fuesen independientes para las todas Actividades de la vida diaria (AVD) y que poseyeran un Índice de Barthel superior a 70.

Todos los adultos mayores que integraron la muestra debieron aceptar la participación de forma voluntaria y firmar el consentimiento informado (Anexo 1).

Criterios de exclusión:

- Cualquier enfermedad en situación terminal (esperanza de vida estimada por el investigador de menos de 6 meses).
- Presencia de edemas o trastornos graves de la regulación hídrica que puedan alterar los resultados de la bioimpedanciometría.
- Deficiencia sensorial grave que les interfiera para realizar los procedimientos del estudio.
- Existencia de enfermedades neuromusculares.
- Recibir tratamiento con corticosteroides orales durante más de 30 días.
- Existencia de enfermedad grave o inestable que impida su inclusión en el estudio o pueda poner al individuo en algún riesgo.
- Presentar diagnóstico de cáncer, síndrome de mal absorción o haber sufrido de resección gastrointestinal.

Variables evaluadas.

El equipo de evaluación de las variables fue compuesto por médicos geriatras, nutricionistas, trabajadora social, psico-gerontólogos y profesores universitarios de educación física. Asistieron como colaboradores, docentes y alumnos de la licenciatura en Gerontología. Las variables fueron recabadas en una sola ocasión.

- Variables socio-demográficas: edad y sexo
- Parámetros antropométricos: Se midió la talla y peso de la persona para luego evaluar el estado nutricional mediante el indicador Índice de Masa Corporal (IMC) según los puntos de corte establecidos por la Organización Panamericana de la Salud[14].
- Situación funcional: Índice de Barthel15 (para las Actividades Básicas de la Vida Diaria): Es un instrumento para detectar diez actividades básicas de la vida diaria (AVD). Para su interpretación, la puntuación se agrupa en categorías de dependencia. Se tomó como valor de referencia, para ausencia de dependencia, un índice de 70.
- Situación cognitiva (MMSE): Consta de once ítems que permiten evaluar orientación témporo-espacial, memoria inmediata y diferida, atención y cálculo, lenguaje y capacidad viso-constructiva. La puntuación máxima es de 30 puntos. Puntuaciones por debajo de 24, indican deterioro cognitivo o demencia con leves variaciones dependiendo de la cultura y el nivel de escolaridad.16
- Riesgo de malnutrición: versión en español del Mini Nutritional Assessment[17-18].
  Sus ítems engloban: valoración antropométrica (peso, altura, magnitud de la pérdida de peso en el tiempo); valoración general (estilo de vida, medicación, movilidad); valoración dietética (número de comidas, ingesta de alimentos y líquidos, autonomía en la realización de comidas). El puntaje máximo es de 30, indicando malnutrición un puntaje menor a 17 y riesgo de malnutrición puntajes entre 17 y 23[5].
- Valoración del Estado afectivo: Geriatric Depression Scale (GDS) de Yesavage[19-20] utilizada para la valoración del estado de ánimo depresivo. Está formada por 30 preguntas con respuestas dicotómicas (sí/no) específicamente diseñada para la población de adultos mayores; con una elevada sensibilidad y especificidad y con una buena correlación con otras escalas clásicas utilizadas para el cribado de depresión. Existe una versión abreviada de 15 ítems, que es la que finalmente se utilizó por ser ampliamente sensible y por validación al idioma.
  A los efectos de determinar la existencia de depresión se tomó un punto de corte de 5 o más respuestas positivas.
- Factores Protectores/de Riesgo en el proceso de envejecimiento (FAPREN[21]). Formado por ochenta ítems, permite evaluar rápidamente los factores psíquicos de personalidad protectores/de riesgo en el proceso de envejecimiento[4]. Al ser autoadministrable y con opciones de respuesta dicotómicas (VF), resulta ágil para su administración en adultos mayores. Permite la evaluación de: Autocuestionamiento; Flexibilidad y Cambio; Reflexión y Espera; Riqueza Psíquica; Pérdidas y Compensación con Ganancias; Diversificación de Vínculos e Intereses; Construcción de Vínculos Inter-generacionales; Autocuidado y Dependencia; Anticipación de la propia vejez y de la finitud.

Para el diagnóstico de Sarcopenia se determinó:

- Fuerza muscular: se midió la fuerza máxima de prensión de la mano empleando un dinamómetro Jamar modelo 5030J1 con registro de fuerza en kilogramos (unidad de masa), y siguiendo un protocolo estándar (paciente en posición sentada, preferiblemente en la mano dominante con el codo a 90?). Se consideró fuerza máxima al valor más elevado de 3 mediciones separadas 1 minuto entre sí. Se consideró alterada cuando fue menor de 30 kg en varones y 20 kg en mujeres[24].
- Masa muscular: Se realizó mediante técnica estándar de bio-impedanciometría (BIA), utilizando una mono-frecuencia de 100 KHz (equipo In Body 120) con la colocación de 4 electrodos (dos a nivel de la mano y otros dos a nivel del pie homolateral), con el sujeto en bipedestación y los miembros superiores en abducción de 30°. La impedancia bioeléctrica es una técnica utilizada para medir la composición corporal, basada en la capacidad que tiene el organismo para conducir una corriente eléctrica. Se denomina impedancia a la oposición de un conductor al flujo de una corriente alterna, y la medida de la misma está compuesta por dos vectores: resistencia y reactancia[25]. Estos dos parámetros físicos dependen del contenido en agua y de la conducción iónica de los volúmenes biológicos. Tal conductividad eléctrica es mayor en el tejido magro, respecto al tejido adiposo, ya que el primero contiene prácticamente casi toda el agua y los electrólitos del cuerpo. Los valores obtenidos de masa muscular en kilogramos (kg) por la medición por BIA se indicarán según el índice de masa muscular definido como la masa muscular expresada en kg en relación al cuadrado de la talla, en metros (m) de la persona (kg/m2).
- Para la variable masa muscular se tomó como valor de referencia para la normalidad un Índice de Masa Muscular Esquelética (IMME) de 7,23kg/m2 para hombres y de 5,67kg/m2 para mujeres. Estos valores están basados en 2 desvíos estándar por debajo de la media de adultos jóvenes. Constituyendo sarcopenia todos los valores inferiores a los mencionados.
- Rendimiento físico: se registra la velocidad habitual de la marcha (VM) en un trayecto de 6 metros[26] tomando la menor de dos medidas y registrándola en segundos. Es una prueba práctica y simple de movilidad, que permite predecir eventos adversos, fragilidad y discapacidad en adultos mayores (hospitalización, requerimiento de un cuidador, institucionalización, caídas, fracturas, etc.). La VM >1.1 m/seg es considerada normal y < 0.8 m/seg predice no solo caídas, sino también posibilidad de eventos de salud adversos.
- Sumado a este indicador, se valoró a través del Test Get up and go timed 27 los problemas de equilibrio en la

población. Consiste en una serie de consignas en las que el sujeto debe levantarse de una silla con apoyabrazos, caminar tres metros, girar sobre sí mismo, retroceder los tres metros y volver a sentarse. Una puntuación de 3 o más implica riesgo de caerse.

Estudio Piloto.
Se realizó una evaluación de referencia para determinar la adecuación de los instrumentos a la población objeto de estudio, el ajuste y adaptación de los mismos y el análisis de los primeros resultados a fin de hacer las modificaciones y redefiniciones pertinentes al diseño planteado. Esta prueba permitió el adiestramiento y corrección de desvíos observaciones por parte de los investigadores.

Aspectos éticos.
Los cuestionarios aplicados fueron dirigidos, anónimos y de respuesta voluntaria. Se aseguró la confidencialidad de los datos. El protocolo fue revisado y aprobado por el Centro de Estudios Biomédicos, Biotecnológicos, Ambientales y de Diagnóstico (CEBBAD) de la Universidad Maimónides. Los participantes firmaron un consentimiento autorizando el uso de los datos obtenidos en este estudio.

Análisis estadístico.
El análisis de los datos se realizó a través del programa Excel® 2010 y el sistema de análisis estadístico y gestión de datos (SPSS 20.0 para Windows) siguiendo las recomendaciones de uso de Gadner[28] y de Aron y Aron[29].

Las variables se presentan en forma de proporción y/o media y desviación estándar. Se aplicaron contrastes paramétricos, (t de Student) para las comparaciones ajustadas a la media y contrastes no paramétricos (Chi-cuadrado). A su vez, se utilizó la prueba de t de Student para contrastar dentro del grupo de sarcopénicos la presencia de sobrepeso y obesidad relacionado con el IMM y el IMC y su correlación con el deterioro cognitivo y depresión, así como con factores psíquicos protectores.

RESULTADOS.

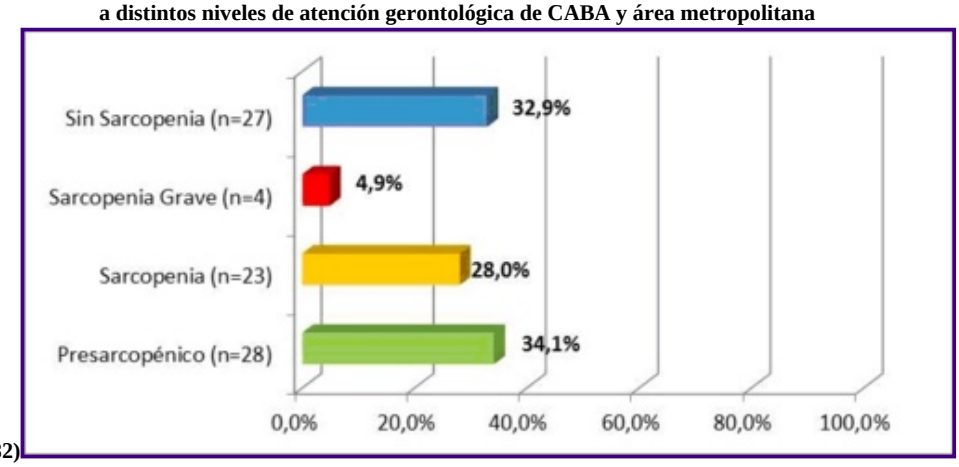
Se evaluó a 82 adultos, mayores de 65 años. La media de edad fue 75,3±6,3 años. La proporción de mujeres fue de un 81,7% y un 18,3% hombres. El peso y talla promedios fueron 68,5±13,7Kg y 1,58±0,93m (Tabla 1).

Tabla N° 1: Descripción de las variables involucradas (n=82).

Variables	Media ± DE	Mínimo	Máximo
Edad (años)	75,38±6,29	61	88
Género	♀67 (81,7%)	♂15 (18,3%)	
Peso (kg)	68,53±13,71	45	111
Talla (cm)	158,11±9,35	140	184
IMC (kg/m2)[A]	27,40±5,06	18	41
IMME (Kg/m^2)[A]	6,58±1,13	4	10
Escala de Barthel	98,96±4,28	70	100
Situación Cognitiva (MMSE)[A]	29,13±4,64	12	37
Short MNA[A]	12,97±3,94	6	31
GeriatricDepressionScale (Yesavage)	2,57±2,46	0	10
FAPREN[A]	57,39±9,60	35	77
Índice de comorbilidad de Charlson	0,98±1,17	0	5
Fuerza Muscular (FPP)[A]	23,88±8,09	10	55
Velocidad de marcha	1,18±0.37	0.1	3

El 67% (n=55) de la muestra presentó algún grado de sarcopenia, de los cuales un 34,1% (n=28) manifestó pre-sarcopenia, un 28% (n=23) sarcopenia y un 4,9% (n=4) sarcopenia grave (Figura 1).

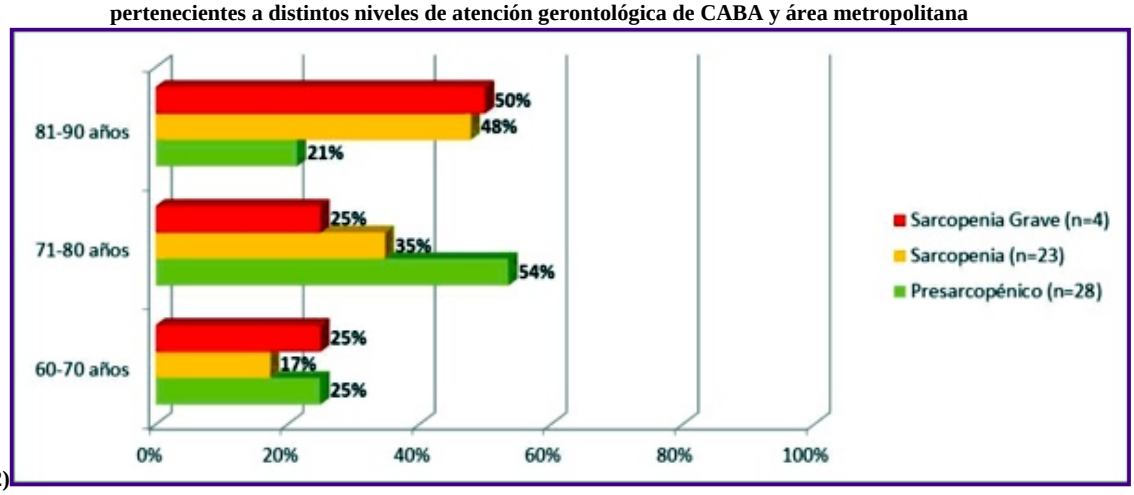
Figura 1: Descripción de la prevalencia de Sarcopenia en los adultos mayores pertenecientes a distintos niveles de atención gerontológica de CABA y área metropolitana



(n=82)

Al dividir a la población de estudio por grupo etario, se observó en los adultos menores a 70 años, una prevalencia de sarcopenia 17%, en los adultos de edad comprendida entre 71 y 80 años, 35% y en los mayores de 81 años, 48% (Figura 2).

Figura 2: Descripción de la prevalencia de Sarcopenia en los adultos mayores por grupo etario, pertenecientes a distintos niveles de atención gerontológica de CABA y área metropolitana



(n=82)

La Tabla 2 muestra los resultados de las principales variables clínicas, funcionales, cognitivas y antropométricas en el estudio, sin existir diferencias significativas entre los grupos (sarcopénicos y no sarcopénicos). El riesgo de caídas fue mayor en el grupo sarcopénico con un 11% (1,18±0.37) respecto del grupo que no presentó sarcopenia con un 7,4%, no representando una diferencia significativa (p=0,50)

Tabla 2: Descripción de las principales variables clínicas, funcionales, cognitivas y antropométricas en estudio, entre los grupos (sarcopénicos y no sarcopénicos).

Variables evaluadas	Sin sarcopenia			Con sarcopenia			Significación
Estado Nutricional (IMC)	n	%	95%IC	n	%	95%IC	
	27	32,9	28,4-33	55	67,1	24,7-26-7	p=0,000
Bajo peso	0	0,0%		1	1,8%		
Normopeso	4	14,8%		24	43,6%		
Sobrepeso	10	37,0%		24	43,6%		
Obesidad	11	40,7%		6	10,9%		
Obesidad Mórbida	2	7,4%		0	0,0%		
Velocidad de la Marcha							
Normal	25	92,6%	1,41-2,51	49	89%	1,53-2,21	p=0,50[a]
Riesgo de caída	2	7,4%		6	11%		
Riesgo malnutrición (MNA)							
Malnutrición	1	3,7%	11,3-15,4	2	3,6%	11,8-13,6	p=0,93[a]
Normal	21	77,8%		44	80,0%		
Riesgo Malnutrición	5	18,5%		9	16,4%		
Diagnóstico Yesavage							
Depresión Leve	2	7,4%	1,3-2,9	7	12,7%	2,08-3,5	p=0,36[a]
Normal	25	92,6%		47	85,5%		
Depresión Grave	0	0,0%		1	1,8%		
Diagnóstico Barthel							
Autónomo	24	88,9%	98,3-100,1	51	92,7%	97,4-100,1	p=0,61[a]
Dependencia Leve	3	11,1%		4	7,3%		
Diagnóstico MMSE							
Deterioro Cognitivo Leve	1	3,7%	27-30,8	8	14,5%	27,9-30,4	p=0,64[a]
Deterioro Cognitivo Moderado	1	3,7%		1	1,8%		
Sin deterioro	25	92,6%		46	83,6%		
Diagnóstico FAPREN							
Mediano Riesgo	15	55,6%	53-61,4	31	56,4%	55-59,9	p=0,912[b]
Sin Riesgo	12	44,4%		24	43,6%		
Índice de Comorbilidad de Charlson							
Riesgo Alto	27	100%	0,69-1,68	54	98,2%	0,56 - 1,18	p=0,24[a]
Riesgo Medio	0	0		1	1,8%		

[a] Sin diferencia estadística a través de Pearson Chi^2 (>0,05).
[b] Sin diferencia estadística a través de T Student(>0,05).

Del total de los individuos que presentaron sarcopenia, el 54,5% presentó sobrepeso u obesidad; compuesto por 43,6% de sobrepeso y 10,9% de obesidad. Esta relación entre IMME e IMC resultó significativa (r: 0,45; p: 0,0004) (Figura 3); marcando la existencia de obesidad sarcopénica.

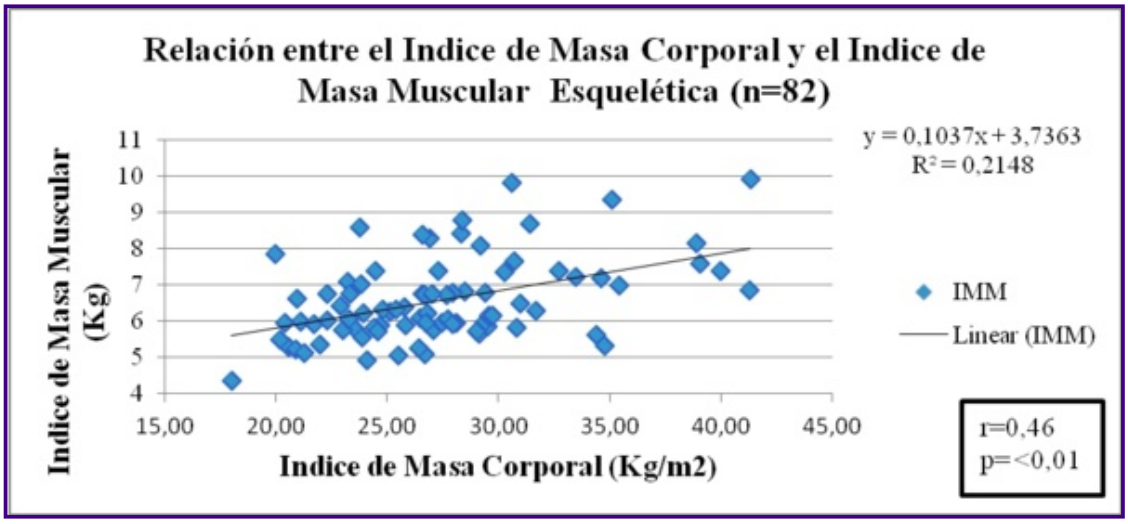


Figura 3: Relación entre el índice de Masa Corporal y el Índice de Masa Muscular Esquelética.

Según el Mini Nutritional Assessment (MNA), el 20% de los adultos mayores sarcopénicos presentan binomio Riesgo de Malnutrición y Malnutrición (Tabla 2).

Si bien el 16,3% de los pacientes sarcopénicos manifestó un deterioro cognitivo leve y moderado (MMSE), y un 14,5% manifestó depresión (Yesavage), estos no aportaron resultados significativos en relación a la presencia de sarcopenia.

Los factores psíquicos protectores (FAPREN) presentan un moderado riesgo de envejecimiento patológico (56,4%) sin relación significativa con sarcopenia.

Finalmente se evaluó el índice de comorbilidad, observando que el 100% de los sarcopénicos presentan riesgo (alto/moderado) en relación con la pluri-patología característica del grupo etario estudiado.

DISCUSIÓN

Al plantearnos esta investigación, nos propusimos evaluar la prevalencia de la sarcopenia en dos grupos de adultos mayores de 65 años, residentes en el área metropolitana de la CABA. Dichos grupos estaban compuestos por individuos de características fenotípicas similares. Toda la muestra estaba compuesto por adultos mayores jóvenes e independientes para las AVD. Todos cumplían con el requisito de poder realizar las pruebas funcionales basadas en la ejecución.

En nuestra muestra se obtuvo una tasa de presencia de sarcopenia de 28%, también se buscó identificar a los individuos con pre-sarcopenia (34,1%) e independientemente del hallazgo de sarcopenia y se observó la existencia de 4,9% de personas con sarcopenia grave. Esta clasificación se enmarcó en las recomendaciones del consenso del EWGSOP.

Los valores hallados coinciden con otras investigaciones realizadas en Norte América y Europa. En un estudio con más de 800 adultos mayores seleccionados al azar, se halló un 13% de sarcopenia a la edad de 65 años, un 24% a los 70 y un 50% en los mayores de 80 años. Se halló también un incremento significativo del riesgo de discapacidad asociado a la presencia de sarcopenia[30].

En un trabajo más reciente, Masanés Torán et al[7] expresan que "la gran variabilidad observada en la prevalencia de sarcopenia en la población anciana se debe a diferentes factores, pero esencialmente depende de las características de la población estudiada (general, sana, enferma) y de la metodología empleada". En nuestro estudio dicha población estaba conformada por individuos adultos mayores con un rango etario que abarcaba desde los 65 hasta los 88 años, con una media de 75 años, con lo que representaba a una población de adultos mayores jóvenes. En los trabajos de su autoría, Masanés conformó las muestras con una población de entre 70 y 85 años, cuyos resultados arrojaron una prevalencia de sarcopenia para los hombres del 10% y para las mujeres del 33%, ambas cifras coincidentes con los resultados obtenidos en la muestra del área metropolitana de Buenos Aires. En el mismo del autor mencionado la prevalencia de sarcopenia entre los individuos de entre 75 y 95 años alcanzó el 36% de los hombres y al 65% de las mujeres, obteniéndose coincidencia con nuestros resultados.

Otro aspecto a tener en cuenta, es el descenso de la masa muscular que acontece a lo largo del proceso de envejecimiento, éste se encuentra fuertemente ligado a un aumento de la masa grasa. En personas mayores es conocido como obesidad sarcopénica (OS)[31].

En nuestra investigación se observó que el 54,5% de los sarcopénicos presentó obesidad sarcopénica, con el consiguiente incremento del riesgo de fragilidad.

Con respecto a las debilidades del estudio debemos reconocer que la muestra era estadísticamente insuficiente. Se comenzó con una muestra de 250 adultos mayores, que a través de los filtros impuestos por los criterios de inclusión y exclusión quedó conformada por 82 participantes, de los cuales concluyeron el estudio 81.

La fortaleza del estudio está dada por la constitución de la muestra, ya que su heterogeneidad en cuanto a nivel del estrato socio-cultural (con rango que abarcaba desde individuos analfabetos hasta universitarios, pasando por todos los niveles educativos) y socio-económico y lugar de residencia (Capital y Conurbano bonaerense) permitió establecer la autonomía de esas variables respectos de la sarcopenia.

CONCLUSIÓN

La prevalencia de sarcopenia fue significativa en la muestra estudiada. En los individuos con sarcopenia se observó que presentaban baja repercusión en la funcionalidad a través de los parámetros obtenidos por velocidad de marcha, prueba de levántate y anda cronometrada y Escala de Barthel en comparación con el grupo de la muestra sin sarcopenia.

Fue significativa la existencia de obesidad sarcopénica entre los voluntarios con pre-sarcopenia y sarcopenia definida. No se obtuvo relación significativa con el deterioro cognitivo ni con la depresión.

AGRADECIMIENTOS.

Trabajo de campo realizado en el desarrollo de la investigación: Estrampes Mónica, Roldán Ethel, Aptekman Sofía, González Alcira, Manzano Laura, Szokalo Marta, Lavanda Ivana, Wajchman Melisa.

Alumnas de Gerontologia: Ariela Sal, Dafne Goldstein y Lucila Armesto Colaborador de Ed Física: Fabrizio Corvaro Rubio

REFERENCIAS

1.- Organización Mundial de la Salud (OMS). 10 datos sobre el envejecimiento de la población. 2012.

2.- Cruz-Jentoft, A J. Baeyens J P, Bauer J M, Boirie Y, CederholmT, et al. (2010) Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis Age and Ageing; 39: 412-423 doi: 10.1093/ageing/afq034 Published electronically Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People

3.- Neugarten Bernice L. Perspectivas sociológicas del ciclo vital. Los significados de la edad. Editorial HERDER S.A. (España) 1ª ed., 1ª imp. 1999. p: 107-130.

4.- Zarebski G. El curso de la vida: Diseño para armar. Buenos Aires: Universidad Maimónides, 2005.

5.- Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. (2001) Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J GerontolABiolSciMedSci; 56: M146-56

6.- Rosenberg I. Summary comments: epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. Am J ClinNutr. 1989; 50:1231-3.

7.- Masanés Torán F, Navarro López, M. Sacanella Meseguery E y López Soto, A (2010) ¿Qué es la sarcopenia? Semin. Fund. Esp. Reumatol.;11(1):14-23

8.- Hughes VA, Frontera W, Rubenoff R, Evans W y Fiatarone M (2002) Longitudinal changes in body

compotition in older men and women: role of body weight change and physical activity. AmJClinNutr; 76:473-81

9.- Serra Rexach J. A. (2006) Consecuencias clínicas de la sarcopenia. Nutr. Hosp. 21 (Supl. 3) 46-50.

10.- Cruz-Jentoft, A J. CuestaTriana, F Gómez-Cabrera, M C López-Soto, A Masanés, F et al. (2011) La eclosión de la sarcopenia: Informe preliminar del Observatorio de la Sarcopenia de la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. Rev. Esp. Geriatr. Gerontol. doi:10.1016/j.regg.2010.11.004

11.- Osuna-Pozo,CM Serra-Rexach, J AViña, J Gómez-Cabrera, M C Salvá, A Ruiz, D Masanes, F Lopez-Soto, A Formiga, F Cuesta F Cruz-Jentoft A. (2013) Prevalencia de sarcopenia en consultas de geriatría y residencias. Estudio ELLIRevEspGeriatrGerontol.http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2013.01.006

12.- Macías Núñez JF, Guillen Llera F, Ruipérez I. Geriatría desde el principio. Barcelona: Glosa; 2001.

13.- Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G, Morley J, Cesari M, Onder G et al. Sarcopenia: its assessment, aetiology, patogénesis, concequences and future perspectivas. J Nutr Health Aging 2008; 12:433-50.

14.- Organización Panamericana de la Salud (OPS). Módulo 7: Módulos de valoración clínica. Evaluación social del adulto mayor. 2010. p: 1-96.

15.- Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation the Barthel Index. Md Med J 1965:14:61-65.

16.- Folstein MF, Folstein S, Mchugh PR. Mini-Mental State: A practical method for grading the cogntive state of patients for the clinicians. J. Psych. Res. 1975; 12 (3): 189-198.

17.- Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of the MNA® - Its History and Challenges. J Nutr Health Aging 2006; 10:456-465.

18.- Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006; 10:466-487.

19.- Yesavage, JA. Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, et al. Development and validation or a geriatric depression screening cale: A preliminary report. Journal of Psychiatric Research, 17, 37-49.

20.- Martinez de la Iglesia J, Onís Vilches MC, Dueñas Herrero R, Aguado Taberna C, Albert Colomer C, Luque Luque R. Versión española del cuestionario de Yesavage abreviado (GDS) para el cribado de depresión en mayores de 65 años: Adaptación y validación. Medifam. 2002; 12: 620-30.

21.- Zarebski, G. Factores protectores para el envejecimiento, en: Narcisismo, resiliencia y factores protectores en el envejecimiento: Nuevos aportes al campo de la intervención e investigación en Psicogerontología. Compiladora: Aracelli Marconi. Bs. As. En Prensa.

22.- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR.: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J ChronicDis 1987; 40(5): 373-383.

23.- Charlson ME, Charlson RE, and Paterson JC, et al.: The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primare care patients. J Clin Epidemiol 2008; 61(12): 1234-1240.

24.- Mahn Arteaga JK, Romero Dapueto CP. Evaluación de la fuerza de puño en sujetos adultos sanos mayores de 20 años de la Región Metropolitana [Tesina de Graduación]. Lic. en Kinesiología. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. 2005.

25.- Chumlea WC1, Guo SS. Bioelectrical impedance and body composition: present status and future directions. Nutr Rev. 1994 Apr; 52(4):123-31.

26.- Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, Simonsick EM, Harris TB, et al. Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the Health, Aging and Body Composition Study. J Am Geriatr Soc. 2009 Feb; 57(2):251-9.

27.- Podsiadlo D, Richardson S The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly

persons. J Am Geriatr Soc. 1991 Feb; 39(2):142-8.

28.- Robert Gardner. Estadística para psicólogos utilizando SPSS (en papel). Prentice hall México, 2003. ISBN: 9789702603474

29.- Aron A, Aron E. Estadística para psicología. Ed. Pearson education. Buenos Aires. 2001.

30.- Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. Am J Epidemiol. 1998 Apr 15; 147(8):755-63.

31.- Gómez-Cabello, A. Vicente Rodríguez, S. Vila-Maldonado, J. A. Casajús y I. Ara. Envejecimiento y composición corporal: la obesidad sarcopénica en España. Nutr. Hosp., Madrid, 27 (1). 2012.

CORRESPONDENCIA:
Dr. Julio Nemerovsky,
La Brasita 1048,
Ciudad Evita (1778)
Buenos Aires, Argentina.
neme @ speedy.com.ar

CONFLICTO DE INTERÉS.
Sin conflicto de interés.

Comentario del revisor Dr. Jose R. Jáuregui. Presidente de la Sociedad Argentina de Geriatría y Gerontología. Buenos Aires. Argentina.

Este trabajo es el primero hecho en la Argentina evaluando la prevalencia de sarcopenia en población general. Mantiene los estándares de evaluación de composición corporal, con bioimpedanciometría de acuerdo a Janssen y colaboradores.

Los resultados muestran una prevalencia similar a la reportada en la literatura internacional, en una población urbana y domiciliaria. Desde el punto de vista metodológico se trata de un estudio correcto y que tiene el valor de aportar datos propios de nuestra población en Argentina, para el manejo de este problema prevalente en adultos mayores.

Comentario de la revisora Dra. Romina Rubin. Coodinadora Médica del Hogar para adultos mayores LeDor VaDor, Buenos Aires, Argentina

La fragilidad es un concepto relativamente nuevo complejo y controvertido.

Se trata de un síndrome predominantemente biológico, producto de la disminución de la reserva homeostática del organismo y de la resistencia frente al estrés, lo cual incrementa su vulnerabilidad para muchos efectos deletéreos, incluyendo el mayor uso de los servicios de salud, mayor riesgo de inmovilidad, de discapacidad y muerte.

Aunque no hay todavía una definición ni criterios universalmente reconocidos para su descripción, ello no ha obstaculizado su identificación a través de la adopción de hallazgos consistentes y sistemáticos. Sin embargo, las diferentes definiciones y concepciones de la fragilidad han incluido diversos componentes entre los que se incluyen las capacidades físicas, la función cognoscitiva, características psicológicas, y factores sociales.

La pérdida involuntaria del músculo esquelético asociada al envejecimiento llamada sarcopenia es para muchos el hallazgo clínico distintivo de la fragilidad.

Fragilidad y la sarcopenia se superponen; la mayoría de las personas de edad avanzada frágiles presentan sarcopenia y algunas personas de edad avanzada con sarcopenia también son frágiles. El concepto general de fragilidad, sin embargo, va mas allá de los factores físicos, de modo que también abarca dimensiones psicológicas y sociales, como estado cognitivo, apoyo social y otros factores ambientales. La sarcopenia puede producir fragilidad, pero no todos los pacientes con sarcopenia son frágiles. La sarcopenia es dos veces más frecuente que la fragilidad. Diferentes estudios demuestran que el riesgo de caídas está significativamente elevado en sujetos con disminución de la fuerza muscular.

Debido a que la gravedad de la sarcopenia se refleja en el desempeño físico de las personas mayores, mediciones individuales o combinadas de sus capacidades físicas podrían convertirse en herramientas útiles y prometedoras para su aplicación clínica, y así identificar a los sujetos frágiles antes de la aparición de la discapacidad o de otra consecuencia adversa

- La sarcopenia es un elemento fundamental del modelo de la fragilidad pero no el único.
- La sarcopenia es la principal puerta de entrada al "ciclo de fragilidad".

Revista Electrónica de Biomedicina
Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

PACIENTE INFECTADO POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA, CON WESTERN BLOT NEGATIVO. CASO CLÍNICO.

Sandra Delgado Cuesta, Elsa Briones Cuesta, Sara Casáis Muñoz, Isabel Peña Pérez, José Luis Barba Cermeño, Mª Victoria Poncela García.

Servicio Análisis Clínicos, Hospital Universitario de Burgos Burgos, España

sdelgadoc @ saludcastillayleon.es

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2015;2:42-47

RESUMEN

Introducción: El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), es el agente causal del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Han sido identificados hasta la fecha dos tipos de virus VIH-1 y VIH -2, y varios subtipos. La técnica Elecsys HIV Combi PT del COBAS e 602 de Roche permite detectar simultáneamente anticuerpos anti-VIH y el antígeno p24. El kit bioblot HIV-1 plus es un ensayo inmunoenzimático cualitativo, que se diseñó como análisis complementario más específico para muestras que presentan reactividad repetida. La cuantificación de viremia por VIH se puede realizar mediante la determinación indirecta del ARN viral con el aparato COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1, versión 2.0.

Caso clínico: Varón de 70 años de edad, ingresa en medicina interna por afectación respiratoria. En las pruebas realizadas se objetiva neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y gastritis por citomegalovirus. Al paciente se le realizó la prueba de VIH en dos ocasiones y tanto el COBAS e 602 como el kit bioblot dieron un resultado negativo. No fue hasta la determinación del ARN viral, cuando se encontró la verdadera infección por este virus.

Discusión y Conclusión: La marcada inmunodepresión del paciente dio lugar a un falso negativo, ya que las técnicas utilizadas para diagnosticar VIH se basan, fundamentalmente, en la búsqueda de anticuerpos.

PALABRAS CLAVE: VIH. Inmunoensayo. ARN viral. Falso negativo.

SUMMARY

Introduction: The Human Inmunodeficiency Virus (HIV) is the causative agent of the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Two types of virus, called HIV-1 and HIV-2, and several subtypes have been identified to date. The Elecsys HIV Combi PT Roche COBAS e 602 technique can simultaneously detect anti-HIV antibodies and p24 antigen. The bioblot HIV-1 plus kit is a qualitative enzyme immunoassay. It was designed as a more specific supplementary test for samples with repeatedly reactive results. Quantification of HIV viraemia can be conducted by the indirect determination of the RNA viral load by means of the COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 apparatus, versión 2.0.

Case report: 70 year-old man is admitted in Internal Medicine with respiratory impairment. Tests conducted show pneumonia by Pneumocystis jiroveci and gastritis by cytomegalovirus. The patient underwent HIV test twice and

both COBAS e 602 and the bioblot kit were negative. It was not until the determination of the RNA viral load that the genuine HIV infection was found.

Discussion and conclusion: The severe inmunosuppression of the patient resulted in a false negative due to the fact that the techniques used to diagnose HIV are based on the search for antibodies.

Key words: HIV. Immunoassay. RNA viral. False negative.

INTRODUCCIÓN

La familia de los retrovirus es un grupo grande de virus. Uno de los miembros de esta familia, que infecta al ser humano son los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El virus de la inmunodeficiencia humana, es el agente causal del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), enfermedad viral caracterizada por la ausencia de respuesta inmunológica. La transmisión vírica tiene lugar por contacto sexual, exposición a sangre, hemoderivados y exposición perinatal. El sitio de latencia del virus son los linfocitos TCD4 causantes de la disfunción inmune[1].

Dos tipos de virus han sido identificados hasta la fecha VIH -1 y VIH -2. Además, varios subtipos han sido descritos, cada uno de ellos con una distribución geográfica diferente. El VIH-1 grupo M subtipo B es el más frecuente en América del Norte y Europa Occidental, el subtipo A es más común en Europa del Este y Asia Central, y el subtipo C en la India. VIH-2 es menos infeccioso y generalmente se limita a áreas del oeste africano.

VIH-1 puede ser dividido en 3 grupos: Grupo M (“main” master), grupo O (“outlier”atípico) y el grupo N (no M, no O). En el grupo M se han identificado al menos 9 subtipos diferentes (A, B, C, D, F, G, H, J, K) basándose en su relación genética. Además existen algunas variantes, resultantes de la combinación de dos o más subtipos diferentes y un nuevo grupo, el grupo P, ha sido recientemente identificado[2].

Normalmente de 6 a 12 semanas tras contraer la infección se pueden encontrar en el suero los anticuerpos frente a proteínas del VIH, anticuerpos que indican la presencia de una infección por este virus[3].

En las proteínas de envoltura del VIH -1 grupo M, el VIH -1 grupo O y VIH-2 la secuencia de epítopos inmodominantes difiere, por lo tanto es necesario que las técnicas de inmunoensayo sean dirigidas contra la detección de antígenos específicos para evitar errores en los resultados.

La técnica Elecsys HIV Combi PT del COBAS e 602 de Roche (4ª generación) es una prueba de screening que permite detectar simultáneamente el antígeno p24 del VIH 1, anticuerpos anti VIH-1 y anti VIH-2, detecta todas las subclases de anticuerpos y no solo la IgG. Debido a la detección del antígeno p24, es posible determinar el VIH alrededor de 6 días antes que con los ensayos de anticuerpos tradicionales. Así se consigue una mayor sensibilidad para reconocer la primoinfección y una ventana diagnóstica más corta [4-6].

Esta prueba utiliza antígenos recombinados derivados de las regiones env y pol, del VIH-1 (incluyendo el grupo O) y del VIH 2. Por otro lado para detectar el antígeno p24 se emplean anticuerpos monoclonales específicos. Este método ha sido estandarizado frente al VIH-1 (antígeno p24 del VIH 1) primer reactivo de referencia internacional de 1992, código 90/636 del Instituto Nacional de Estándares Biológicos y Control (NIBSC)[7].

Con el reactivo HIV Combi PT de Roche las muestras con un índice de corte (IC) < 0.90 son no reactivas, se consideran VIH negativo y no requieren más análisis. Las muestras con un IC dentro del intervalo $\geq$0.90 a < 1.0 se consideran limítrofes. Las muestras con un índice de corte $\geq$1.0 se consideran reactivas, es decir, VIH positivo. Las muestras limítrofes hay que redeterminarlas y si son repetidamente reactivas deben confirmarse según los algoritmos confirmatorios recomendados[7].

Otro método diagnóstico de VIH es el kit bioblot HIV-1 plus (western blot), un ensayo inmunoenzimático cualitativo para la detección de anticuerpos frente VIH-1 y VIH-2. Se diseñó como análisis complementario para la confirmación de los resultados obtenidos con las pruebas de screening, es más específico y se utiliza en el caso de muestras que presentan reactividad repetida por otros métodos más sensibles pero menos específicos, como el HIV Combi PT del COBAS e 602 de Roche. Consiste en antígenos víricos específicos de VIH-1 y un péptido sintético específico de VIH-2, que se adhieren a las tiras mediante procedimientos de electroforesis y electrotransferencia, lo

que le confiere mayor exactitud. Aun así, un blot negativo no constituye una garantía de la ausencia del agente causal del SIDA[8].

Por otra parte, y dejando a un lado las técnicas inmunoenzimáticas como pruebas diagnósticas de VIH, ha surgido la cuantificación de viremia por VIH, que se puede realizar mediante la determinación indirecta del ARN viral por medio de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos o por amplificación de señales como la reacción en cadena de la polimerasa[9]. La prueba COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1, versión 2.0 es una prueba de diagnóstico in vitro mediante amplificación de ácidos nucleicos totales para la detección cualitativa de ADN y ARN del VIH-1 en muestras de plasma humano. Este aparato utiliza técnicas de PCR para conseguir la máxima sensibilidad en la detección cuantitativa de ARN del VIH-1 en plasma[10].

CASO CLÍNICO

Acude a nuestro centro un varón de 70 años de edad con antecedentes personales de hipertensión, no fumador y bebedor moderado. El paciente ingresa en medicina interna por síndrome general y afectación respiratoria. Desde hace 4 meses tiene disnea de esfuerzo, opresión torácica, astenia e hiporexia. Ha perdido 10 Kg en 5 meses. No ha tenido fiebre. Muy discreta tos con expectoración blanquecina. La radiografía de tórax y abdomen eran normales, en la analítica sólo destacaba alteraciones menores en la serie blanca (neutrófilos absolutos 7,3 mil/microlitro, 79,9%, linfocitos absolutos 1,2 mil/microlitro, 13%), y serología positiva de Hepatitis B con Anti-HBc: Positivo, HBs-Ag: Negativo, Anti HBs 7934 UI/l. Los marcadores tumorales fueron negativos.

Progresivamente la disnea fue aumentado hasta ser II/IV siempre con opresión torácica y se ha acentuó la pérdida de peso. Se le pidió una batería de pruebas y se objetivó neumonía por *Pneumocystis jiroveci* con afectación intersticial bilateral, insuficiencia respiratoria aguda secundaria y gastritis por citomegalovirus (múltiples úlceras agudas). Se trataba de un paciente con una inmunodepresión severa por lo que se inició un estudio por parte de Hematología y además se pidió una nueva analítica para la determinación de VIH. En el laboratorio se realizó la serología anti-VIH en 2 ocasiones con la técnica Elecsys HIV Combi PT que resultaron negativas. Los valores obtenidos por esta técnica fueron 0,8 en la primera determinación y 0,3 en la segunda, por lo tanto no sería necesario continuar el algoritmo diagnóstico de VIH ni realizar análisis complementarios. En el estudio hematológico se observaron:

- Linfocitos totales: 4.9% (19-48%)
- Poblaciones linfocitarias: ·
    - Linfocitos CD3: 472.3 cells/microlitro (1292-2004)
    - Linfocitos CD4: 3.5 cells/microlitro (656-1245)
    - Linfocitos CD8: 444 cells/microlitro (360-881)
    - Cociente CD4/CD8: 0%

Es por ello, que en caso de no conocer ningún dato clínico, probablemente hubiéramos realizado solo el cribado habitual sin ir más allá, informándolo como resultado negativo. Sin embargo, al poseer un resultado tan ajustado (0,8) y a la vista de la información clínica, se decidió ampliar el estudio y realizar una nueva determinación usando el kit de bioblot, encontrando igualmente un resultado de western blot negativo.

Ante la discordancia entre las pruebas serológicas y el resto de pruebas de laboratorio y la situación clínica del paciente, con (infección por *Pneumocystis* y citomegalovirus, ambas enfermedades definitorias de SIDA según el grupo de estudio del SIDA-SEIM (GeSIDA)[11] se decidió realizar la determinación de carga viral de VIH mediante PCR con el equipo COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1, version 2.0, que objetivo que el paciente poseia 353000 copias/ml (valor de Referencia: < 20 copias/ml), con lo que se diagnostico definitivamente la infección por VIH estadio C3[6] (Tabla 1).

Tabla 1: Categorías clínicas para la codificación del VIH en mayores de 13 años

Categorías clínicas			
Categorías Inmunológicas	A Infección aguda asintomática o LPG	B infección sintomática no A no C	C Procesos incluidos en la definición de SIDA
1	A1	B1	C1
2	A2	B2	C2
3	A3	B3	C3

Categoría 1. Linfocitos CD4 mayor o igual a 500/mm3 en número absoluto o bien CD4 mayor o igual al 29%
Categoría 2. Linfocitos CD4 entre 200 y 499/mm3 o bien entre 14-28%
Categoría 3. Linfocitos CD4 menor de 200/mm3 o bien CD4 menor del 14%

Por ello se inició el tratamiento antirretroviral y dada la buena evolución se decide alta y control ambulatorio.

DISCUSIÓN

Disminuir el diagnóstico tardío de la infección por VIH es uno de los principales retos de la respuesta a la epidemia por este virus, el diagnóstico precoz de la infección reduce la morbilidad y la mortalidad de los pacientes[6]. De ahí la gran importancia que tiene poseer técnicas de alta sensibilidad y especificidad.

Como se puede observar en nuestro caso en un principio las determinaciones iniciales de VIH por inmunoensayo dieron como resultado un falso negativo. Con las técnicas de cuarta generación, más sensibles que las que utilizan anticuerpos convencionales, se reduce la posibilidad de estos falsos negativos. Aun así, este hecho puede darse en ciertas situaciones como son el periodo ventana previo a la seroconversión, y en menor medida, en estadios finales de la infección, trasplantados de médula ósea etc.

Por otra parte hay que tener en cuenta que los falsos negativos se dan en menor proporción que los falsos positivos, ya que los resultados negativos no son confirmados a no ser que exista una indicación clínica precisa que nos oriente.

Dentro de las causas de falsos negativos se encuentran también:

- Error técnico, fallos en el proceso de fabricación del equipo diagnóstico.
- Infección por tipos de VIH no detectables o no descritos.
- SIDA terminal con profunda inmunodepresión.
- Respuestas anómalas ante la infección VIH
- Tratamiento inmunosupresor prolongado y/o agresivo
- Disfunciones de linfocitos B
- Plasmaféresis, exanguinotrasfusión
- Neoplasias
- Errores de extracción o identificación
- Sujetos que inician tratamiento antirretroviral en el periodo agudo de la infección y/o mantienen carga viral indetectable largo tiempo.

Actualmente el desarrollo de las técnicas diagnósticas ha disminuido la posibilidad de falsos negativos, ya que los nuevos métodos permiten salvar ciertos problemas como son las respuestas de anticuerpos subóptimas generadas por las infecciones que tienen lugar debido a ciertos subtipos o grupos marginales del VIH [6,12], y por otra parte estas técnicas evolucionadas permiten a su vez detectar ciertos antígenos como el p24. Pero la detección de la antigenemia depende de varios factores como son[6]:

- El estadio de la enfermedad: solo el 10-20% de los infectados asintomáticos presentan antigenemia detectable, en cambio más del 70% de los pacientes con SIDA la revelan.
- Los pacientes de raza negra presentan con menor frecuencia antigenemia
- La administración de antivirales disminuye la antigenemia como consecuencia de una menor replicación viral.
- Las infecciones por patógenos oportunistas estimulan de un modo indirecto la producción de antígenos.

En el caso del estadio final de la infección por VIH o SIDA pueden desaparecer los anticuerpos contra proteínas estructurales del virus como son la: p24, p17, p55, etc. En algunos pacientes se ha observado la ausencia de criterios diagnósticos de positividad mediante western blot en esos meses finales de la enfermedad, como consecuencia del intenso deterioro inmunitario [13-14].

CONCLUSIÓN

Concluimos por nuestra parte, que probablemente la marcada inmunodepresión del paciente por encontrarse en un estadio muy avanzado de la enfermedad enmascarase ambas técnicas analíticas usadas (Elecsys HIV Combi PT del COBAS e 602 de Roche y el kit bioblot HIV-1 plus), ya que se fundamentan en la búsqueda de anticuerpos, que en el paciente han desaparecido.

En segundo lugar, es posible que nuestro paciente pertenezca a ese porcentaje minoritario de enfermos en los que la antigenemia no se detecta, a pesar de que las técnicas de inmunoensayo de cuarta generación estén preparadas para ello.

Siendo por estas dos razones que nos encontramos ante un falso negativo. Resolviendo este problema con la detección directa del RNA viral en plasma.

REFERENCES

1.- Bailey and Scott. Diagnóstico Microbiológico, 11º edición, Buenos Aires (Argentina). Editorial Médica Panamericana, 2004, capítulo 54, Métodos de Laboratorio en Virología Básica, p. 832-899.

2.- Laperche S, Leballais L, Ly TD, Plantier JC. Failures in the detection of HIV p24 antigen with the Determine HIV-1/2 Ag/Ab Combo rapid test. J Infect Dis. 2012; 206(12):1946-1947.

3.- Meier T, Knoll E, Henkes M, Enders G, Braun R. Evidence for a diagnostic window in fourth generation assays for HIV. J Clin Virol.2001; (1-2):113-6.

4.- Rosenberg NE, Kamanga G, Phiri S, Nsona D, Pettifor A, Rutstein SE, Kamwendo D, Hoffman IF, Keating M, Brown LB, Ndalama B, Fiscus SA, Congdon S, Cohen MS, and Miller WC. Detection of Acute HIV Infection: A Field Evaluation of the Determine® HIV- 1/2 Ag/Ab Combo Test. J Infect Dis. 2012; 205(4): 528–534.

5.- Lewis JM, Macpherson P, Adams ER, Ochodo E, Sands A, Taegtmeyer M. Field accuracy of fourth-generation rapid diagnostic tests for acute HIV-1: a systematic review. AIDS. 2015; 29(18):2465-71.

6.- Gatell JM, Cloet B, Podzamczer D, Miró JM, Mallolas J. Guía práctica del SIDA. Clínica diagnóstico y tratamiento. 12º edición, Zamora (España). Editorial Escofet Zamora S.L, 2013, capítulo 3, Diagnóstico de laboratorio de la infección por VIH-1, p55-72.

7.- HIV combo PT. HIV-1 antigen and total antibodies to HIV-1 and HIV-2. http://www.rochecanada.com/content/dam/roche_canada/en_CA/documents/package_inserts/HIVCombiPT-05390095190-CAN-V7-EN.pdf

8.- Bioblot HIV-1 Plus. Available in: http://www.biokit.com.

9.- Cogswell HA, Ohadi E, Avila C. Viral-load point-of-care technologies to achieve an AIDSfree generation. Future Microbiol. 2015;

10.- Conway DP, Holt M, McNulty A, Couldwell DL, Smith DE, Davies SC, Cunningham P, Keen P, Guy R. Multi-centre evaluation of the Determine HIV Combo assay when used for point of care testing in a high risk clinic-based population. PLoS One. 2014; 9(4):e94062.

11.- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Plan Nacional sobre Sida, Guía de recomendaciones para el diagnóstico precoz de VIH en el ámbito sanitario, 2014.

12.- Vetter BN, Orlowski V, Niederhauser C, Walter L, Schüpbach J. Impact of naturally occurring amino acid variations on the detection of HIV-1 p24 in diagnostic antigen tests. BMC Infect Dis. 2015; 15:468

13.- Ellenberger DL, Sullivan PS, Dorn J, Schable C, Spira TJ, Folks TM, Lal RB. Viral and immunologic examination of human immunodeficiency virus type 1-infected, persistently seronegative persons. J Infect Dis. 1999;180(4):1033-42.

14.- Zhang Y, Wang J, Wilson GJ, Tang YW, and Lu HZ. Negative Results of a Rapid Antibody Test for HIV in a 16-Month-Old Infant with AIDS. Annals of Clinical & Laboratory Science, vol. 38, no. 3, 2008.

CORRESPONDENCIA:
Sandra Delgado Cuesta
Servicio Análisis Clínicos
Hospital Universitario de Burgos
09006 Burgos
sdelgadoc @ saludcastillayleon.es

Revista Electrónica de Biomedicina
Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

REHABILITACIÓN DEL ACCIDENTE CEREBRO-VASCULAR EN ADULTOS MAYORES

Ricardo J Facchín MD[1], José R Jauregui PhD[2]

**[1]Sección de Kinesiología y [2]Unidad de Biología del Envejecimiento.
Hospital Italiano de Buenos Aires.
Buenos Aires. Argentina**

ricardo.facchin @ hospitalitaliano.org.ar

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2015;2:48-55.

Comentario del revisor Dr. Hugo Schifis. Médico Geriatra. Director del Curso Superior de Geriatría y Gerontología de la Universidad de Buenos Aires, Argentina

Comentario del revisorDr. Alberto Bonetto. Médico Geriatra. Sociedad Argentina de Geriatría y Gerontología. Buenos Aires. Argentina.

RESUMEN

La enfermedad cerebrovascular (ECV) o Ictus es uno de los problemas de salud pública más importante ya que es la segunda causa de muerte en el mundo según la OMS y la primera de discapacidad permanente de aparición súbita en pacientes mayores de 65 años. Debe tenerse siempre en cuenta la recuperación funcional después del ictus reflejan los procesos reparadores en la zona peri infarto adyacente al daño. Se piensa que esto ocurre en forma temprana, quizá en las primeras 3-4 semanas post-ictus. Se considera entonces que el entrenamiento repetitivo resulta un estímulo crítico para las nuevas conexiones funcionales dentro del tejido cerebral remanente y sano.

El inicio de la rehabilitación debe comenzarse tan pronto como el paciente este estable clínicamente. Los resultados funcionales dependerán de este comienzo precoz, teniendo en cuenta por supuesto la tolerancia del paciente al esfuerzo. Concluimos entonces que la rehabilitación neuromuscular emprendida en forma temprana e interdisciplinaria es una instancia terapéutica crucial para el paciente afectado por accidente cerebro-vascular, sobre todo en edad avanzada.

PALABRAS CLAVE: Rehabilitación. Accidente cerebro vascular. Anciano.

SUMMARY: STROKE REHABILITATION IN THE ELDERLY

Cerebrovascular disease (CVA) or stroke is one of the most important problems of public health as it is the second

leading cause of death worldwide according to WHO and the first permanent disability of sudden onset in patients over 65 years. It should always be considered functional recovery after stroke reflect the reparative processes in the area adjacent to peri ischemic damage. This is thought to occur early, perhaps in the first 3-4 weeks post-stroke. Then it considered the repetitive training is a critical stimulus for new functional connections within the healthy brain tissue and remaining.

The begining of rehabilitation should be started as soon as the patient is clinically stable. The functional results depend on this early onset, of course considering the patient's tolerance to stress. We conclude that neuromuscular rehabilitation undertaken in early and interdisciplinary therapeutic instance is crucial for the patient affected by stroke, especially in the elderly.

KEY WORDS: Rehabilitation. Stroke. Elderly

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cerebrovascular (ECV) o Ictus es uno de los problemas de salud pública más importante ya que es la segunda causa de muerte en el mundo según la OMS y la primera de discapacidad permanente de aparición súbita en pacientes mayores de 65 años. Muchos de los pacientes que sobreviven sufren secuelas importantes, que les limitan en sus actividades de la vida diaria. Habitualmente tienen una elevada morbi-mortalidad en adultos mayores, muriendo los pacientes al año en un 50% aproximadamente, y un 10% a partir de entonces año tras año. Solo un 25% de los sobrevivientes tienen recuperación funcional adecuada o aceptable. La ECV es la causa de su discapacidad uno de cada cuatro personas discapacitadas[1-2].

El equipo de rehabilitación (kinesiólogo-terapista ocupacional-médico-enfermeras-trabajador social-psicólogo-fonoaudiólogo) tiene un rol de suma importancia en la rehabilitación del paciente afectado por un accidente cerebro vascular (ACV), ya que ayuda a compensar su discapacidad residual, trabajando conjuntamente con el enfermo para que logre obtener la mayor independencia posible y alcance por ende una mejor calidad de vida. La rehabilitación no revierte el daño cerebral, ni los signos piramidales consecuentes, pero si puede ayudar sustancialmente que el anciano logre la mayor funcionalidad posible a largo plazo. La rehabilitación es un proceso continuo y dinámico que se va ajustando en el tiempo a las características del paciente en cuanto a sus necesidades, evolución, expectativas, soporte y redes sociales[3-4].

Debe tenerse siempre en cuenta la recuperación funcional después del ictus, disminución de la excitabilidad de la corteza motora y de las representaciones corticales, reflejan los procesos reparadores en la zona peri infarto adyacente al daño. Estos incluyen la resolución de factores locales como el edema, la absorción de tejido necrótico y la abertura de canales colaterales para la circulación hacia el área lesionada[5-12]. Se piensa que esto ocurre en forma temprana, quizá en las primeras 3-4 semanas post-ictus[13]. Tan cierto como esto es que el principal proceso responsable de la recuperación funcional posterior a la etapa reparadora inmediata, probablemente sea el de la reorganización de los mecanismos neuronales dependientes del uso, por lo cual la neuroplasticidad adaptativa es inevitable tras una lesión cerebral aguda, y es muy probable que la rehabilitación pueda influir en ella, con la posibilidad de consecuencias positivas o negativas.

Es razonable entonces plantear que el entrenamiento repetitivo en las tareas de la vida diaria sean un estímulo crítico para las nuevas o más eficaces conexión funcionales dentro del tejido cerebral remanente y sano[5-13].

El tratamiento rehabilitador precoz se inicia en las Unidades de Cuidados Críticos de manera interdisciplinaria con el cuidado posicional, la prevención de erosiones cutáneas y asistencia respiratoria, sea en el manejo del respirador o bien en la toilette del tracto bronquial. Estará dirigido a evaluar la severidad del ACV y a la prevención de complicaciones: úlceras por presión, contracturas musculares, posiciones viciosas, trombosis venosas, etc. En esta situación pueden utilizarse escalas estandarizadas como la NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) al ingreso del paciente y al momento del alta. También se debe evaluar y tener en consideración el nivel de conciencia y estado cognitivo, la deglución, la continencia de esfínteres, el estado de la piel y el riesgo de úlceras por presión y la movilidad del paciente. El inicio de la rehabilitación debe comenzarse tan pronto como el paciente este estable clínicamente. Los resultados funcionales dependerán de este comienzo precoz. Siempre se debe tener en cuenta la tolerancia del paciente al esfuerzo. Este tratamiento precoz está dirigido al tratamiento postural y a la movilización temprana.

El proceso de rehabilitación post-ictus puede dividirse en las siguientes etapas:

A) Etapa inicial En esta etapa inicial los objetivos de la fisioterapia son[3-4]:

- Prevención de problemas respiratorios
- Prevención de problemas cutáneos, articulares y del tono muscular
- Posición correcta en la cama
- Protección de las amplitudes articulares
- Estimulación de la funcionalidad
- Iniciar la sedestación lo antes posible

Es aconsejable repartir la terapia a lo largo del día, en dos o tres sesiones cortas (10-15´) según la tolerancia del paciente. El sobre esfuerzo o la rehabilitación intensiva solo agota al anciano y puede alterar la calidad del movimiento voluntario del lado enfermo y agotar al hemicuerpo sano.

B) Etapa de la sedestación

Esta comienza cuando el paciente está estabilizado clínicamente y tolera correctamente el tratamiento de la primera fase. Habitualmente en esta etapa los pacientes ya están estables y son trasladados a la sala de agudos. Se considera que un buen plan de sedestación requiere[2-4]:

Una base de soporte amplia en espalda y zona glútea

- Tronco alineado
- Caderas, rodillas y tobillos a 90°
- Extremidad pléjica bien apoyada
- Evitar rotación externa de cadera
- Evitar elevación del hombro afectado

El paciente proseguirá en la sala, donde también se investigará el sincronismo deglutorio y posteriormente cuando ya se encuentre en mejores condiciones clínicas y funcionales en el gimnasio; etapa en donde también se podrán trabajar en el manejo de la vejiga neurogénica. Los objetivos en esta fase de sedestación son:

- Estimular el equilibrio y la sedestación al borde de la cama o en silla especial
- Transferencia cama-silla
- Transferencia silla-cama
- Sedestación adecuada en el inodoro

C) Fase sub-aguda o crónica de la rehabilitación

El primer año de establecido un ACV, es llamado de oro, por ser el período donde se obtienen la mayor cantidad de logros. A posteriori quien tenga posibilidades continuará evolucionando favorablemente pero con mayor lentitud. El objetivo de independencia se realiza estimulando funciones a través de variados esquemas y recursos pensando en la alimentación, en el uso del baño, vestido, aseo personal, control de esfínteres, trasferencia, deambulación, ascenso y descenso de escaleras, y evolución general.

El primer análisis podrá ser realizado a las dos semanas de establecida la parálisis mediante la escala de Barthel según nuestra experiencia, dejando en claro el punto de partida funcional de la rehabilitación kinésica. En líneas generales podremos esperar que en los ancianos no autoválidos totales su dependencia disminuya un 7%; mientras que aquellos con un nivel de dependencia leve podrán llegar a evolucionar un 54% durante el primer semestre.

Al año un 13% consigue manejarse adecuadamente con las actividades de la vida diaria. En tanto un 60% va a evolucionar favorablemente y un 33% no va a mejorar significativamente con ningún tipo de terapia y un bajo porcentaje suele repetir otra lesión vascular.

El anciano afectado de una hemiparesia o hemiplejía tienden habitualmente a ignorar su lado afectado, razón por la cual de ser posible ediliciamente, se ubica al paciente de manera que la mayor cantidad de estímulos le lleguen desde el lado afectado, para estimular perceptivamente al paciente y ofreciendo le a su hemicuerpo la capacidad de recibir y de trabajar con nueva información. Otra estrategia consiste en incorporar el lado hemipléjico en todas las actividades terapéuticas, desde las fases más iníciales, para evitar su olvido, restablecer la simetría e integrarlo en movimientos funcionales.

La rehabilitación kinesio-fisiátrica deberá otorgar elementos para aplicar según necesidades y respuestas individuales dentro del deterioro con signos generales. Pero tanto los problemas de coordinación motora en relación a las reacciones posturales anormales del sistema nervioso central, como las características del deterioro motor normal, deberán cuidarse ofreciendo en los distintos decúbitos, posturas técnicas de inhibición destinadas al cuidado articular e inhibición de la próxima aparición de la espasticidad, las sinergias y los patrones anormales de movimiento. Por otra parte, esta conducta evitará en un altísimo porcentaje la acumulación de secreciones (2).

Conceptualmente la postura del presente texto persigue la idea de que los músculos no trabajen aisladamente sino en estrecha y mutua colaboración para realizar cualquier acto motor, no generando actividad a un músculo o músculos débiles de forma aislada, sino integrándolos dentro del conjunto muscular en el que cuando estaba sano el individuo estaban acostumbrados a trabajar.

La sensibilidad táctil será un ítem para estimular, buscando que el paciente pueda diferenciar entre un toque ligero, presión fuerte, frio y calor; pedir al enfermo que reconozca la zona en la que se le aplica el estímulo, el tipo de estímulo y la diferencia de sensación que produce el estímulo en un hemicuerpo y en otro.

Se insistirá así mismo con la sensibilidad propioceptiva, pidiéndole al paciente que nos describa en qué posición se encuentra la parte del cuerpo con la que se hace la prueba. Otra forma de hacerlo es que el paciente coloque su extremidad sana en la misma posición en que nosotros hemos colocado la afecta.

Se buscará el mejoramiento de la estereognosia colocando distintos objetos en la mano afectada a los fines de que el paciente pueda reconocerlos con la mayor precisión posible. Si el anciano no puede inspeccionar el objeto por sí mismo por haber perdido la movilidad, el profesional deberá ingeniárselas para que tenga acceso a objetos de distintas texturas, pesos, dimensiones, formas y tamaños. Será importante desde el inicio y durante todo el tratamiento registrar la presencia de retracciones músculo-tendinosas que se contendrán de diversas maneras, porque esto condicionará los objetivos y técnicas del tratamiento.

Cuando el paciente esté en decúbito dorsal, la cabeza debe hallarse en flexión lateral hacia el lado sano, para contrarrestar la tendencia a ser atraída hacia el lado afectado. Se deberá colocar el brazo en una almohada, con el hombro llevado bien adelante y el brazo en extensión al costado del cuerpo del paciente. La pierna deberá estar sostenida con una pequeña almohada debajo de la rodilla y, si es necesario, se aplicará una bolsa de arena sobre la cara lateral de la pierna para evitar la rotación externa.

La ligera flexión de la rodilla evita la espasticidad extensora, con la resultante plantiflexión del pie, con mayor eficacia que colocando una tabla contra el pie del paciente para mantenerlo en dorsiflexión, porque cuando adquiera espasticidad, el paciente sólo presionará contra la tabla y se tornará más espástico en extensión. El decúbito dorsal es una posición que produce la máxima espasticidad. En consecuencia, el paciente no debe permanecer siempre supinado, sino que tiene que aprender y aunque sea durante un breve período de tiempo a estar acostado, sobre el lado sano, de modo que el brazo afectado quede más alto y que el hombro y el brazo estén bien adelante, con el codo en extensión. La rodilla pléjica tendrá que estar en la posición semi flexionada natural.

También se puede hacer que el paciente descanse sobre el lado afectado con el hombro inferior situado bien hacia adelante y el codo extendido en supinación. Esta posición, aunque al principio no se tolera con facilidad, contribuye a evitar que el brazo afectado entre en flexión espástica. Tampoco es muy bien tolerado el decúbito ventral que en ocasiones además de malestar torácico produce temor a caerse y que se regularizara luego de la práctica de los rolados; en este decúbito el cuello será rotado en sentido del reflejo tónico nucal simétrico y asimétrico en tanto se movilizará el miembro superior, imprimiéndole pasivamente presiones intermitentes en sentido axial central con el hombro en abeducción, codo en extensión y extensión de muñeca y dedos, el pulgar abeducido. La flexión de la rodilla y tobillo y dedos de pie contrarrestarán la esperable tendencia a la espasticidad.

Más adelante en la rehabilitación motora, ni bien la condición del paciente lo permita se lo estimulará a realizar los movimientos más primitivos del tronco, para luego evolucionar hacia la rehabilitación del brazo y de la pierna. Estos movimientos consisten en rolar hacia uno y otro lado, y evitarán o contendrán la espasticidad en las extremidades.

Esto se hace contrarrestando la aparición de las contracturas de Wernicke-Man (retracción del hombro, depresión de la cintura escapular, aducción y rotación interna del brazo, flexión del codo, la muñeca y los dedos, pronación y desviación cubital de la muñeca, y aducción del pulgar y los demás dedos); en la pierna, es menester evitar la extensión simultánea de la cadera, la rodilla y el tobillo, así como la inversión del pie en todos los casos de rotación hacia atrás de la pelvis con rotación externa del muslo), modalidades típicas de la espasticidad en los miembros antes de que se instalen; eligiendo posiciones y realizando movimientos pasivos o guiados, para invertir estas modalidades.

Hay que contrarrestar así mismo la contracción espástica de los flexores laterales del tronco y el cuello del lado afectado. Después se le indica que mueva el tronco y la cabeza, así como la cintura escapular y la cadera, para volverse hacia el lado sano. Cuando está tendido de este lado, se le indica que mueva su brazo y su pierna del lado enfermo, iniciando cada movimiento a partir del hombro o de la cadera, mientras el kinesiólogo le sostiene la mano y el codo en extensión y supinación y el pie en dorsiflexión. Los movimientos que se practican son la elevación del brazo en rotación externa, movimientos del brazo en diagonal hacia adelante y arriba, y extensión del brazo hacia atrás. No se permite el desplazamiento hacia adentro del codo y la muñeca, y tampoco que se flexionen. Los movimientos del miembro inferior comprenden la rotación de la pelvis hacia adelante, llevar la pierna hacia adelante y a través de la otra pierna en flexión, extensión de la rodilla manteniendo en flexión la cadera, y extensión de la cadera manteniendo en flexión la rodilla.

En todas estas actividades se mantiene el pie en dorsiflexión y eversión. Después se enseña al paciente a rodar hacia atrás hasta el decúbito dorsal desde el decúbito lateral, manteniendo el hombro y el brazo de lado enfermo hacia adelante para contrarrestar la retracción. La pierna permanece flexionada, con el pie descansando en el apoyo y no se permite la abducción del muslo porque la abducción del miembro inferior pertenece a la modalidad de la rotación de la pelvis hacia atrás y a la retracción del hombro. Cuando el paciente está tendido de espalda, se extiende el brazo afectado al costado del cuerpo en rotación externa y el anciano deberá afianzar el mantenimiento activo en supinación y después los movimientos alternos de pronación y supinación. Puede que haya que sostener al codo en extensión, con el brazo en rotación externa, mientras el paciente supina la muñeca. La pierna sana ayuda a inclinar la pelvis hacia adelante y facilita el mantenimiento activo de la pierna enferma en flexión. En esta posición se puede practicar la aducción y abducción alterna, así como el movimiento de las piernas flexionadas juntas hacia ambos lados.

La actividad de los músculos del tronco facilitará los movimientos a nivel de las caderas. También se induce al paciente a flexionar la pierna enferma hacia el abdomen. Si esto resulta difícil, se puede mantener pasivamente en flexión completa a la pierna sana, de modo que el muslo toque el abdomen. En este caso será más fácil la flexión de la pierna enferma.

Más adelante se estimula la elevación del brazo con el codo en extensión y rotación externa de hombro que se obtiene con mucha facilidad en decúbito dorsal, manteniendo la cintura escapular hacia adelante para evitar la presión hacia atrás. Después indicaremos al paciente que mantenga activamente el brazo en elevación. Cuando puede hacer esto, se lo desciende pasivamente en pequeñas etapas, y se le indica que mantenga el brazo en cualquier posición intermedia, proveyendo apoyo debajo de la axila y detrás del hombro para impedir la depresión y retracción de la cintura escapular.

Muchas veces con unos ligeros golpecitos en el tríceps, justo por encima de la articulación del codo, se ayuda al paciente a extender el codo. La extensión del codo pertenece a la sinergia extensora que comprende al deltoides. De este modo la contracción tónica de los músculos flexores del codo y la depresión del brazo a nivel del hombro se contrarrestan, y se da al deltoides y al supraespinoso la oportunidad de anularlas. Si se pierde el control de la posición intermedia, se mueve pasivamente hacia arriba el brazo otra vez. Más adelante, cuando el paciente logra mantener el brazo en una posición más deprimida, se le pide que lo eleve activamente a partir de esa posición.

Cuando llegue el momento se procederá a la posición de sentado en el borde de la cama, se mantienen el brazo y el hombro del lado afectado hacia adelante, para evitar la retracción del hombro y la flexión del codo. Se le ayuda a sentarse de esta manera y se le indica que se apoye con el brazo y la mano sanos. Estando sentado, se hace desplazar el peso del cuerpo hacia la cadera afectada. Conteniéndolo en sus miedos a caer y se inclina lateralmente la cabeza hacia el lado sano mientras desplaza su peso hacia el lado enfermo. Luego se le ayuda a sostenerse con el brazo enfermo, primero apoyándose en el antebrazo y después en la mano. Al principio puede que requiera asistencia para extender el codo y sostener la muñeca en extensión.

En esta etapa muchas veces el anciano hemipléjico tropieza con dificultad para mirar hacia arriba estando sentado, porque tiende a caerse hacia atrás cuando eleva la cabeza y extiende la columna vertebral. A los efectos de ayudarlo, el kinesiólogo permanece delante de él y lo alienta a mover el cuerpo hacia adelante, flexionando las articulaciones de la cadera lo más posible, mientras le levanta los brazos y le coloca las manos en los hombros del terapeuta.

Cuando pueda mantener esta posición y tenga bien extendida la columna vertebral, lo induce a levantar el mentón y a mirar hacia arriba. De este modo se contrarresta la tendencia a caerse hacia atrás, dando al paciente suficiente flexión a nivel de las caderas. Los próximos pasos tenderán a complejizar y hacerle dificultosa la sedestación al anciano.

Es de destacar que ha sido demostrado en la práctica corriente que la aparente debilidad del enfermo, es en sí misma, un bloqueo funcional debido a la oposición que ejercen los antagonistas espásticos; y que al disminuir la espasticidad, los músculos supuestamente débiles se podrán contraer eficazmente. Por tal motivo esta propuesta

terapéutica no incluye en las primeras etapas rehabilitatorias ejercicios contra resistencia, evitando, por ejemplo, la bipedestación y marcha precoz para no reforzar patrones anormales.

Pero una vez afianzadas las etapas anteriores se podrá comenzar a bipedestar al paciente, desde la posición de sentado y asegurando con llaves y fijaciones por parte del kinesiólogo, con abeducción y rotación externa del hombro, extensión del codo, extensión de muñeca, dedos y abeducción del pulgar; simultáneamente se bipedestará al anciano, con el pecho y abdomen volcado sobre un plano de apoyo, en este control postural se le generaran pasivamente movimientos de columna lumbar y pelvis; otra maniobra consistirá en extender el miembro inferior pléjico con rodilla extendida y flexionada con descargas en el pie en flexión y extensión.

Luego se podrá realizar control postural en bipedestación apoyando la espalda del paciente contra una pared, para que una vez afianzado el control, se le quita el apoyo para darle uno más limitado a la mano sana; donde pasivamente se extenderá el miembro en flexión de rodilla o se flexionará la cadera con flexión de rodilla y tobillo. Serán estos los primeros prolegómenos para iniciar al paciente en una marcha controlada.

El tratamiento rehabilitador en la fase subaguda o crónica tiene las siguientes directrices generales (1-4):

- Manejo interdisciplinario
- Uso de instrumentos de evaluación funcional estandarizados (Barthel, Fin etc..)
- Inicio precoz e intensidad de la rehabilitación personalizada
- Compromiso del paciente y sus cuidadores en la toma de decisiones y plan de cuidados
- Educación del paciente y sus cuidadores en el conocimiento de la enfermedad cerebro vascular

Una vez superada la fase aguda se debe realizar una valoración integral del anciano. Esta ayudará a determinar el pronóstico, la necesidad de rehabilitación posterior y el nivel asistencial más adecuado para ello. En general se recomienda efectuarla entre los 7 y 14 días del episodio.

Una valoración adecuada debe incluir:

- Equipo integrado mínimamente por: médico, kinesiólogo, terapista ocupacional, trabajador social, psicólogo, fonoaudiólogo y enfermería.
- Evaluación de la disfagia
- Evaluación de la continencia urinaria y fecal
- Cognición y lenguaje
- Red de contención social
- Estado funcional/discapacidad o secuela

Esta evaluación debe ser usada para el planeamiento de objetivos realistas, monitoreo de progresión, decisiones sobre admisión y alta de un programa de rehabilitación determinado y criterios de seguridad y riesgos de daño cuando el paciente realiza una tarea específica.

Intensidad de la rehabilitación

Este es un aspecto aún no establecido en la literatura general. Hay poca evidencia entre la intensidad y los resultados funcionales que se alcanzan. Por ello no es recomendable sobrepasar la capacidad de esfuerzo de los pacientes añosos puesto que esto va en desmedro de su recuperación. El tipo de rehabilitación elegido es mejor que la intensidad de la misma en muchas ocasiones. Tampoco la intensidad tiene que ser fija, se puede adaptar se a los resultados o la tolerancia de los pacientes. Según algunos estudios poblacionales podemos tomar como referencia general para el tiempo de recuperación, en relación a la gravedad del ACV (1-4):

- Leve: 8 semanas
- Moderado: 13 semanas
- Grave: 17 semanas

Esto significa que, en general, pasado este tiempo es difícil recuperar más funciones, y solo se podrá mantenerlas con cuidados crónicos.

La fase final de la rehabilitación debería centrarse en los aspectos de la vida diaria y la re-adaptación de los pacientes a ella, la rehabilitación de los miembros superiores e inferiores así como re-educar la marcha de ser posible.

Conclusión: La rehabilitación neuromuscular emprendida en forma temprana e interdisciplinaria es una instancia

terapéutica crucial para el paciente afectado por un accidente cerebro-vascular, sobre todo en edad ava

REFERENCIAS

1. Dobkin BH. Clinical practice. Rehabilitation after stroke. N Eng J Med 2005;352(16):1677-84.

2. European Stroke Organization (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Cerebrovasc Dis 2008;25(5):457-507.

3. Shah MV. Rehabilitation of the older adults with stroke. Clin Geriatr Med 2006;22(2):469-89.

4. Janet Carr, Roberta Shepherd. Rehabilitación de pacientes con Ictus. Edición española Editorial Elsevier, Madrid, España, 2004.

5. Nudo RJ. Adaptive plasticity in motor cortex: implications for rehabilitation after brain injury. J Rehabil Med. 2003; (41 Suppl):7-10 (a).

6. Nudo RJ. Functional and structural plasticity in motor cortex: implications for stroke recovery. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2003; 14(1 Suppl):S57-76 (b).

7. Nudo RJ, Friel KM. Cortical plasticity after stroke: implications for rehabilitation. Rev Neurol (Paris). 1999; 155(9):713-717.

8. Nudo RJ, Friel KM, Delia SW. Role of sensory deficits in motor impairments after injury to primary motor cortex. Neuropharmacology 2000; 39(5):733-742.

9. Nudo RJ, Milliken GW, Jenkins WM, Merzenich MM. Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. J Neurosci 1996; 16:785-807(a).

10. Nudo RJ, Milliken GW. Reorganization of movement representations in primary motor cortex following focal ischemic infarcts in adult squirrel monkeys. J Neurophys 1996; 75:2144-2149.

11. Nudo RJ, Plautz EJ, Frost SB. Role of adaptive plasticity in recovery of function after damage to motor cortex. Muscle Nerve 2001; 24(8):1000-1019.

12. Nudo RJ, Wise B, SiFuentes F, Milliken GW. Neural substrokes for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. Science 1996; 272:1791-1794(b).

13. Lee RG, Van Donkelaar P. Mechanisms underlying functional recovery following stroke. Can J Neurol Sci. 1995 Nov;22(4):257-63.

CORRESPONDENCIA: Lic.Ricardo J Facchín
Sección de Kinesiología.
Hospital Italiano de Buenos Aires.
Buenos Aires. Argentina
Mail: ricardo.facchin @ hospitalitaliano.org.ar

Comentario del revisor Dr. Hugo Schifis.Médico Geriatra. Director del Curso Superior de Geriatría y Gerontología de la Universidad de Buenos Aires, Argentina

En el presente artículo Facchin y col. no sólo destacan la importancia de la rehabilitación temprana en el anciano afectado por una secuela de accidente cerebro vascular, sino que además realizan una detalla descripción de las etapas y modalidades técnicas correspondientes a cada una de ellas.

Comentario del revisor Dr. Alberto Bonetto.Médico Geriatra. Sociedad Argentina de Geriatría y Gerontología. Buenos Aires. Argentina.

Facchin y col. describen en su artículo las tres etapas en las que puede clasificarse la rehabilitación del paciente geronte post-ictus a nivel hospitalario: etapa inicial, etapa de sedestación y etapa de rehabilitación sub-aguda o crónica.

Cabe señalar que desde el punto de vista de otra clasificación, la cual tiene en cuenta el ámbito en el que se va desarrollando la rehabilitación del paciente, ésta se divide en aquella realizada en: unidad de cuidados críticos, unidad de accidente cerebro vascular (stroke), domiciliaria Y ambulatoria; cada una de ellas con sus técnicas y objetivos particulares.

Revista Electrónica de Biomedicina
Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

NEFROPATÍA AGUDA POR FOSFATO

Rubén Iván Elizalde

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

ivan.elizalde @ hospitalitaliano.org.ar

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2015;2:56-62

Comentario del revisor Dr. Bruno Lococo Jefe de Servicio de Nefrologia del Hospital Fernandez, Buenos Aires. Director Médico de Diaverum. Barracas, Argentina.

Comentario del revisor Dr. Hernán Trimarchi Jefe de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

---

RESUMEN:

La nefropatía aguda por fosfato es una forma de daño renal que ocurre por el uso de purgantes intestinales orales que contienen sales de fosfato de sodio, que es un laxante hiperosmótico.

Se utiliza generalmente para la limpieza intestinal previo a la colonoscopia, su uso se se ha extendido dado que requieren menor volumen, lo que resulta en un mejor adherencia por parte del paciente y por ende una mejor limpieza de colon.

Sin embargo, se han reportado varios casos de lesión renal aguda inducida por el fosfato de sodio con hallazgos histológicos característicos en la biopsia, definiéndose a esta entidad clínico patológica como nefropatía aguda por fosfato.

PALABRAS CLAVE: Colonoscopia. Fosfatos. Lesión renal

SUMMARY:
Acute phosphate nephropathy is a form of kidney damage occurring from the use of intestinal oral purgatives containing sodium phosphate salts, which is a hyperosmotic laxative.

It is generally used for bowel cleansing prior to colonoscopy, its use has spread since they require less volume, resulting in better adherence and therefore better colon cleansing.

However, there have been several cases of acute kidney injury induced by sodium phosphate characteristic

histological findings on biopsy, defining this clinicopathologic entity as acute phosphate nephropathy.

KEY WORDS: colonoscopy. Phosphates. Renal injury.

INTRODUCCIÓN

La nefropatía aguda por fosfato es una forma de daño renal que ocurre por el uso de purgantes intestinales orales que contienen sales de fosfato de sodio, que es un laxante hiperosmótico[1-2]. Aunque utilizado durante mucho tiempo como un laxante, comenzó a ser utilizado como un purgante para la colonoscopia en 1990[3].

Se utiliza generalmente para la limpieza intestinal previo a la colonoscopia. Son más usados que las soluciones de polietilenglicol por el menor volumen que requieren, lo que resulta en un mejor cumplimiento de la preparación por parte del paciente y en consecuencia una mejor limpieza del colon[4-6]. Sin embargo, se han reportado varios casos de lesión renal aguda inducida por el fosfato de sodio con hallazgos histológicos característicos en la biopsia[7-11].

Esta entidad clínico patológica se ha definido como nefropatía aguda por fosfato.

El mecanismo de producción está relacionado con un aumento transitorio del fosfato sérico unido a la depleción de volumen, que se produce luego de su utilización como purgante. La hiperfosfatemia ocurre más frecuentemente en los pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica, ya que tienen una excreción de fosfato disminuido.

En nuestro país se comercializa en forma de solución oral, presentación de 45 ml, cada 100 ml contiene 48 g de fosfato mono-sódico y 18 g de fosfato di-sódico.

INCIDENCIA

No existen datos precisos sobre la incidencia de nefropatía aguda por fosfato en pacientes con función renal previamente conservada.

Varios estudios retrospectivos han examinado la disminución del filtrado glomerular 6 a 12 meses después de la administración de purgantes intestinales que contienen fosfato de sodio[12-15].

Aunque probablemente esté infra diagnosticada, se reseña una incidencia del 1-4%, sin embargo la falta de la confirmación del diagnóstico mediante biopsia renal es una cuestión importante, ya que muchos pacientes que desarrollan insuficiencia renal aguda (IRA) tras su administración no tienen nefropatía aguda por fosfato.

FACTORES DE RIESGO

La mayor parte de la absorción se produce en el duodeno y el yeyuno, mientras que la eliminación se realiza esencialmente por vía renal. El conocimiento de su comportamiento orgánico permitirá afirmar que los pacientes con insuficiencia renal o con trastornos intestinales intrínsecos pueden desarrollar trastornos metabólicos graves[16].

Los disturbios electrolíticos de gravedad se presentaron en pacientes que padecían entidades que aumentan la absorción de fosfato, situaciones con retraso del tránsito intestinal y en patologías con alteración vascular intestinal . También se ha reportado en pacientes con alteración de la función renal o que reciben medicamentos que afectan la perfusión del riñón generando alteración en la excreción del fosfato.

Factores de riesgo potenciales para el desarrollo de la nefropatía aguda por fosfato:

- Dosis administrada: El grado de la hiperfosfatemia está directamente relacionada con la cantidad administrada y un mayor grado de hiperfosfatemia es probable que aumente el riesgo de nefropatía aguda por fosfato[17-19].
- Enfermedad renal crónica (ERC): La caída del filtrado glomerular aumenta el riesgo de hiperfosfatemia después de la administración por lo tanto está contraindicado en pacientes con un deterioro clínicamente significativo de la función renal[1].
- Los inhibidores de la ECA y los ARA II, diuréticos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE)[19-20].
- Edad avanzada: La edad ha sido identificada como un factor de riesgo independiente en múltiples

estudios[17,21].

- Género femenino: La mayoría de los casos reportados de nefropatía aguda por fosfato se han producido en las mujeres[22-29]. Esto se debe a que las mujeres son generalmente más pequeñas y tienen una tasa de filtración glomerular menor que los hombres, pero reciben la misma dosis de fosfato.
- Condiciones comórbidas: La hipertensión, la diabetes mellitus e insuficiencia cardiaca se han asociado con mayor frecuencia a la nefropatía aguda por fosfatos[8,28-33].
- Enfermedades inflamatorias intestinales: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa[1].
- Alteraciones del ritmo evacuatorio: obstrucción intestinal, colitis isquémica, megacolon[1].

Preparación colónica con NaP. Factores de riesgo y su prevención		
Preparación Colónica	Deshidratación / Hipotensión	24 h hidratación oral con 4 litros de líquidos claros, bebidas isotónicas y caldo desgrasado. Suspender 2 horas antes de la intervención.
	Hipoglucemia	Hidratación oral con azúcar o miel
	Náuseas / vómitos	Metoclopramida 10 mg
Fosfato Sódico	Hiperfosfatemia Hipocalcemia y paro cardíaco Insuficiencia renal Nefrocalcinosis	**NO** administrar en: Enfermedad renal Anteced. de cálculos renales de Ca Hiperparatiroidismo-Hipercalciuria Obstrucción intestinal Disminución motilidad intestinal Colitis ulcerosa Crohn Insuficiencia hepática.
Paciente	Estenosis aórtica severa Estenosis mitral severa Cardiopatía hipertrófica obstructiva Insuficiencia cardíaca congestiva Angina inestable	Internación pre y/o post VCC en sala de cuidados intensivos

VCC: video-colonoscopia

PATOGENIA

Se estima que el mecanismo del daño renal se debe a la hiperfosfatemia transitoria que conduce al aumento de la concentración intratubular de fosfato con la posterior precipitación y depósito tisular de sales de fosfato cálcico que genera obstrucción luminal, daño epitelial tubular y activación de la respuesta inmune. Todo este mecanismo se ve agravado por la depleción de volumen ocurrida por la diarrea osmótica[1].

La depleción de volumen eleva la concentración de fosfato de calcio en la luz tubular, también puede aumentar la adherencia de los cristales de fosfato de calcio en el epitelio del túbulo distal a través de un aumento de la expresión en la superficie de hialuronano y osteopontina[27].

La alta tasa de hiperfosfatemia tras el uso de fosfato de sodio como purgante intestinal refleja la ingestión de una gran cantidad de fosfato en un corto período de tiempo; la dosis estándar contiene 11.5 g de fosforo lo que eleva unas 7 veces la dosis diaria recomendada, esto conduce a un marcado incremento en la absorción de fosfato ya que los co-transportadores que median la absorción intestinal no pueden ser regulados en baja tan rápidamente[18-19]

Es más probable que ocurra hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal, que presentan disminución en la excreción de fosfato .(17,19,23) Sin embargo, también se produce la hiperfosfatemia en pacientes con función renal normal[17].

Aunque la lesión tubular se observó en todos los segmentos de la nefrona, la deposición de fosfato de calcio se limita al túbulo distal y a los conductos colectores[25,28-29].

La entrega de fosfato a estos sitios se ve reforzada por la disminución en la absorción de fosfato tubular proximal, debido a una disminución de sus transportadores, que se produce pocos minutos después de su ingestión. La nefropatía aguda es consecuencia directa de la sobrecarga de fosforo. Al aumentar la concentración sérica de fosforo,

se estimula la secreción de PTH y se reduce la síntesis de 1,25- dihidroxi-vitamina D[30]. Esto causa internalización endosomal del cotransportador Na/P tipo IIa, de la membrana apical de las células del TP inhibiendo la reabsorción[31]. A nivel intestinal se reduce la absorción de fosforo. El riñón puede no ser capaz de manejar este exceso y se produce una hiperfosforemia severa. De esta carga un 57% se excreta en heces, 15% en orina y 28% es retenido en el cuerpo por 24 hs[32]. El calcio urinario es muy bajo debido al aumento en la reabsorción (PTH) y a la precipitación del fosfato cálcico en el túbulo distal, se produce apatita inmadura en el asa de Henle, estos cristales viajan corriente abajo, se unen a las células epiteliales, se internalizan e inician reacciones inflamatoria y daño celular[33].

PRESENTACIÓN CLÍNICA La insuficiencia renal por fosfatos se presenta de dos formas[34-38]:

- Una forma aguda: sintomática, que se desarrolla en horas o días luego de la ingestión de fosfato de sodio y sus manifestaciones clínicas estan asociadas a modificaciones electrolíticas del medio interno como hiperfosfatemia, hipocalcemia y se presentan con tetania, somnoliencia, irritabilidad neuromuscular, paro cardiaco, arritmia, hipotensión, dolor abdominal, entre otras[35-36]. Parece probable que la insuficiencia renal aguda en estos pacientes es debido a factores pre-renales o necrosis tubular aguda en lugar de la nefropatía aguda por fosfato.
- Una forma crónica: asintomática, que se caracteriza por aumentos de la creatinina en suero y están documentadas días o meses después de la administración de fosfato de sodio[34,38]. Las concentraciones séricas de fósforo y calcio suelen ser normales cuando se detecta la lesión renal.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la nefropatía aguda por fosfato es clínico-patológico, se debe sospechar en un paciente con lesión renal aguda (IRA) y el antecedente de la utilización purgantes intestinales que contienen fosfato de sodio[39-42]. El diagnostico se debe confirmar con la biopsia renal.

PATOLOGÍA

La principal característica patológica de la nefropatía aguda por fosfato es el extenso depósito de fosfato de calcio en el lumen tubular, dentro de las células epiteliales tubulares, y, con menor frecuencia, en el intersticio peritubular[42]. Estos depósitos presentan tinción positiva con la reacción de "von Kossa" y ausencia de birrefringencia bajo luz polarizada. Otros hallazgos observados en la biopsia renal dependen del tiempo transcurrido entre de la exposición y el momento en que se realizó la biopsia. Las biopsias renales realizadas más de tres semanas después de la exposición al fosfato de sodio muestran cambios crónicos, incluyendo atrofia tubular y fibrosis intersticial[42].

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO:

La estrategia preventiva más importante es identificar a los pacientes que están en mayor riesgo para el desarrollo de la nefropatía aguda por fosfato y evitar la administración de purgantes intestinales que contienen fosfato de sodio[43].

No existe un tratamiento específico para la nefropatía aguda por fosfato establecido. Sin embargo, la hemodiálisis aguda es probable que sea beneficiosa en el paciente que se diagnostica dentro de 12 a 24 horas después de la administración[42-43]. En resumen, la nefropatía aguda por fosfato es una entidad de reciente descripción y de Incidencia aún desconocida, aunque probablemente infra estimada en la práctica clínica diaria. Considerando que la mayor parte de los pacientes que la sufren, desarrollan insuficiencia renal crónica en distinto grado (19% estadio 5), el reconocimiento de los factores pre disponentes, así como los pacientes de alto riesgo, resulta fundamental para evitar su aparición.

CONCLUSIÓN:

Como conclusión podemos afirmar que las preparaciones de limpieza intestinal, especialmente las basadas en fosfato oral o rectal, se asocian a frecuentes alteraciones electrolíticas.

Aunque habitualmente son auto limitadas y carecen de repercusión clínica reconocida, su administración debe restringirse en pacientes de edad avanzada y con insuficiencia renal. Así, están formalmente contraindicadas en pacientes que reciben hemodiálisis y se debe realizar un uso cuidadoso en pacientes cuya mucosa colónica está gravemente afectada.

REFERENCIAS

1.- Markowitz GS, Perazella MA. Nefropatía aguda por fosfato. Kidney Int 2009; 76: 1027

2.- Ori Y, Rozen-Zvi B, Chagnac A, Herman M, Zingerman B, Atar E, Gafter U, Korzets A. Fatalities and severe metabolic disorders associated with the use of sodium phosphate enemas: a single center's experience. Arch Intern Med. 2012;172(3):263-265

3.- Vanner SJ, MacDonald PH, Paterson WG, Prentice RS, Da Costa LR, Beck IT. A randomized prospective trial comparing oral sodium phosphate with standard polyethylene glycol-based lavage solution (Golytely) in the preparation of patients for colonoscopy. Am J Gastroenterol. 1990; (4):422-427

4.- Cohen Cohen SM, Wexner SD, Binderow SR, Nogueras JJ, Daniel N, Ehrenpreis ED Prospective, randomized, endoscopic-blinded trial comparingprecolonoscopy bowel cleansing methods. Diseases of the Colon and Rectum, 1994; 37(7): 689-696

5.- Golub RW, Kerner BA, Wise WE Jr. Colonoscopic bowel preparations- which one? A blinded, prospective, randomized trial. Dis Colon Rectum1995; 38: 594-599

6.- Tan JJ, Tjandra JJ. ¿Cuál es la preparación intestinal óptima para la colonoscopia - un meta-análisis. Colorrectal Dis 2006; 8: 247

7.- Desmeules S, Bergeron MJ, nefropatía fosfato Isenring P. aguda e insuficiencia renal. N Engl J Med 2003; 349: 1006

8.- Markowitz GS, Stokes MB, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Nefropatía aguda por fosfato siguiente purgante intestinal de fosfato de sodio por vía oral: una causa no reconocida de la insuficiencia renal crónica. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 3389

9.- Markowitz GS, Whelan J, D'Agati VD. La insuficiencia renal después de la limpieza intestinal con un purgante fosfato de sodio. Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 850

10.- Demoulin N, Jadoul M, Cosyns JP, Labriola L. Un alto fácilmente causa iatrogénica de la insuficiencia renal. Clin Nephrol 2008; 70: 176

11.- Khurana A, McLean L, S Atkinson, Foulks CJ. El efecto de los medicamentos de fosfato de sodio oral sobre la función renal en adultos sometidos a endoscopia de intestino. Arch Intern Med 2008; 168: 593

12.- Sociedad Americana de Cirujanos de Colon y Recto (ASCRS), la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE), la Sociedad Americana de Cirujanos Gastrointestinales y Endoscópicos (sabios), et al. Un documento de consenso sobre la preparación del intestino antes de la colonoscopia: preparado por un grupo de trabajo de la Sociedad Americana de Cirujanos de Colon y Recto (ASCRS), la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE), y la Sociedad Americana de Cirujanos Gastrointestinales y Endoscópicos (sabios). Surg Endosc 2006; 20: 1147

13.- Centro de Investigación de Evaluación de Drogas. Administración de Alimentos y Drogas. Productos orales de fosfato de sodio (OSP) para la limpieza del intestino (comercializados como Visicol y OsmoPrep, y productos de fosfato de sodio orales disponibles sin receta gobierno de los EE.UU. Oficina de Impresión:. Washington, DC, 2008

14.- Lieberman DA, Ghormley J Flora K. Efecto de la preparación del colon fosfato de sodio oral sobre los electrolitos séricos en pacientes con creatinina sérica normal. Gastrointest Endosc 1996; 43: 467

15.- Gumurdulu Y, Serin E, Ozer B, Gokcel A, Boyacioglu S. Gumurdulu Y, Serin E, Ozer B, et al. Edad como un predictor de la hiperfosfatemia después de la administración oral fosfosoda para la preparación de colon. J Gastroenterol Hepatol 2004; 19:68

16.- Murer H, Hernando N, L Forster, mecanismos Biber J. Molecular en tubular proximal y pequeña reabsorción de fosfato intestinal (conferencia plenaria). Mol Biol membr 2001; 18: 3

17.- Forster IC, Hernando N, Biber J, manejo tubular Murer H. proximal de fosfato: Una perspectiva

molecular. Kidney Int 2006; 70: 1548.

18.- Heher CE, Thier SO, Rennke H, Humphreys BD. Efectos renales y metabólicos adversos asociados con la preparación intestinal de fosfato de sodio oral. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 1494.

19.- Mishra R, Kaufman D, Mattern J tercero, Dutta SK. Hiperfosfatemia e hipocalcemia grave causada por la preparación del intestino para colonoscopia utilizando fosfato de sodio oral en la enfermedad renal en etapa terminal. Endoscopia de 2005; 37: 1259

20.- Wechsler A, Schneider R, Sapojnikov M, Zamir D, Polyshuk I, Yagil Y. Limpieza intestinal en pacientes con insuficiencia renal crónica - un menudo pasado por alto peligro. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 1133

21.- Fass R, Do S, Hixson LJ. Hiperfosfatemia Fatal siguiente Flota Phospo-Soda en un paciente con íleo colónico. Am J Gastroenterol 1993; 88: 929

22.- Hebert LA, Lemann J Jr, Petersen JR, Lennon EJ. Estudios del mecanismo por el que la infusión de fosfato disminuye la concentración de calcio en suero. J Clin Invest 1966; 45: 1886.

23.- Khurana A, McLean L, S Atkinson, Foulks CJ. El efecto de los medicamentos de fosfato de sodio oral sobre la función renal en adultos sometidos a endoscopia de intestino. Arch Intern Med 2008; 168: 593

24.- Brunelli SM, Lewis JD, Gupta M, Latif SM, Weiner MG, Feldman HI: Risk of kidney injury associated with oral sodium phosphate bowel preparation J Am Soc Nephrol. 2007; 18 : 3199 -3205

25.- Tenenhouse HS, Gauthier C, Martel J, Gesek FA, Coutermarsh BA, Friedman PA. Na + cotransport fosfato en ratón las células del túbulo contorneado distal: pruebas para Glvr-1 y Ram-1 la expresión génica. J Bone Miner Res 1998; 13: 590

26.- Hesse A, Heimbach D. Causas de la formación de cálculos de fosfato y la importancia de metafilaxis por acidificación urinaria: una revisión.Mundial J Urol 1999; 17: 308

27.- Hurst FP, Bohen EM, Osgard EM, Oliver DK, Das NP, Gao SW, Abbott KC.

Asociación de utilización purgante fosfato de sodio oral con lesión renal aguda. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 3192.

28.- Russmann S, L Lamerato, Marfatia A. Riesgo de insuficiencia renal después de la colonoscopia: un estudio de cohorte en pacientes que recibieron fosfato sódico oral o polietilenglicol. Am J Gastroenterol 2007; 102: 2655

29.- Markowitz GS, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Hacia la incidencia de la nefropatía aguda por fosfato. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 3020

30.- Barclay RL. La seguridad, eficacia y tolerancia del paciente de un régimen de tres dosis de fosfato de sodio acuoso administrado por vía oral para la limpieza del colon antes de la colonoscopia. Gastrointest Endosc 2004; 60: 527

31.- Hookey LC, Depew WT, Vanner SJ. Un ensayo aleatorio prospectivo comparando fosfato de sodio por vía oral a dosis bajas más laxantes estimulantes con gran solución de glicol de polietileno de volumen para la limpieza de colon. Am J Gastroenterol 2004; 99: 2217

32.- Rostom A, Jolicoeur E, Dubé C, Grégoire S, Patel D, Saloojee N, Lowe C. Un ensayo prospectivo aleatorio comparando diferentes regímenes de fosfato de sodio oral y solución de lavado a base de polietilenglicol en la preparación de los pacientes para colonoscopia. Gastrointest Endosc 2006; 64: 544

33.- Russmann S, Lamerato L,Motsko SP, Pezzullo JC, Faber MD, Jones JK. Riesgo de una mayor disminución de la función renal tras el uso de fosfato de sodio oral o polietilenglicol en pacientes con una tasa de filtración glomerular preexistentes por debajo de 60 ml / min. Am J Gastroenterol 2008; 103: 2707

34.- Ainley EJ, Winwood PJ, Begley JP. La medición de electrolitos séricos y fosfato después de la preparación del intestino colonoscopia fosfato de sodio: una evaluación. Dig Dis Sci 2005; 50: 1319.

35.- Martin RR, Lisehora GR, Braxton M Jr, Barcia PJ. Envenenamiento fatal de enema de fosfato de sodio. Reporte de un caso y el estudio experimental. JAMA 1987; 257: 2190.

36.- Korzets A, D Dicker, Chaimoff C, la hiperfosfatemia y tetania tras el uso de enemas de flotas Zevin D. potencialmente mortal. J Am Geriatr Soc 1992; 40: 620.

37.- Gonlusen G, Akgun H, Ertan A, Olivero J, Truong LD. La insuficiencia renal y nefrocalcinosis asociada con la limpieza intestinal de fosfato de sodio por vía oral: patrones clínicos y los hallazgos de la biopsia renal. Arch Pathol Lab Med 2006; 130: 101.

38.- Fino A, J. Patterson hiperfosfatemia severa después de la administración de fosfato para la preparación intestinal en pacientes con insuficiencia renal: dos casos y revisión de la literatura. Am J Kidney Dis 1997; 29: 103.

39.- Orias M, Mahnensmith RL, Perazella MA. Extreme hiperfosfatemia e insuficiencia renal aguda después de un régimen de intestino que contiene fósforo. Am J Nephrol 1999; 19:60.

40.- Manley P, Somerfield J, Simpson I, Barber A, Zwi J. Neuritis óptica bilateral urémico complicando nefrocalcinosis aguda. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 2957

41.- AasebØ W, Scott H, biopsias renales Ganss R. tomadas antes y después de sodio oral de limpieza intestinal de fosfato. Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 920.

42.- Beyea A, Bloque C, nefropatía fosfato Schned A. Agudo siguiente solución de fosfato de sodio por vía oral para limpiar el intestino para la colonoscopia. Am J Kidney Dis 2007; 50: 151

CORRESPONDENCIA:
Dr. Ivan Elizalde
Hospital Italiano de Buenos Aires.
Perón 4190,
Buenos Aires, Argentina.
ivan.elizalde @ hospitalitaliano.org.ar

CONFLICTO DE INTERÉS.
Sin conflicto de interés.

Comentario del revisor Dr. Bruno Lococo Jefe de Servicio de Nefrologia del Hospital Fernandez, Buenos Aires, Argentina. Director Médico de Diaverum Barracas, Argentina.

En el presente artículo Elizalde desarrolla el tema de la nefropatía por fosfato en forma clara y práctica, respecto de una patología que es crucial conocer a fin de reducir el riesgo de su aparición tanto como causa de falla renal aguda como crónica reagudizada, ya que una vez instalada carece de tratamiento específico.

Comentario del revisor Dr. Hernán Trimarchi Jefe de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

La nefropatía aguda por fosfato es una causa de injuria renal aguda y crónica con una prevalencia en aumento. La administración de este tipo de producto está contraindicada en sujetos portadores de un clearance de creatinina inferior a 60 ml/min.

Dado que esta patología carece de un tratamiento específico, su prevención resulta fundamental para disminuir el alarmante ascenso de su prevalencia.

Revista Electrónica de Biomedicina
Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

Letters to the Editor / Cartas al Editor

THE VESSELS OF STEM VILLUS IN PLACENTA ASSOCIATED WITH OBESITY AND HYPERTENSION.

Olivar C. Castejón Sandoval

Center for Research and Analysis Assistancel Teaching of the Nucleus Aragua (CIADANA)
Laboratory of Electron Microscopy.
Faculty of Health Sciences. University of Carabobo.
Aragua State. Maracay. Venezuela.

olivar.ciadanauc @ gmail.com

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2015;2:62-69

To the Editor:

During normal placental development stem villus originates from first-trimester mesenchymal villi, characterized by its loose stroma. Subsequently the vessels are centrally placed with fibrous connective tissue surrounding them[1]. When the placenta is structured these stem vessels arise from chorionic vessels. Stem villi has one to several large muscular vessels surrounded by a condensed fibrous adventitia containing superficially located paravascular capillaries, similar to vasa vasorum. The vessels of stem villi are composed of endothelium, muscular media and adventitia without elastic membrane[2].

Obesity is a risk factor for hypertension. A corporal mass index > 29 increase that risk in 10%[3]. Hypertension is associated with vessel lesions (hyalinization or deposit of homogeneous, strongly eosinophilic and thinly granular material) and with proliferation of fibrous tissue or smooth muscle. These changes, described in uterine pathology[4] but not in stem villi of placenta, lead to vessel wall thickening and lumen narrowing. Other physiopathologic mechanisms have been purposed for hypertension as low placental perfusion or ischemic-hypoxic processes producing lysis of endothelial cells, fragmentation of the endothelium and increase of the permeability. These events, originating endothelial dysfunction and occlusive compression of vessels, lead to low blood flow[5]. In this regard, an increase in the number and size of syncytial knots and a thinning of the syncytiotrophoblast and infarcts has been observed[6].

The aim of this paper is to investigate degenerative changes occurring in stem villi vessels.

For carrying out this descriptive, retrospective and no experimental study with non probabilistic sampling, two placentas were obtained from two pregnant women at 38 weeks of gestation for microscopic analysis. Both pregnancies led to live-newborn with malformations. Women weighed 75 and 85 Kg and their hypertension exceed 90/150 mmHg. The placental weights were 600gr and 650gr after draining all their blood. Specimens were removed immediately post cesarean section from each other and fixed in buffered formaldehyde at 10% in the delivery room according to the conventional procedures for light microscopy.

Five specimens were obtained from each placenta and three slides per placenta were processed for Haematoxylin-Eosin staining. Twenty fields per slide were visualized in a standard clinical MC63A Zeiss microscope (Carl Zeiss, Oberkochen, West Germany) with 16X ocular and 10X - 40X objectives. The observations were focused in the stem villi and its results compared with samples removed from normal placentas.

A protocol linked to the structural characteristics of stem villi vessels was applied. Description of the normal stem villi here employed follows that of Benirschke and Kaufmann[1].

Our result stated that stem villi showed vessels with degenerative changes in the endothelial layer. This appeared dilated or expanded in the stromal region and sometimes reveals aneurismal zones. Interruptions or perforations of this layer were seen affecting their continuity (Fig. 1).

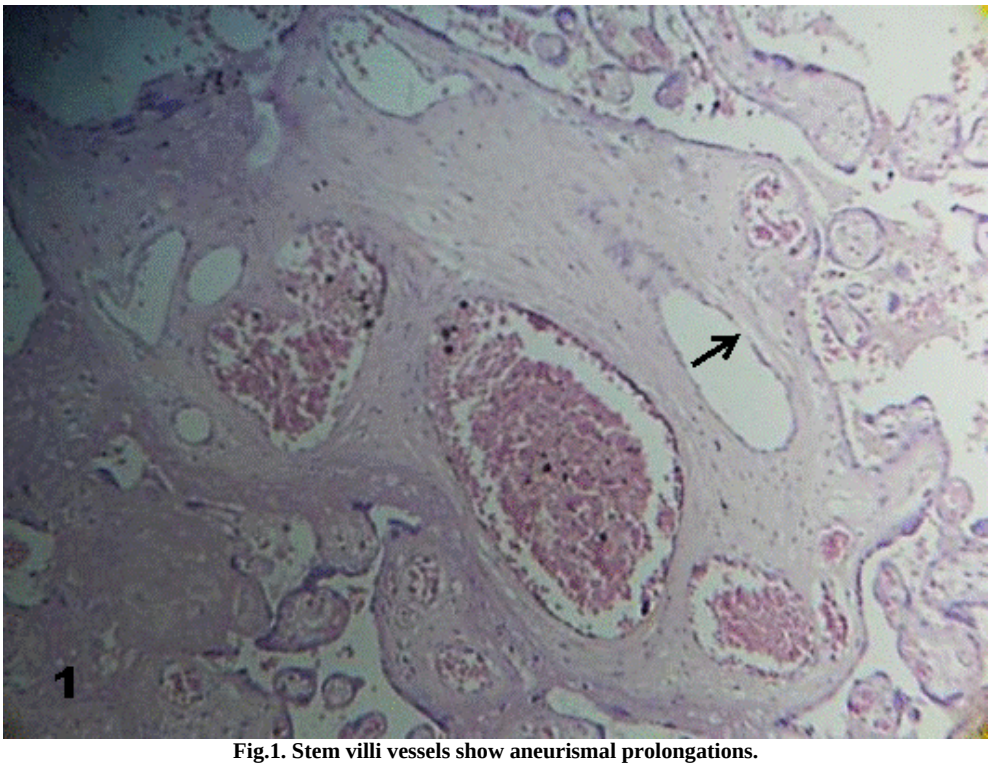


Fig.1. Stem villi vessels show aneurismal prolongations.
A thin and interrupted endothelial layer is seen (arrow). Some vessels are empty.160x H&E.

In other cases the endothelial layer has disappeared. The muscular media looked disorganized and its smooth muscle cells were orientated in different directions. These cells occupied the vessel lumen forming a net of cells (Fig. 2).

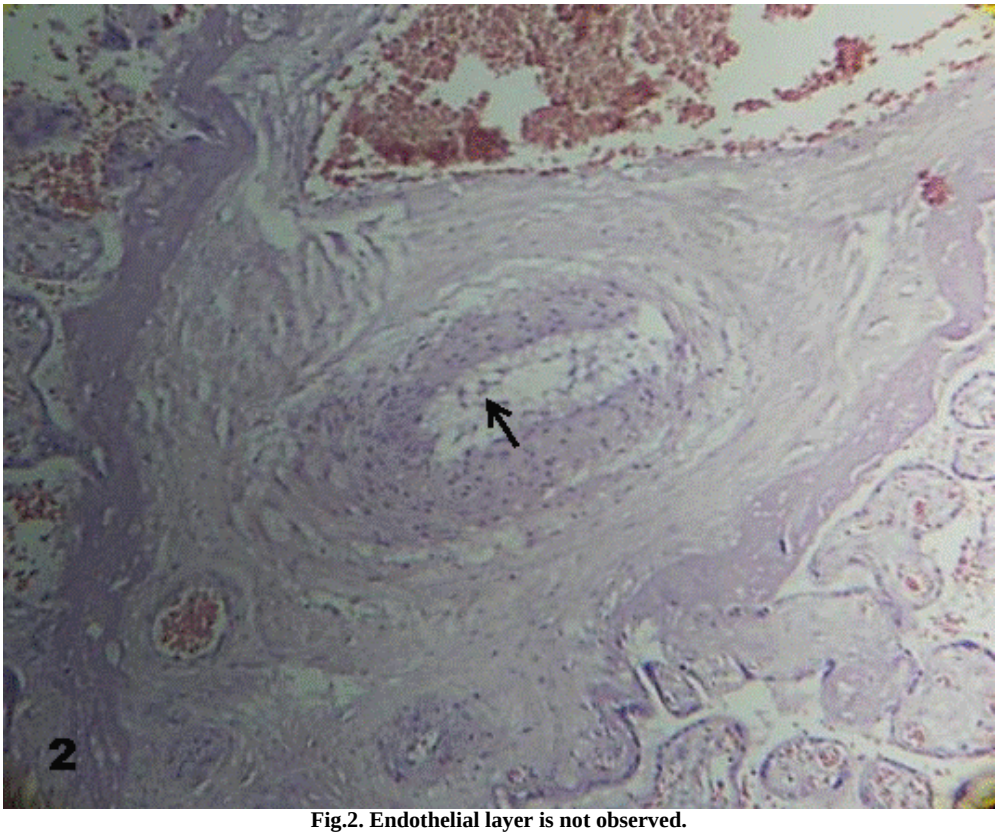


Fig.2. Endothelial layer is not observed.
Smooth muscle cells constitute a net in the lumen of a degenerative vessel (arrow). 160x H&E.

This lumen was obliterated by them in some of the stained sections. Images revealing early formation of thrombus were visualized (Figs. 3, 4).

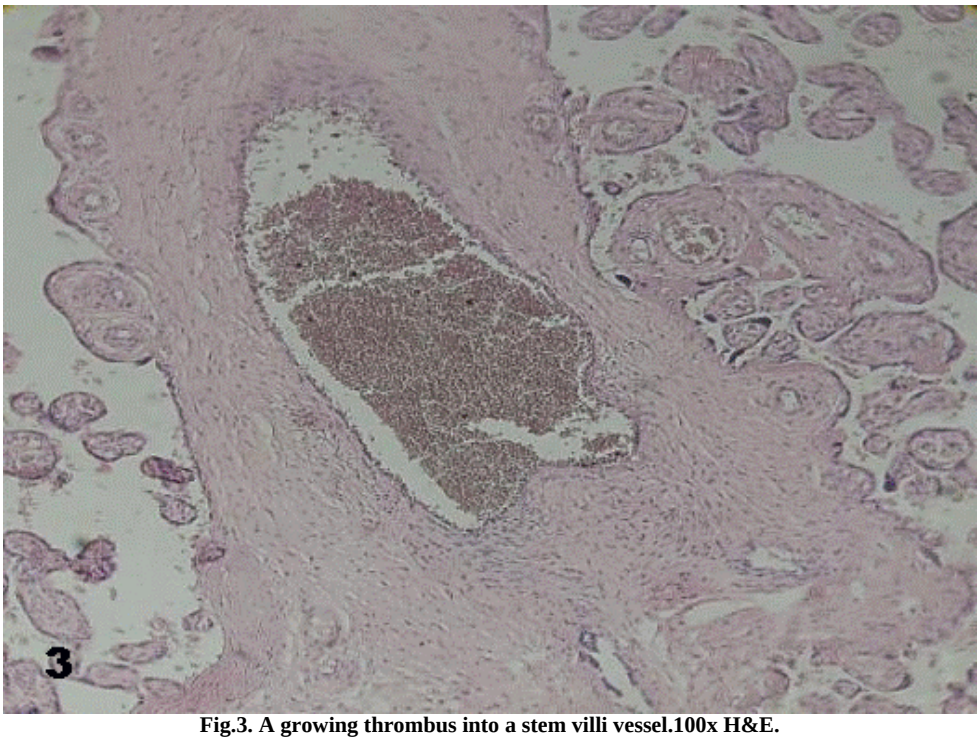


Fig.3. A growing thrombus into a stem villi vessel.100x H&E.

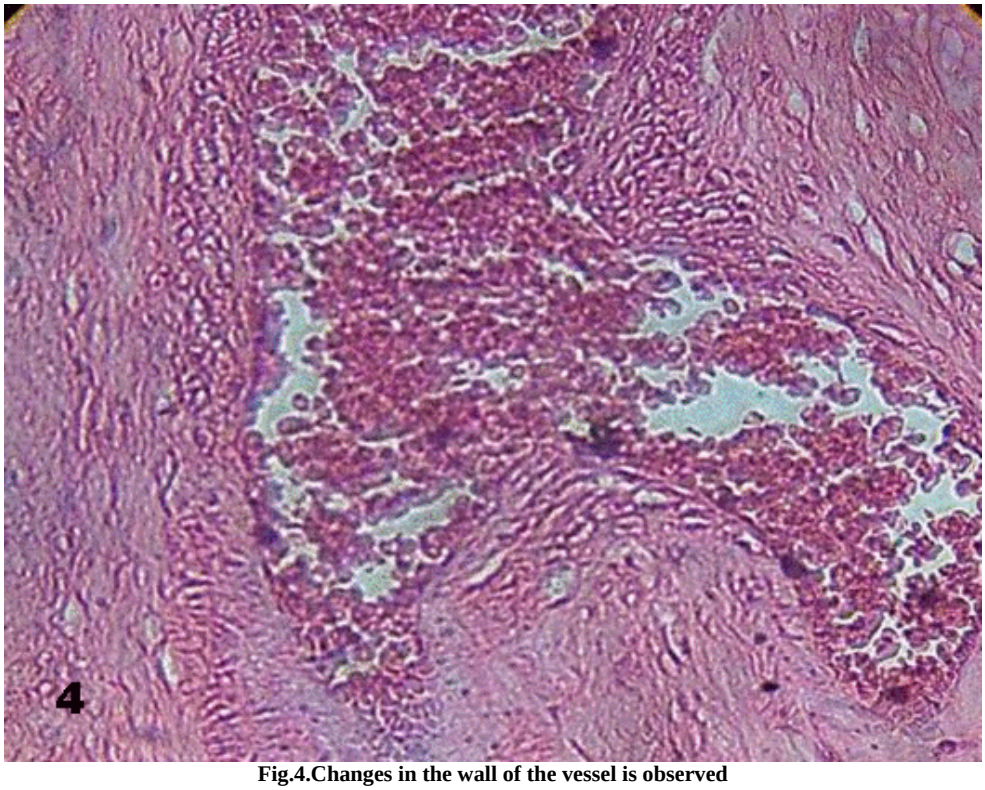


Fig.4.Changes in the wall of the vessel is observed associated to stasis of erythrocytes in the lumen of vessel of a stem villi. 100x H&E.

Edema affected the muscular layer detaching the smooth muscle cells and almost all the stromal region of the stem villi. In the closed vessels smooth muscle cells replaced the endothelium. The vessel lumen was empty of erythrocytes in some of the stem villi and full of them in others. Edema disorganized the vessel adventitia (Fig. 5).

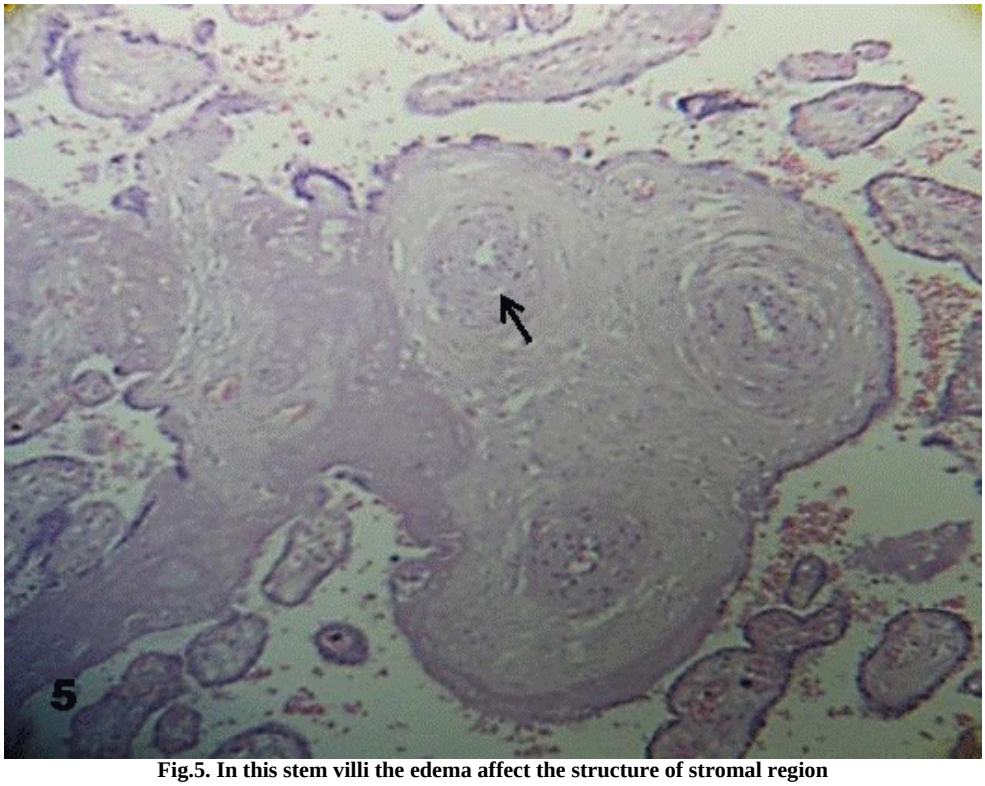


Fig.5. In this stem villi the edema affect the structure of stromal region and the lumen of the vessel is narrow (arrow).160x H&E.

There were stem villi where vessels have disappeared and the stromal region appeared infiltrated by an accentuated deposit of fibrinoid (Fig.6).

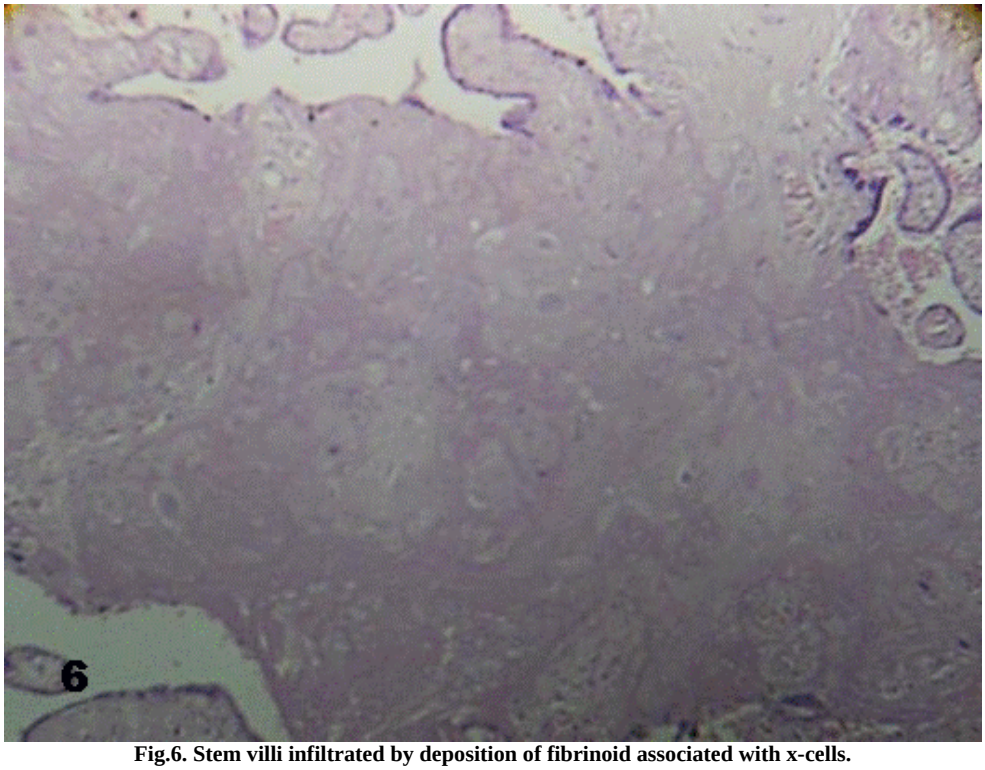


Fig.6. Stem villi infiltrated by deposition of fibrinoid associated with x-cells.
The vessels have disappeared.160x H&E.

Necrosis fibrinoid also was seen in placental villi connected with the stem villi. Peripheral smaller vessels in these stem villi, similar to vasa vasorum, revealed prominent and with same degenerative changes as those detailed above.

Aneurismal vessel dilatations were occasionally seen. Some of these stem villi revealed calcified in the stromal region supplied by vessels (Fig.7).

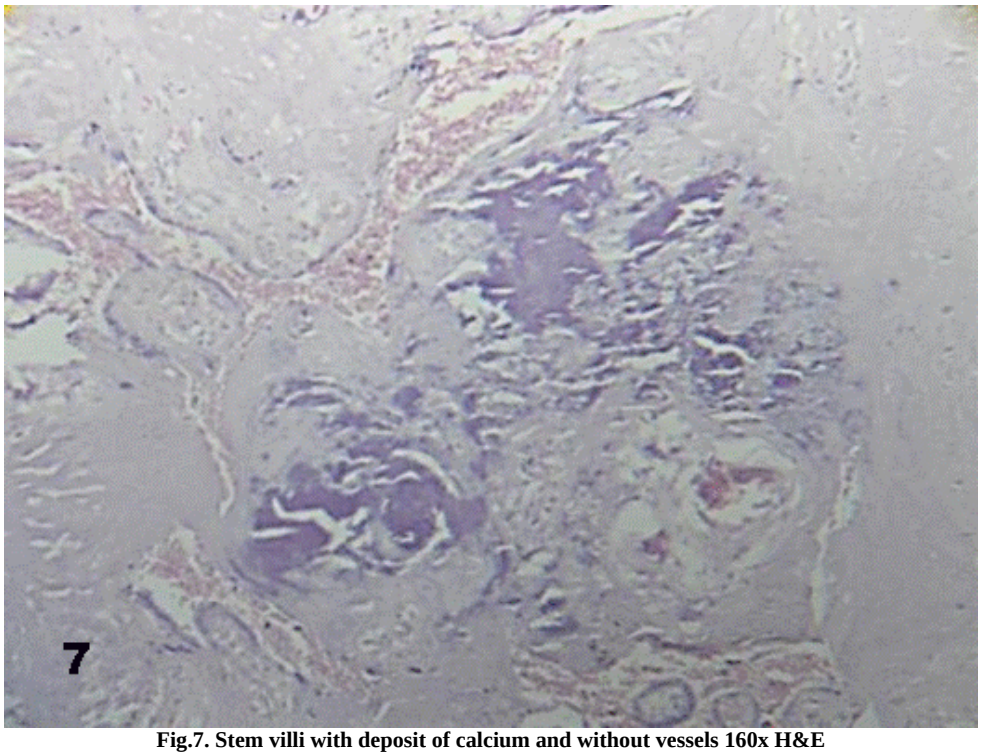


Fig.7. Stem villi with deposit of calcium and without vessels 160x H&E

Those vessels losing smooth muscle cells showed changes in lumen morphology revealing polygonal form.

Reduced utero-placental blood flow has been recognized in cases of severe hypertension[6]. In these cases, narrowing of fetal capillaries has been demonstrated[7]. This reduced blood flow provoke placental ischemia and low intervillous blood flow leading to degenerative functional changes as those observed in the endothelial layer due to bad placental perfusion. Abrupt diminution of the oxygen tension in this blood induce rapid and reversible vasoconstriction This could produce disorganization of the muscular media The duration of this vasoconstriction is inversely proportional to the oxygen tension and regulate the blood flow during life. Since hypoxia increases significantly the prostaglandins PGF2? during vasoconstriction this may explain the presence of closed vessels[8].

Chronic hypoxia or alternate periods of hypoxia / reoxygenation within intervillous space is expected to trigger tissue oxidative stress and increase placental apoptosis[9]. Previous reports pointed out that an increased release of syncytiotrophoblastic micro particles of 0.2 to 2 um in size formed by plasma membrane blubbing during apoptosis are triggered in excess into maternal circulation[10-11]. These detached fragments, debris of trophoblast, micro villi from syncytium o syncytial microparticles could be considered as causing endothelial damage, among other factors[12]. Damaged endothelium leak out plasma to muscular media provoking disaggregation of smooth muscle cells and their disorganization associated with the edema originated. This also affected the adventitia of the vessel. These degenerative changes in the wall of the vessel lead to the formation of thrombosis. Occlusive vascular lesions as here observed can be seen in intrauterine growth retardation, intrauterine fetal demise, fetal abnormalities and thromboembolic disease[2].

The observation of stem villi with some emptied vessels of erythrocytes indicate that fetus can not to absorb gases and nutrients or that placental villi are with bad perfusion promoting an ambient of hyperoxia which brake the process of branching angiogenesis resulting in filiform terminal villi[1]. Long standing hypertension with severe elevations can directly damage blood vessels. Changes in the intima and media can lead to significant narrowing of vessels and ischemia in placental villi which produce severe necrotic damage contributing with the disappearance of villi.

Perfusion of the placenta at abnormally low oxygen tension is associated with increased basal perfusion pressure, consistent with placental vasoconstriction[13]. Chronic vasoconstriction and increased intraluminal pressure could lead to vascular obliteration through progressive mural hyperplasia. Increased intraluminal pressure likely predispose to endothelial damage and luminal obliteration[2]. So, there are a prediction of that hypoxia stimulate the liberation from the placental villi to the maternal blood of a factor that interacts with the endothelium[8].

Low blood flow in the intervillous space provoke a diminution of placental villi by fibrinoid necrosis of them or the formation of zones of infarct. This low blood flow can to be caused by deficient dilatation of utero-placental vessels associated with sharp arteriosclerosis during hypertension which would be increased in these cases associated with obesity.

Rupture of endothelial layer which is here seen dilated possibly contribute to a hemorrhagic endovasculitis. Blood vessel structure is altered in obesity with increase in vessel diameter[14], limiting caliber and distensibility of vessel walls. Mechanisms that could affect placental blood vessel structure in maternal obesity. Enhanced understanding of normal and aberrant placental structure of vessel in early pregnancy of obese woman is required[15].

On the other hand growing evidence in human and animal models of maternal obesity have indicated increased placental vascularity[16], or chorangiosis which would be an adaptative response to low blood flow in the intervillous space.

Normal placental weights have increased over the last decades and this may correlate with increasing maternal obesity[17]. Increased placental weight and placental hypertrophy have been more common in obese groups[18] and could be attributed to the increasing edema here observed.

Aneurysmal prolongation of vessel is a consequence of elevated blood pressure that modifies the wall of the vessel as seen in Fig.4.

Greater muscularity, higher numbers of neutrophils within the intervillous space and a heightened inflammatory response within the adipose and placental tissue has been demonstrated[19]. We found not this fetal environment of inflammation in our placentas associated with obesity and hypertension however recent studies suggest that heightened inflammatory response may be involved in adverse clinical outcomes during pregnancy[20].

In obese individuals endothelial function is significantly impaired. Blood vessel structure is altered in obesity with an increase in vessel diameter, basement membrane thickness, vascular permeability, and vessel stiffness[14]. A progressive microvascular rarefaction develops[21] increasing the risk of local tissue ischemia by atrophy and vessel

diameter narrow. The mechanisms underlying impaired endothelial function in obese woman still are not well understood[22].

In conclusion, degenerative changes in the wall vessel characterized by morphological changes in endothelial layer; edema, losing and invasion of cells in muscular layer as well as adventitia affected by edema have provoked a disorganization of the wall of the vessel with fibrinoid necrosis or calcification originating reduction of the blood flow which could to be affecting the normal development of the fetus.

REFERENCES

1. Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of the human placenta. 4th edition. New York: Springer-Verlag; 2000.

2. Lewis SH, Perrin E. Pathology of the placenta. New York: Churchill Livingstone; 1999.

3. Reyna-Villasmil E, Prieto-Franchi M, Torres Montilla M, Reyna-Villasmil N, Mejías-Montilla J (2002). Alteración en el metabolismo de los carbohidratos y lípidos en mujeres que han sufrido preeclampsia. Rev. Obstet Ginecol Venez. 62:97-102.

4. Klopper A, Diczfalusy E. Foetus and Placenta. Oxford and Edinburgh: Blackwell Scientific Publications; 1969.

5. Zighelboim I, Guariglia D. Clínica Obstétrica. Segunda Edición. Caracas: Disinlimed C A; 2005.

6. Robinson NJ, Wareing M, Hudson NK, Blankley RT, Baker PN, Aplin JD et al (2008). Oxygen and the liberation of placental factors responsible for vascular compromise. Lab Invest. 88:293-305.

7. Salgado SS, Salgado MKR (2011). Structural changes in preeclamptic and eclamptic placentas - an ultrastructural study. J Coll Physicians Surg Pak. 21:482-486.

8. Redman CWG, Sargent IL, Starkey PM. La placenta humana. Guía para Perinatólogos. Barcelona: Masson SA, 1995.

9. Grill S, Rusterholz C, Zanetti - Dallenbach R, Tercanli S, Holzgreve W, Hanhn S et al (2009). Potential markers of preeclampsia - a review. Reprod Biol Endocrinol. 7:70-75.

10. Guller S (2009). Role of the syncytium in placenta-mediated complications of preeclampsia. Thromb Res. 124:389-392.

11. Redman CW, Sargent IL (2008). Circulating microparticles in normal pregnancy and pre-eclampsia. Placenta. 29A:S73-S77.

12. Goswami D, Tannetta DS, Magee LA, Fuchisawa A, Redman CWG, Sargent IT, et al (2006). Excess syncytiotrophoblast microparticle shedding is a feature of early - onset preeclampsia but not normotensive growth restriction. Placenta. 27:56-61.

13. Read MA, Boura ALA, Walters WAW (1995). Effects of variation in oxygen tension on responses of the human fetoplacental vasculature to vasoactive agents in vitro. Placenta. 16:667.

14. Zebekakis PE, Nawrot T, Thij S L, Balkestein EJ, van der Heijden-Spek J, Van Bortel LM et al (2005). Obesity is associated with increased arterial stiffness from adolescence until old age. J Hypertension. 23:1389-1846.

15. Higgins L, Greenwood SL, Wareing M, Sibley CP, Mills TA (2011). Obesity and the placenta: A consideration of nutrient exchange mechanisms in relation to aberrant fetal growth. Placenta. 32:1-7.

16. Farley D, Tejero ME, Commuzzie AG, Higgins PB, Cox L, Werner SL, et al (2009). Feto placental adaptations to maternal obesity in the baboon. Placenta. 30:752-760.

17. Swanson LD, Bewtra C (2008). Increase in normal placental weights related to increase in maternal body mass index. J Matern Fetal Neonatal Med. 21:111-113.

18. Wallace JM, Horgan GW, Bhattacharya S (2012). Placental weight and efficiency in relation to maternal body mass index and the risk of pregnancy complications in woman delivering singleton babies. Placenta. 8:611-618.

19. Roberts KA, Riley SC, Reynolds RM, Barr S, Evans M, Statham A, et al (2011). Placental structure and inflammation in pregnancies associated with obesity. Placenta. 32:247-254.

20. Denison FC, Roberts KA, Barr SM, Norman JE (2010). Obesity, pregnancy, inflammation, and vascular function. Reproduction. 140:373-385.

21. Stepp DW, Belin De Chantemele EJ (2007). Structural remodeling in limb circulation: impact of obesity and diabetes. Microcirculation. 97:2601-2610.

22. Walsh SW (2007). Obesity: a risk factor for preeclampsia. Trends Endocrinol Metab. 18:365-370.

ACKNOWLEDGMENTS

The author deeply acknowledges to the Medical staff of Gynaecology and Obstetrics of the Maracay Central Hospital and "Carabaño Tosta" Hospital of the IVSS; to the Administrative Coordination, Faculty of Health Sciences Nucleus Aragua by their financial support for CIADANA, and to TSU Laury R Gutierrez S by the transcription of the manuscript.

CORRESPONDENCE:
Prof. Olivar C Castejón.
General Coordinator of the CIADANA. (Center for Research and Analysis Assistancel Teaching of the Nucleus Aragua) Laboratory of Electron Microscopy.
Faculty of Health Sciences. University of Carabobo
Aragua State.
Maracay, Venezuela.
Apdo. 4944.
olivar.ciadanauc @ gmail.com

Revista Electrónica de Biomedicina
Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

Letters to the Editor / Cartas al Editor

¿QUÉ ES LA PREVENCIÓN CUATERNARIA (P4) Y COMO LLEGAMOS A ELLA?

Dr. Ricardo La Valle

**Federación Argentina de Medicina Familiar y General.
Grupo P4 Wonca Iberoamericana Cimf.
Buenos Aires. Argentina.**

lavayear @ gmail.com

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2015;2:70-72.-

Señor Editor:

La medicina moderna está en crisis desde hace largo tiempo, siendo signos de la insuficiencia de su accionar, la insatisfacción creciente de la población asistida por ella y de los profesionales que la integran. La atención se ha vuelto fragmentada, despersonalizada y discontinua, con costos crecientes, con un festival de tecnología y moléculas a veces de utilidad dudosa, aumento de la conflictividad entre pacientes y equipo de salud, sensación de indefensión, subvaloración de la tarea médica y una actitud defensiva de los médicos hacia los pacientes, así como el preocupante aumento de la judicialización de los conflictos.

La *prevención cuaternaria* (P4) es el conjunto de actividades que intentan evitar, reducir y/o paliar el daño provocado en los pacientes por la intervención médica[1].

La P4 es una concepción que surge de esta insuficiencia del Modelo Médico Hegemónico (MMH)[2] en dar respuesta a muchos problemas de salud y en crear otros que provocan daños innecesarios y el despilfarro de los nunca abundantes recursos que los países destinan a la salud.

El MMH en nuestra sociedad occidental, es el producto de las concepciones científicas del positivismo (con marcada influencia del positivismo lógico o concepción heredada), de la aplicación de las ideas del informe Flexner [3] a la educación médica, de las concepciones político - económicas neoliberales y de la postmodernidad.

En 1986 Marc Jamoulle[4] nos propuso un concepto desafiante, la P4. Este concepto confronta los ideales positivistas de la modernidad que sostienen que la ciencia y el progreso de la sociedad son constantes y siempre para bien. Esta concepción nos remite a la idea de "*iatrogenia positiva*"[5] de Michael Foucault al recordarnos que la medicina, desde principios del siglo XX ha adquirido la capacidad de dañar por su correcto ejercicio y no solamente por impericia o ignorancia sino en la medida de su saber, en la medida de su cientificidad. Alejarnos de la concepción de ciencia de la modernidad nos permite separarnos de la idea de que la ciencia es algo que únicamente se ocupa del conocimiento y está divorciada de la ética y de las influencias de la política y de la economía.

El avance de la medicalización y de lo que otra corriente tributaria de la P4 denomina sobrediagnóstico alcanza múltiples áreas como la salud mental, la niñez, la prevención (cribaje o screening) y las enfermedades inventadas[6]. Algunos ejemplos de estos avances son la medicalización de la depresión, la tristeza, la timidez (fobia social), el trastorno de hiperactividad y déficit de atención (TADH), el síndrome de las piernas inquietas, el exceso de mamografías, la disfunción eréctil, la disfunción sexual femenina, la gripe A y el uso del oseltamivir, y el uso de estrógenos para combatir los síntomas de la menopausia, etc.

Es importante señalar que el vehículo final de diseminación de estas estrategias es el miedo. Un ejemplo de esto es la promoción de jabones antibacterianos, que contradicen la infectología básica al generar selección de flora patógena, promoción basada en el miedo al otro.

La medicina se convirtió así en un objeto de mercado, anhelado e idolatrado por una sociedad en la que no está permitido ser viejo ni feo, que no se permite parar de trabajar por estar enfermo, en la que no se tolera el dolor ni la muerte. La aparición del mercado como actor principal de esta época concordantemente con los cambios sociales de la postmodernidad que, transformaron ciudadanos en consumidores en la búsqueda de la "salud perfecta", le dieron un nuevo impulso al proceso de medicalización. Al mismo tiempo, el colectivo de médicos, formado en la escuela flexneriana, forjado en el Modelo Médico Hegemómico, pauperizado y sin conciencia de estos procesos que hemos descripto, es presa fácil de los dictados del mercado.

Los médicos nos hemos encerrado en un modelo de ficción en el que olvidamos aquella famosa máxima de "el que sólo de medicina sabe, ni de medicina sabe…", tenemos la sensación de actuar en un mundo donde podemos conocer la realidad con certidumbre, un mundo determinista donde no hay lugar para la duda, los sentimientos, las pasiones, el amor y por el que transitamos como hijos dilectos de la ciencia que no se contaminan con cuestiones espurias como la política, el poder y la economía. Ese mundo en que vivimos porque no conocemos otra cosa ya que no tenemos la formación suficiente para cuestionarlo o ampliarlo tiene una frontera que nos separa del mundo que vive la gente en general el mundo por el que transcurre la vida y, ya sabemos lo que pasa, *el que no es parte de la solución, es parte del problema…*

Existen múltiples iniciativa y antecedentes de la P4. Todas estas múltiples iniciativas que tributan a la P4 tienen origen en la denuncia de las insuficiencias del MMH y de los excesos perpetrados en la búsqueda del lucro. Hay muchas escuelas de pensamiento que intentan solucionar esta situación, como las "Medicinas Basadas en..." Estos aportes son valiosos pero usualmente señalan una sola dimensión del problema por lo que no cambian demasiado la situación. La Medicina Familiar y su hija dilecta, la P4, han comprendido, en cambio, sobre todo en Sudamerica, la centralidad de las dimensiones políticas y económicas y, es por eso, que la P4 se ha convertido en un movimiento.

La P4 ha comprendido que las causas profundas exceden con creces los límites de la medicina, ha comprendido que el problema incluye aspectos éticos, políticos, económicos y de concepción de la ciencia y la medicina. Es por esta razón que la definición de P4 se ha desplazado a la función de idea fundacional ya que el movimiento que se ha generado en torno a este concepto ha superado esta inicial definición centrada en una visión biomédica. La P4 ha comprendido que es necesario un nuevo modelo de medicina y un nuevo pacto con la sociedad.

La P4 es un movimiento contrahegemónico con desarrollo predominante en los países periféricos. Este movimiento incluye muchas otras perspectivas desarrolladas en los países centrales pero es la única que tiene una postura ideológica que discute el paradigma actual de la medicina que legitima las mismas causas que dan origen a la P4, proponiendo pensar una nueva forma de hacer medicina que incluya valores éticos, otras formas de conocimiento y el retorno a una medicina humana para humanos con lugar para la incertidumbre, la compasión, el encuentro entre personas y no mercantilizada.

Para poder pensar una forma nueva de hacer y concebir la medicina hay que comenzar por cuestionar los fundamentos mismos de nuestra práctica y de nuestra inserción en la sociedad. Friedrich Nietzsche diría que tenemos que filosofar a martillazos para destruir las ideas viejas y reconstruirlas desde nuestra perspectiva. Para iniciar esta búsqueda es necesario dejar de concebir a la medicina como una ciencia, en el sentido de ciencia de la modernidad (positivista) y retomar el contrato inicial de la medicina con las personas.

La medicina es fundamentalmente una práctica que se propone curar o mantener la salud de la especie humana. Es una profesión basada en un arte aunque sin desconocer que es usuaria intensiva de los productos de la ciencia. Recordemos lo que Rudolf Virchow decía en el siglo XIX "*Los médicos son los abogados naturales de los pobres y los problemas sociales caen en su mayor parte bajo su jurisdicción. La* medicina es ciencia social, y la política no es otra cosa que medicina en gran escala". Debemos reformular nuestro contrato con la sociedad y para ello debemos tener muy en claro que nuestra lealtad debe estar siempre con los enfermos, los pobres y los que están en situación de debilidad. Para este nuevo contrato también debemos tener en cuenta la magnitud del poder que se nos ha entregado y estar a la altura de tamaña responsabilidad.

La P4 es un proceso vivo, un movimiento con fronteras difusas, con múltiples actores que están comprometidos con una causa justa, comprometidos con recuperar la alegría de practicar una profesión que esté al servicio de la vida y de las personas.

REFERENCIAS

1.- Gervás J, Gavilán E, Jiménez L. Prevención cuaternaria: es posible (y deseable) una asistencia sanitaria menos dañina. AMF 2012;8:312-27.

2.- Menéndez E. El modelo médico y la salud de los trabajadores. Salud Colectiva. 2005;1(1):9-32.

3.- Flexner A. Medical education in the United States and Canada. A report to the Carnegie Foundation for the Advancement of Teaching. Boston, Massachusetts: Updyke; 1910. (Bulletin No. 4).

4.- Jamoulle M. Information et informatisation en médecine générale (Computer and computerisation in general practice). Namur, Belgium: Press Univ Namur; 1986:193-209. http://hdl.handle.net/2268/170822.

5.- Foucault M. La crisis de la medicina o la crisis de la antimedicina. Educ Med Salud 1976;10(2):156.

6.- Plos Medicine de 2006, vol 3, nro 4 enteramente dedicada al disease mongering. Disponible en: http://www.ploscollections.org/article/browse/issue/info%3Adoi%2F10.1371%2Fissue.pcol.v07.i02

CORRESPONDENCIA:
Dr. Ricardo La Valle
Federación Argentina de Medicina Familiar y General.
Grupo P4 Wonca Iberoamericana Cimf.
Buenos Aires.
Argentina
lavayear @ gmail.com