



ISSN: 1697-090X

Inicio
Home

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific Committee

Normas para los autores
Instruction to Authors

Derechos de autor /
Copyright

Contacto/Contact:

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2015;3: 1-49. [pdf](#)

Septiembre - Diciembre / September - December 2015

EDITORIAL /EDITORIAL

3-5.- EMERGING VIRUS: THEY ARE CURRENT [pdf](#)

6-8.- VIRUS EMERGENTES: VIGENTE ACTUALIDAD [pdf](#)

José M^a Eiros Bouza, Angel San Miguel.
Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Río Hortega". Valladolid. España.

ORIGINALS / ORIGINALES

9-14.- LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO REFRACTARIO: TEMSIROLIMUS COMO OPCIÓN DE TRATAMIENTO. [pdf](#)

Virginia Benito Ibáñez, Sara Barbadillo Villanueva, Beatriz Cuevas Ruiz, María Paz Espinosa Pérez.
Servicio de Farmacia, Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Burgos. España

15-20.- APPLICATION OF RESONANT RECOGNITION MODEL ANALYSIS TO ZIKA VIRUS ENVELOPE PROTEIN. [pdf](#)

José Luis Hernández Cáceres, PhD
Facultad De Ciencias Médicas "Diez de Octubre". Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

CASE REPORTS / CASOS CLÍNICOS

21-29.- IMMATURITY IN PLACENTAL VILLI AFFECTED BY CHIKUNGUNYA VIRUS. [pdf](#)

Olivar C Castejón S.
General Director of the Center for Research and Analysis Assistancel Teaching of the Nucleus Aragua (CIDANA).
Laboratory of Electron Microscopy. Faculty of Health Sciences. University of Carabobo. Aragua State. Maracay.
Venezuela

30-33.- QUILOPERITONEO SECUNDARIO AL USO DE LERCADIPINA EN DIALISIS PERITONEAL: PRESENTACIÓN DE DOS CASOS [pdf](#)

Nahuel Flores, Carlos G. Musso, Agustina Heredia Martinez, Meliza Galarza, Fernando Garcia, Guillermo Rosa Diez
Servicio de Nefrología del Hospital Italiano de Buenos Aires. Servicio de Nefrología - Hospital Regional Rio Gallego.
Argentina

INTERNET REVIEWS / REVISIONES EN INTERNET

34-41.- SISTEMAS DE CONTABILIDAD ANALÍTICA EN EL ÁMBITO HOSPITALARIO: IMPACTO ECONÓMICO DE LA NEUMONÍA. [pdf](#)

Miguel López Gobernado, Alberto Pérez Rubio, Carlos Cabezas, José María Eiros Bouza.
Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid. Valladolid, España.

42-47.- DROGAS DE DISEÑO Y DAÑO RENAL. [pdf](#)

Carlos G. Musso, Manuel Vilas, Macarena Parot, Graciela Quevedo, Flavia Vidal.
Servicio de Nefrología y Medio Interno. Sección de Toxicología - Servicio de Medicina Interna. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

LETTERS TO THE EDITOR / CARTAS AL EDITOR

48-49.- LA EPISTEMOLOGÍA: SU ESENCIA E IMPORTANCIA [pdf](#)

Carlos G. Musso, Fernán González Bernaldo de Quirós

Departamento de Investigación. Hospital Italiano de Buenos Aires



ISSN: 1697-090X

Inicio
Home

Indice del
volumen
Volume index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2015;3:3-5.

Editorial:

EMERGING VIRUS: THEY ARE CURRENT

José M^a Eiros Bouza, Angel San Miguel.

**Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Río Hortega".
Valladolid. España**

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

[Version en español](#)

Recent developments concerning the appearance of a fatal case of virus Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) in Spain and infection of a health care professional who lent have jumped to current news.

The emergence of a common virus causing infections elsewhere in humans is an expected reality. The term of emerging viral diseases includes both new appearance in the population as those previously known that at any given time have an exponential increase in incidence in epidemics or outbreaks or modify their geographical distribution.

The mechanisms that facilitate the spread of these viruses can be classified into three groups. First, by the appearance of an unknown virus thanks to the evolution of a new variant. Secondly it may happen one interspecies leap, introducing a new host in the life cycle of the virus. Finally, it can produce the geographical spread of a virus traditionally limited to an ecological niche, which originally emerged.

These agents share a number of characteristics that set the pattern emerging viruses such as possessing an RNA genome, be zoonotic, vector-born to humans. Concomitantly the virus must acquire the ability to recognize conserved in several species while implanted in ecosystems that favor spread

of the virus¹ receptors. A relevant molecular aspect is that viruses themselves can get to adapt to the environment, especially when their genome is RNA, in the replication of RNA polymerases assume a high rate of errors that can facilitate changes involving receptor binding or induces a different from the immune response generated against the predecessor strains².

There are several factors that contribute to facilitate the emergence of viral infections that are conceptually inherent in the susceptible population, the virus itself and the environment where they can interact both³. The current trend of migration to urban centers involves major demographic changes, to which we can add the forced displacement caused by armed conflicts that displace millions of people. The WHO estimates that by 2025 65% of the world population will live in cities. Global climate change affects strongly because sometimes causes the migration of animals, potential vectors, species in search of a favorable environment also influences the availability of water. With global warming settlement in areas not previously inhabited the vector is favored. A key factor favoring the expansion is poverty.

Social inequalities favor overcrowding and poor sanitary conditions in the most disadvantaged population groups, which significantly increases the probability of transmission between humans and between species⁴. Throughout history travel has led on many occasions the spread of infectious diseases such as smallpox or those associated with rodents. Although there are currently major advances in communications and health alerts, there is also a greater flow of travelers around the world that can make a vector or infected individual to move away, introducing the virus into a new habitat⁵.

Several research groups in an interdisciplinary way Zoonoses have turned their attention to the Crimea Congo virus in our country. Including the group led by Dr. Oteo Revuelta the Biomedical Research Centre of La Rioja, which this year has published a paper, whose lead author is Dr. Palomar, in which the presence of this virus is investigated in ticks collected both patients in our country like birds in Morocco and Spain, undocumented infection in the same⁶. For years it is known in specialized forums that this and other agents are under study and knowledge. And this guarantees the competence and vision of many researchers who are not always recognized by society and the system they serve.

Our country exhibits ability to perform a specific virus diagnosis and from the National Center for Microbiology their professionals have returned to prove it. As far as I know their level and dedication are at the level of excellence⁷. We must draw conclusions from how good pointer represents the work of those in the research, diagnostic and epidemiological shed exercise their professions in our country and insist their activity as long⁸ should be recognized. Our challenge is to keep training, study and acquisition of knowledge about the CCHF virus. This without forgetting the just recognition of those who dedicate their life activity and knowledge of emerging viruses. In this issue of the Journal several originals that attest to its current published today.

REFERENCES

- 1.- Sánchez Seco Fariñas MP, Muñoz García de Paredes P, Eiros Bouza JM. Viriasis emergentes. Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Ausina Ruiz V, Moreno Guillén, dirs. Editorial Médica Panamericana. ISBN 84-7903-921-3. Madrid, 2006: 1007-13.
- 2.- Rasmussen AL, Katze MG. Genomic Signatures of Emerging Viruses: A New Era of Systems Epidemiology. Cell Host Microbe. 2016; 19: 611-8.
- 3.- de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2016 ;14: 523-34.
- 4.- Biek R, Real LA. The landscape genetics of infectious disease emergence and spread. Mol Ecol. 2010; 19: 3515-31.
- 5.- Zimmermann R, Hattendorf J, Blum J, Nüesch R, Hatz C. Risk perception of travelers to tropical and subtropical countries visiting a swiss travel health center. J Travel Med 2013; 20: 3-10.
- 6.- Palomar AM, Portillo A, Mazuelas D, Roncero L, Arizaga J, Crespo A, Gutiérrez Ó, Márquez FJ, Cuadrado JF, Eiros JM, Oteo JA. Molecular analysis of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus and Rickettsia in Hyalomma marginatum ticks removed from patients (Spain) and birds (Spain and Morocco), 2009-2015. Ticks Tick Borne Dis. 2016 ; 7: 983-7.
- 7.-Eiros Bouza JM, Sánchez-Seco Fariñas MP. Enfermedades víricas emergentes. Punto de vista actual. Eidon. Revista de la Fundación de Ciencias para la Salud 2004; 16: 55-60.
- 8.-Eiros Bouza JM. Función de los laboratorios centrales de referencia en el diagnóstico serológico de las enfermedades infecciosas. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005; Mongr 4: 78-81.

CORRESPONDENCE:

José M^a Eiros Bouza.
Microbiología. Sexta Planta. Facultad de Medicina.
Avda Ramón y Cajal 7.
47005 Valladolid.
España
Mail:[eios @ med.uva.es](mailto:eiros@med.uva.es)



ISSN: 1697-090X

Inicio
Home

Indice del
volumen
Volume index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores

Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2015;3:6-8.

Editorial:

VIRUS EMERGENTES: VIGENTE ACTUALIDAD

José M^a Eiros Bouza, Angel San Miguel.

**Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Río Hortega".
Valladolid. España**

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

English Version

Los recientes acontecimientos relativos a la aparición de un caso fatal de virus de la Fiebre Hemorrágica Crimea-Congo (FHCC) en España y de la infección de una profesional sanitaria que le prestó cuidados han saltado a la actualidad informativa.

La emergencia de un virus habitual de otras latitudes causando infecciones en seres humanos es una realidad esperable. El término de enfermedades virales emergentes engloba tanto las de nueva aparición en la población como aquellas previamente conocidas que en un momento determinado presentan un aumento exponencial en su incidencia en forma de epidemias o brotes o modifican su distribución geográfica.

Los mecanismos que facilitan la expansión de estos virus se pueden clasificar en tres grupos. Primeramente, mediante la aparición de un virus desconocido gracias a la evolución de una nueva variante. En segundo término puede acontecer un salto interespecie, introduciéndose un nuevo huésped en el ciclo vital del virus. En último lugar, se puede producir la expansión geográfica de un virus tradicionalmente limitado a un nicho ecológico, en el que originariamente surgió.

Estos agentes comparten una serie de características que establecen el modelo de virus emergente como es el poseer un genoma ARN, ser zoonóticos, vehiculados por vectores y transmisibles al ser humano. De manera concomitante el virus debe adquirir capacidad para reconocer receptores conservados en varias especies al tiempo que implantarse en ecosistemas que favorezcan expansión del virus¹. Un

aspecto molecular relevante es que los propios virus pueden llegar a adaptarse al medio, más aún cuando su genoma es ARN, en cuya replicación las ARN polimerasas asumen una alta tasa de errores que pueden facilitar cambios que conlleven la unión a receptores o que condicionen una respuesta inmune diferente a la generada frente a las cepas predecesoras².

Existen diversos factores que contribuyen a facilitar la emergencia de infecciones víricas que conceptualmente son inherentes a la población susceptible, al propio virus y al entorno donde pueden interactuar ambos³. La actual tendencia de migración a núcleos urbanos implica grandes cambios demográficos, a lo que podemos sumar los desplazamientos forzados provocados por conflictos bélicos que desplazan a millones de personas. La OMS considera que en el año 2025 el 65% de la población mundial vivirá en ciudades. El cambio climático global afecta fuertemente ya que en ocasiones provoca la migración de especies animales, potenciales vectores, en busca de un ambiente favorable en el que también influye la disponibilidad de agua. Con el calentamiento global se favorece el asentamiento en zonas donde anteriormente no habitaba el vector.

Un factor clave que favorece la expansión es la pobreza. Las desigualdades sociales favorecen el hacinamiento y unas condiciones sanitarias deficientes en los grupos poblacionales más desfavorecidos, lo que aumenta considerablemente la probabilidad de transmisión entre humanos y entre especies⁴. A lo largo de la historia los viajes han conllevado en muchas ocasiones la expansión de enfermedades infecciosas como la viruela o aquellas asociadas a roedores. Aunque actualmente existen grandes avances en comunicaciones y alertas sanitarias, también existe un mayor flujo de viajeros por todo el mundo lo que puede hacer que un vector o un individuo infectados se desplacen lejos, introduciendo el virus en un nuevo hábitat⁵.

Son varios los grupos de investigación en Zoonosis que de manera interdisciplinar han dirigido su atención al virus Crimea Congo en nuestro país. Entre ellos el grupo que dirige el Dr Oteo Revuelta del Centro de Investigación Biomédica de La Rioja, que en este mismo año ha publicado un trabajo, cuya primera autora es la Dra Palomar, en el que se investiga la presencia de este virus en garrapatas recogidas tanto en pacientes de nuestro país como de aves en Marruecos y en España, sin documentar infección en las mismas⁶. Desde hace años se conoce en foros especializados que este y otros agentes son objeto de estudio y conocimiento. Y esto avala la competencia y visión de muchos investigadores que no siempre son reconocidos por la sociedad y el sistema al que sirven.

Nuestro país exhibe capacidad para realizar un diagnóstico virológico específico y desde el Centro Nacional de Microbiología sus profesionales han vuelto a demostrarlo. Hasta donde conozco su nivel y dedicación se sitúan en el ámbito de la excelencia⁷. Debemos sacar conclusiones de lo bueno que representa el trabajo puntero de cuantos en la vertiente investigadora, epidemiológica y diagnóstica ejercen sus profesiones en nuestro país y su actividad como insistimos desde hace tiempo⁸ debe ser reconocida. Nuestro reto es mantener la formación, estudio y adquisición de conocimiento sobre el virus FHCC. Ello sin obviar el justo reconocimiento de cuantos dedican su actividad y su vida al conocimiento de los virus emergentes. En el presente número de la Revista se publican varios originales que atestiguan su vigente actualidad.

REFERENCIAS

- 1.- Sánchez Seco Fariñas MP, Muñoz García de Paredes P, Eiros Bouza JM. Viriasis emergentes. Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Ausina Ruiz V, Moreno Guillén, dirs. Editorial Médica Panamericana. ISBN 84-7903-921-3. Madrid, 2006: 1007-13.
- 2.- Rasmussen AL, Katze MG. Genomic Signatures of Emerging Viruses: A New Era of Systems Epidemiology. *Cell Host Microbe*. 2016; 19: 611-8.
- 3.- de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016 ;14: 523-34.
- 4.- Biek R, Real LA. The landscape genetics of infectious disease emergence and spread. *Mol Ecol*. 2010; 19: 3515-31.
- 5.- Zimmermann R, Hattendorf J, Blum J, Nüesch R, Hatz C. Risk perception of travelers to tropical and subtropical countries visiting a swiss travel health center. *J Travel Med* 2013; 20: 3-10.
- 6.- Palomar AM, Portillo A, Mazuelas D, Roncero L, Arizaga J, Crespo A, Gutiérrez Ó, Márquez FJ, Cuadrado JF, Eiros JM, Oteo JA. Molecular analysis of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus and Rickettsia in Hyalomma marginatum ticks removed from patients (Spain) and birds (Spain and Morocco), 2009-2015. *Ticks Tick Borne Dis*. 2016 ; 7: 983-7.
- 7.-Eiros Bouza JM, Sánchez-Seco Fariñas MP. Enfermedades víricas emergentes. Punto de vista actual. *Eidon. Revista de la Fundación de Ciencias para la Salud* 2004; 16: 55-60.
- 8.-Eiros Bouza JM. Función de los laboratorios centrales de referencia en el diagnóstico serológico de las enfermedades infecciosas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; Mongr 4: 78-81.

CORRESPONDENCIA:

José M^a Eiros Bouza.
Microbiología. Sexta Planta. Facultad de Medicina.
Avda Ramón y Cajal 7.
47005 Valladolid.
España
Mail:[eios @ med.uva.es](mailto:eiros@med.uva.es)



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Índice del volumen
Volume index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores Instruction
to Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO REFRACTARIO: TEMSIROLIMUS COMO OPCIÓN DE TRATAMIENTO

Virginia Benito Ibáñez¹, Sara Barbadillo Villanueva¹,
Beatriz Cuevas Ruiz², María Paz Espinosa Pérez¹.

¹Servicio de Farmacia, ²Servicio de Hematología.
Hospital Universitario de Burgos. Burgos, España

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

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2015;3:9-14.

[Comentario del revisor Prof. Francisco Abad, PhD, MD.](#) Servicio de Farmacología Clínica. Hospital de la Princesa. Madrid.

[Comentario del revisor Prof. Sandro Bustamante, M.Sc.](#) Programa de Farmacología Molecular y Clínica. ICBM - Facultad de Medicina Universidad de Chile. Santiago de Chile. Chile.

RESUMEN

Introducción: Temsirolimus es un fármaco indicado en linfoma de células del manto (LCM) en recidiva o refractariedad. La evolución de este tipo de linfoma no Hodgkin (LNH) es agresiva y la respuesta al tratamiento es pobre.

Objetivos: Evaluar la efectividad y seguridad del temsirolimus en pacientes con LCM.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo observacional en un hospital de tercer nivel de los pacientes en tratamiento con temsirolimus para la indicación de LCM, desde noviembre del 2011 hasta abril del 2015.

Resultados: Se estudiaron cinco pacientes, todos varones tratados con temsirolimus con un rango de edad de 78 a 91 años. Se administró el fármaco en monoterapia en tres casos, y en los otros dos se asoció a rituximab. El tratamiento se indicó desde 2 a 5 línea. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 1,1 meses (0,5-8) y la mediana de supervivencia global (SG) fue de 4,9 meses (0,5-10). Con respecto a la tolerabilidad, los tres pacientes en monoterapia tuvieron reducción de dosis debido a acontecimientos adversos. Las reacciones más frecuentes fueron anemia (100%) y neutropenia, trombocitopenia e infección con un 60%.

Discusión: Las medianas de SLP y SG son menores que en el ensayo clínico del medicamento (4,8 meses y 12,8 meses respectivamente). Hay que tener en cuenta que nuestra muestra es pequeña de edad muy avanzada y que algunos pacientes tenían enfermedades asociadas graves. Los efectos adversos observados son los esperados, manejables con reducción de dosis.

PALABRAS CLAVE: Linfoma no Hodgkin. Inhibidor de mTOR. Linfoma de alto grado. Tratamiento en recaída.

SUMMARY

Introduction: Temozolomida is a drug approved for relapsed or refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL). Disease progression of this Non-Hodgkin Lymphoma is aggressive and has a poor treatment response.

Objectives: To evaluate efficacy and safety on temozolomida in MCL.

Materials and methods: A retrospective observational study was conducted in a third level hospital of the patients receiving temozolomida as a MCL treatment, from November 2011 to April 2015.

Results: Five patients were studied, all male aged between 78 to 91 years. Three patients received the drug in monotherapy and two in combination with rituximab.

Line of treatment varied from second line to fifth line. Progression Free Survival (PFS) was 1,1 months (0,5-8) and Overall Survival (OS) was 4,9 months (0,5-10).

Concerning tolerability, the three patients in monotherapy had dose reductions due to adverse effects. Most frequent events of both monotherapy and combination treatment were anemia (100%) followed by neutropenia, thrombocytopenia and infection (all of them 60%).

Discussion: PFS and OS are smaller than in the clinical trial (4,8 months and 12,8 months respectively). It must be taken into account that our sample size is small, aged and with severe comorbidities.

Adverse effects observed are the expected, all manageable with dose reductions.

Key words: Non-Hodgkin lymphoma. mTOR inhibitor. High-grade lymphoma. Relapse treatment

INTRODUCCIÓN

El linfoma de células del manto (LCM) es un tipo de linfoma no Hodgkin (LNH) de linfocitos B que representa entre un 2.5-10% de todos los linfomas¹. El comportamiento biológico es de carácter agresivo (clasificación de la OMS 2008)², con una supervivencia media de 2 a 3 años presentándose en estadios avanzados hasta en el 70% de los casos. El diagnóstico es mayoritario en individuos de edad avanzada, con una media de 68 años y predominantemente en varones, proporción 4:1 con respecto a las mujeres³.

En pacientes en recaída o refractarios las expectativas de vida son cortas.

Fenotípicamente se caracteriza por la presencia de una población monoclonal de línea B CD5+ y sobreexpresión de ciclina D1 asociada a la presencia de la translocación t(11;14)¹.

La sintomatología que presentan estos pacientes suele ser de astenia, aparición de adenopatías y enfermedad diseminada que puede afectar a médula ósea, bazo, hígado y tracto digestivo^{1,3}. Cuando se invade la médula ósea y sangre periférica hablamos de leucemización y ocurre en el 35% de los casos, el pronóstico es inferior en estos casos⁴.

Se ha elaborado un índice pronóstico (MIPI) con los siguientes factores: edad, estado general (ECOG), niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) y cifra de leucocitos que clasifica a los pacientes en 3 grupos de riesgo pronóstico⁵⁻⁶.

Una pequeña proporción de los pacientes cursan con una enfermedad indolente, por lo que en estos casos se puede adoptar una actitud de "esperar y ver"⁷. Sin embargo, como ya se ha dicho anteriormente, la mayoría de los diagnósticos se realizan en estadios avanzados, siendo ya una entidad mayoritariamente incurable, que requiere tratamiento inmediato. Aunque el LCM es un linfoma quimiosensible y radiosensible, se caracteriza por tener unas

respuestas de corta duración⁸.

Teniendo en cuenta la edad de los pacientes al diagnóstico, se plantea la realización de trasplante de médula ósea previo tratamiento con esquemas de inducción que incluyan altas dosis de ARA-C en pacientes jóvenes. Aquellos que no sean candidatos a trasplante se pueden considerar diferentes esquemas de quimioterapia como R-CHOP [rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona], Rituximab-Bendamustina, Bortezomib, Temsirolimus, Talidomida⁹.

En pacientes en recaída o refractarios en los cuales las expectativas de vida son cortas, una de las opciones de tratamiento que encontramos es temsirolimus, un inhibidor selectivo mTOR (diana de la rapamicina en las células de mamífero). Con la unión a mTOR se consigue retrasar el crecimiento en la fase G1 del ciclo celular y la interrupción en la traducción de algunas proteínas reguladoras como las ciclinas de tipo D. Además podría tener la capacidad también de deprimir niveles de factores inducibles por la hipoxia (HIF) y factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) reduciendo así la angiogénesis del tumor¹⁰.

Además se puede asociar al temsirolimus el anticuerpo rituximab, la combinación de ambos demostró mejores resultados frente a la monoterapia en respuestas globales, respuestas completas y supervivencia libre de enfermedad¹¹.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo observacional en un hospital de tercer nivel de los pacientes que se trataron con temsirolimus para la indicación de LCM, desde noviembre del 2011 hasta abril del 2015.

Los datos se obtuvieron de la historia clínica de los pacientes y del programa informático de dispensación a pacientes ambulatorios.

Los datos recogidos fueron: edad, sexo, enfermedades asociadas, estadio de la enfermedad (clasificación Ann-Arbor)¹², índice pronóstico de LCM (MIPI), líneas de tratamiento previas, dosificación y reacciones adversas asociadas a temsirolimus, supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG).

RESULTADOS

Un total de cinco pacientes se trataron con temsirolimus en las fechas seleccionadas. Todos fueron hombres con edades comprendidas entre los 78-91 años. El estadio de la enfermedad al diagnóstico según la clasificación Ann-Arbor fue de grado I en un paciente (afectación de una única región ganglionar o de un único sitio u órgano extraganglionar) y de grado IV en el resto (afectación diseminada de uno o más órganos extralinfáticos asociada o no con enfermedad ganglionar).

En cuanto al pronóstico calculado para nuestros pacientes según MIPI un paciente correspondía al grupo de bajo riesgo, dos al de riesgo intermedio-alto y dos al de riesgo alto.

Es importante destacar que en cuatro de los casos se encontraron comorbilidades graves: un paciente con cáncer hepático, otro con hipertensión pulmonar, otro con isquemia coronaria crónica y otro con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis.

Como se puede ver también en la Tabla 1, se eligió la monoterapia en tres pacientes: dos iniciaron el tratamiento según las indicaciones, con dosis de 175 mg una vez a la semana durante 3 semanas, para seguir después con 75 mg semanales, sin embargo ambos dos precisaron reducciones de dosis debido a reacciones adversas, continuándose el tratamiento al 80% de la dosis en uno de los casos por astenia intensa, y al 60% en el otro por anemia. El tercer paciente de monoterapia que fue diagnosticado de LCM leucemizado, inició temsirolimus a dosis bajas (50 mg) desde el primer ciclo por su mal estado general. También requirió reducción de dosis (25mg) por trombopenia.

Pacientes	1 Línea	2 Línea	3 Línea	4 Línea	5 Línea
1	R-CVP	FCD	Bendamustina	Temsirolimus	
2	R-CHOP	CNOP	Bortezomib	Bendamustina	Temsirolimus
3	HyperCVAD -- TAPSE	R-Temsirolimus			
4	Ciclofosfamida	Temsirolimus			
5	R-Bendamustina	R-CVP	R-Temsirolimus		

R (rituximab); CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona); CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona); CNOP (ciclofosfamida, mitoxantrona, vincristina, prednisona); FCD (fludarabina, ciclofosfamida, dexametasona); HyperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato, citarabina), TAPSE (trasplante autólogo de sangre periférica).

Tabla 1: Datos pacientes

En los dos pacientes restantes se optó por un tratamiento combinado con rituximab (a dosis de 375 mg/m²) semanalmente durante el primer mes, con una dosis de temsirolimus de 25 mg también semanal.

El tratamiento se indicó desde 2 a 5 línea. (Tabla 2)

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Edad	89	91	78	86	84
Dosis inicial	175mg-75mg	175mg-75mg	25mg	50mg	25mg
Dosis final	25mg	50mg	25mg	25mg	25mg
Reacciones adversas	Anemia Trombopenia	Anemia Astenia Neutropenia	Anemia Infección (herpes, conjuntivitis)	Anemia Infección (respiratoria) Neutropenia Trombopenia	Anemia Infección (respiratoria) Neutropenia Trombopenia
SLP (meses)	8	1.1	2.1	0.5	0.5
SG (meses)	10	2.9	4.9	0.5	7.5

Tabla 2: Líneas previas de tratamiento de los pacientes

La mediana de SLP fue de 1,1 meses (0,5-8) y la mediana de SG fue de 4,9 meses (0,5-10). Desde el momento del diagnóstico la mediana de supervivencia fue de 5 años⁴⁻⁶.

La reacción adversa más frecuente fue la anemia dándose en el 100% de los casos. Fue controlada con transfusiones sanguíneas y precisó de reducción de dosis en un paciente. Neutropenia, trombocitopenia e infección fueron los efectos secundarios de mayor incidencia con un 60% cada uno.

DISCUSIÓN

Las medianas de SLP y SG son menores que en el ensayo clínico pivotal del medicamento (4,8 meses y 12,8 meses respectivamente). Sin embargo contamos con una muestra muy pequeña de edad avanzada y con pacientes que cuentan con comorbilidades graves que pueden modificar la supervivencia.

Los estudios publicados demuestran mejores resultados con la asociación de rituximab. Pese a nuestro tamaño muestral insuficiente, nuestros datos no sugieren esto.

Los efectos adversos más frecuentes son los observados en los ensayos realizados, con frecuencias mayores a las medianas, pero esperables en el rango de edad avanzada (≥ 65 años).

En el momento que se escriben estas líneas se encuentra disponible el fármaco inhibidor de la tirosin kinasa de bruton ibrutinib. En el estudio de fase III se compara con placebo en linfoma de células del manto en 111 pacientes refractarios o en recaída, el 21% de los pacientes alcanzó una respuesta completa y el 47% tuvo una respuesta parcial. La duración media de la respuesta al tratamiento fue de 17,5 meses. Esta podría ser una opción para futuros pacientes en recaída¹³⁻¹⁴.

REFERENCIAS

1. Jaffe ES, Harris NL, Vardiman JW, Campo E, Arber DA. Hematopathology 2011, Chapter 21, 333-348.e5
2. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. Blood. 2008; 112(12):4384-99
3. Hoffman R, Benz E, Silberstein L, Heslop H, Weitz J, Anastasi J. Hematology: Basic Principles and Practice, sixth edition 2013. Chapter 80, 1226-1235.e3
4. Fabregat AB, Estela PL, Valero M. Leucemización de linfoma de células del manto. Revista del Laboratorio Clínico, December 2015
5. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood. 2008;111:558-65.
6. MIPI: Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index. Disponible en: http://www.european-mcl.net/en/clinical_mipi.php
7. Sociedad Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia. Guías Linfoma 2014. 30,31p.
8. García-Noblejas A, Cannata J, Arranz R. Actualización del tratamiento del linfoma de células del manto 2011
9. Campo E, Rule S. Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. January 1, 2015; Blood: 125 (1)
10. Ficha técnica Torisel EMEA. Consultada el 12/12/2015.
11. Navarro B, García-Marco JA. Linfoma de células del manto: ¿hacia una estrategia terapéutica individualizada? Medicina Clínica, 2015-06-22, Volumen 144, Número 12, Pages 553-559
12. Armitage J. Staging Non-Hodgkin Lymphoma. CA Cancer J Clin 2005;55:368-376.
13. Ficha técnica de Imbruvica®. AEMPS. Consultada el 15/12/15
14. Bernard S et al. Activity of ibrutinib in mantle cell lymphoma patients with central nervous system relapse. October 1, 2015; Blood: 126 (14)

CORRESPONDENCIA:

Virginia Benito Ibáñez.
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario de Burgos
09006 Burgos
vbenitoi@saludcastillayleon.es

Comentario del revisor Prof. Francisco Abad, PhD, MD. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital de la Princesa. Madrid.

Los pacientes con linfoma de células del manto presentan un pronóstico muy malo por lo que suelen probar diferentes tratamientos.

El temsirolimus es una de las alternativas más recientes. Este estudio demuestra que el efecto beneficioso de los fármacos en la práctica clínica diaria (efectividad) es muy inferior a la observada en los ensayos clínicos (eficacia), lo que se explica porque los pacientes incluidos en los ensayos clínicos son una muestra muy seleccionada que no presentan la gravedad ni las enfermedades concomitantes que se presentan en el mundo real.

Comentario del revisor Prof. Sandro Bustamante. M.Sc. Programa de Farmacología Molecular y Clínica. ICBM - Facultad de Medicina Universidad de Chile. Santiago de Chile. Chile.

Aborda la temica esperable a juzgar por el tulo del trabajo, aunque el foco está enfatizado en la patología del linfoma que en temsirolimus.

Si bien la revisión bibliográfica no considera la información del estado del arte en la materia¹, los resultados son relativamente claros y las tablas están bien elaboradas, son comprensibles y aportan información al lector.

¹Hess et al. Effect of prognostic classification on temsirolimus efficacy and safety in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a retrospective analysis. *Exp Hematol Oncol* 2015;4:11.



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Índice del volumen
Volume index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores Instruction
to Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



APPLICATION OF RESONANT RECOGNITION MODEL ANALYSIS TO ZIKA VIRUS ENVELOPE PROTEIN.

Prof. José Luis Hernández Cáceres, PhD.

**Facultad De Ciencias Médicas "Diez de Octubre".
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.
La Habana. Cuba.**

Email: [cacerjlh @ infomed.sld.cu](mailto:cacerjlh@infomed.sld.cu)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2015;3:15-20.

[Comentario del revisor Prof. José María Eiros Bouza, PhD, MD.](#) Catedrático de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.

[Comentario del revisor Prof. Sandro Bustamante. M.Sc.](#) Programa de Farmacología Molecular y Clínica. ICBM - Facultad de Medicina Universidad de Chile. Santiago de Chile. Chile.

RESUMEN: APLICACIÓN DEL MODELO DE RECONOCIMIENTO RESONANTE AL ANÁLISIS DE LAS PROTEÍNAS DE LA CUBIERTA (E) DEL VIRUS DEL ZIKA

Se aplicó el Método de Reconocimiento Resonante a un grupo de secuencias de aminoácidos de siete proteínas de la capa externa del virus del Zika.

Se identificó un pico principal a la frecuencia resonante de Cosic de $f=0.337$. Este valor se corresponde con una frecuencia electromagnética en el espectro visible (color verde-548 nm).

Nuestros resultados sugieren la posibilidad de irradiar el cuerpo con luz monocromática como una alternativa practicable para tratar la fiebre por virus del Zika, sobre todo para evitar el desarrollo de microcefalia fetal asociada a la infección en pacientes embarazadas.

PALABRAS CLAVE: Modelo de Reconocimiento Resonante, Virus del Zika, Proteína, Frecuencia Electromagnética, Infección.

SUMMARY

Resonant Recognition Model Analysis was applied to a group of seven envelope protein sequences of Zika virus. One main peak was identified at Cosic's Resonant frequency of $f=0.337$. This corresponds to an actual electromagnetic frequency in the visible spectrum (green color-548 nm).

Our results point to the plausibility of whole body irradiation with monochromatic light as a low cost and effective means for treating Zika Fever especially for avoiding fetal microcephaly development among pregnant patients.

Key words: Resonant Recognition Model, Zika Virus, Protein, Electromagnetic Frequency, Infection.

INTRODUCTION

On February 1st, 2016, Zika virus (ZIKV) was declared a Public Health Emergency of International Concern¹. The figures of Zika fever (ZF) cases are up to 7 digits globally²⁻⁴, and the hypothesis of association of ZIKV with microcephaly as well as Guillain-Barre and ophthalmic anomalies is receiving mounting support⁵.

A vaccine for ZIKV is not expected before 2019, and currently available antivirals are ineffective. There is concern regarding the efficacy of a ZIKV vaccine for curbing a ZF pandemic. This justifies the search for alternative ways for ZIKV combat. As stated by Malone et al⁶: "In the absence of currently available vaccines, the likely long timeline for vaccine development, and the open questions about the basic pathogenesis of Zika virus infection, parallel development of other prophylactics and therapeutics must be explored."

The idea of applying ideas and concepts from the Resonant Recognition Model (RRM) for infectious diseases control has been proposed for treating Ebola Virus Disease⁷ as well as for malaria⁸⁻⁹. The proposed intervention is to irradiate the host (or the vector) with low power monochromatic radiation at a specific wavelength in the range from ultraviolet to terahertz, depending on the specific process/interaction. Experimental evidence supporting RRM as a universal mechanism for protein-to-protein interaction is ample¹⁰⁻¹²; however the idea of using low-power light for infection treatment has not been tested experimentally yet.

The existence of a mouse model for ZIKV¹³, as well as the possibility to apply affordable radiation sources (e.g. LED's⁷) supports the possibility to test the validity of the hypothesis as well as the plausibility of the proposed procedure.

The main idea of the RRM is that proteins do recognize each other as well as their substrates/receptors via exchanging electromagnetic radiation⁸⁻¹¹. This process follows a resonance scenario, and the exchanged energies are in the range of 10-20-10-18 J (0.1-10 eV)¹⁴.

A key aspect of the RRM approach is to predict the resonant frequencies. The procedure has been introduced by Irena Cosic⁸⁻¹¹. For it, one or various proteins that are determinative for fulfilling a given function are analyzed. We hypothesize that through RRM analysis an alternative procedure for ZF treatment can be proposed. Here we are analyzed the envelope (E) 251-AA protein that plays a main role in the antigenic response as well as in the recognition of the host cell. Our results suggest that irradiation with low power monochromatic light (548nm) could be a useful choice for ZF treatment.

METHODS

Resonant Recognition Model.

The following seven amino acid (AA) sequences for ZIKV (strain Mr 766) envelope (E) proteins were

downloaded from UniProt database:

W8QFD5 - W8QFD5_ZIKV
 W8R1N8 - W8R1N8_ZIKV
 W8Q6P9 - W8Q6P9_ZIKV
 W8Q6P1 - W8Q6P1_ZIKV
 W8QFC5 - W8QFC5_ZIKV
 W8QIQ1 - W8QIQ1_ZIKV
 W8QIP7 - W8QIP7_ZIKV

Each sequence contained 251 AA. Mutations were found in 12 different positions (8%).

The primary amino acid sequences were transformed into a numerical series following the Resonant Recognition Model (RRM) methodology⁸⁻¹¹. For it, to each of the 20 amino acids in the entire sequence an electron-ion interaction potential (EIIP) value was assigned (Table 1).

Amino Acid	EIIP
S	0.0829
T	0.0946
Q	0.0761
Y	0.0516
G	0.005
A	0.0373
V	0.0057
L	0.0000
I	0.0000
C	0.0829
M	0.0823
P	0.0198
F	0.0946
W	0.0548
K	0.0371
D	0.1263
E	0.0058
R	0.0959
H	0.0242
N	0.0036

Table 1. EIIP values for each amino acid¹⁰.

This value represents the average energy state of all of the valence electron associated with that amino acid.

The obtained numerical series was treated as a time series. Power spectrum was estimated for each sequence using a SciLab program based on Fourier analysis. For finding the consensus spectrum, all the six cross spectral vectors were submitted to scalar cross multiplication. The obtained product is considered as the consensus spectrum.

The RRM frequency was converted to a true electromagnetic frequency by determining the appropriate wavelength using the empirical function proposed by Cosic¹⁰: $fRRM = 201/\lambda$

RESULTS AND DISCUSSION.

RRM analysis revealed a major peak at $fRRM=0.367$. This peak could be regarded as the main candidate for further studies. This frequency corresponds to wavelength values of 548 nm (green color of visible light respectively).

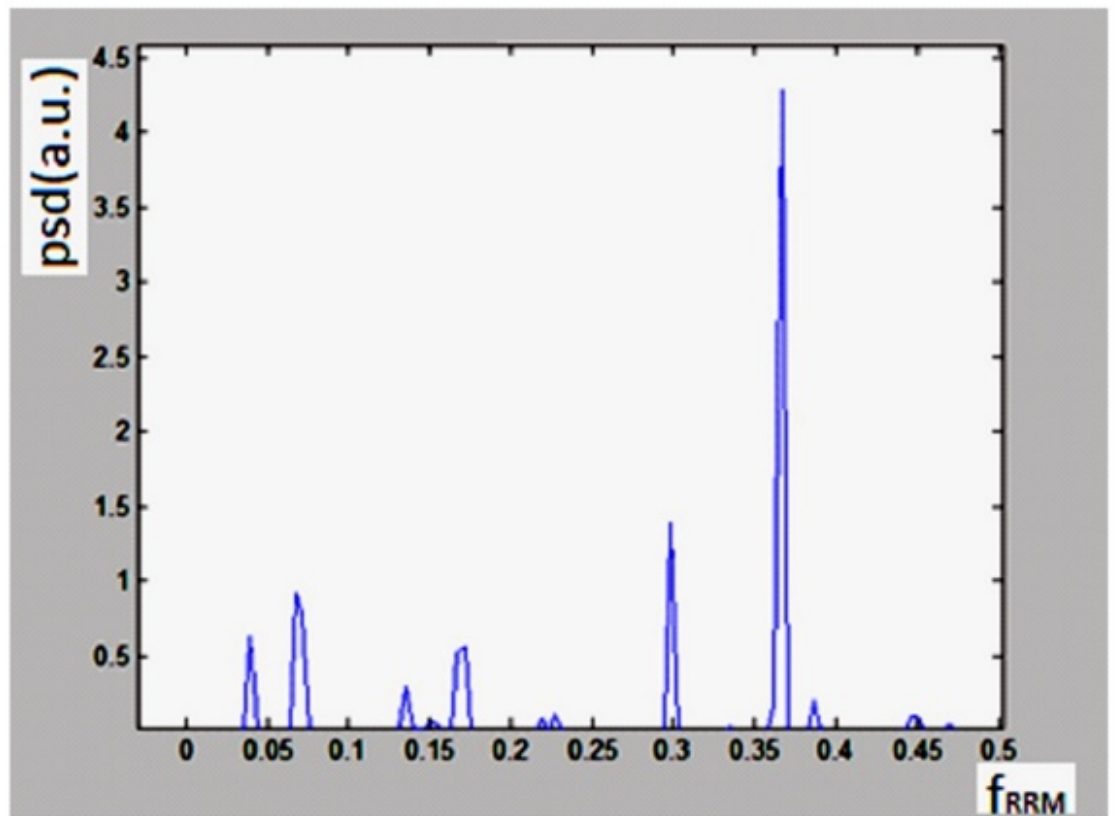


Figure 1. Consensus spectrum for the six ZIKV Envelope AA sequences studied.
Note the main peak at the RRM frequency of $f_{RRM}=0.367$

So far, this seems to be the first attempt to apply RRM to the study of Zika envelope proteins. This structural protein was picked for this study given its key role in viral invasion. The envelope plays a major role in the conformation of the outer part of the virus. The outer part acts as an antigen for antigen-antibody reactions, as well as in the interaction with the host membrane receptors during the entry of the virion into a human cell. Hence, countering the function of the envelope could be among the most effective ways of fighting ZIKV virulence.

Specifically, we are suggesting irradiating the patient with light at this wavelength. According to the RRM, exchange of photons between envelope proteins and host membrane receptors are required for local recognition between the main actors of the viral invasion. The presence of light coming from an external source should disrupt the recognition, and thus counter virion entrance into the cell. Given that wavelength would be expected between 500 nm and 700 nm (on the basis of the results presented here), a plausible intervention would be a whole body irradiation to patients. Considering the risk of microcephaly in newborns, the possibility to apply this treatment to pregnant patients should be especially considered.

The feasibility of this procedure is supported by the fact that exposure of the human skull to blue (465 nm) LEDs with a luminous flux density of about $10 \text{ W}\cdot\text{m}^{-2}$ elicits discernable changes throughout the brain as inferred by fMRI activity¹⁵. The availability of mouse model for ZIKV could provide a means for testing the plausibility of the proposed intervention. Following suggestion by Murugan et al, the application of monochromatic or narrow band, LED-generated wavelengths might attenuate the adverse activities associated to ZIKV. The procedure would be non-invasive, relatively inexpensive, and if successful would support the alternative model that molecular reactions can be simulated or virtually controlled by the equivalent electromagnetic energy.

One of the most concern-sensitive issues of ZF is its association with microcephalia in children born from pregnant mothers with ZF. Exposing the mother's womb to monochromatic light could be a practical outcome from the present study. As reported, LED-generated photons at wavelengths between 630 and 800 (nm) can travel 23 cm through the surface tissue and muscle between input and exit at a photo-detector¹⁶. This distance (23 cm) is compatible with the size of a pregnant uterus and thus can provide support for the technical feasibility of the proposed approach. Given the availability of animal models for ZF13, pre-clinical studies might be carried out at a relatively low cost.

CONCLUSIONS:

The application of RRM analysis to the envelope protein of ZIKV allowed identifying a candidate resonant frequency at $fRRM=0.367$; this corresponds to visible light at 548 nm.

These results suggest that whole body irradiation with low power monochromatic sources could be a practical solution, especially for avoiding fetal microcephaly development from pregnant patients.

Testing the plausibility of the proposed method is possible using a mouse model for the disease.

REFERENCES

- 1.- Heymann DL, Hodgson A, Sall AA, Freedman DO, Staples JE, Althabe F, et al (2016). Zika virus and microcephaly: why is this situation a PHEIC? *Lancet*. 2016.
- 2.- Jin J. Zika Virus Disease(2016). *JAMA*. 315:2482-2486.
- 3.- Aggarwal R, Aggarwal H, Basu M, Chugh P (2016). Zika virus disease. *Int J Community Med Public Health*; 3: 1352-1354.
- 4.- Fauci AS, Morens DM (2016). Zika Virus in the Americas - Yet Another Arbovirus Threat. *N Engl J Med*; 374:601-660.
- 5.- European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment. Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barre` syndrome. Stockholm, Sweden: European centre for disease prevention and control;2015.
- 6.- Malone RW, Homan J, Callahan MV, Glasspool-Malone J, Damodaran L, Schneider ADB, et al. (2016) Zika Virus: Medical Countermeasure Development Challenges. *PLoS Negl Trop Dis* 10(3): e0004530.
- 7.- Murugan NJ, Karbowski LM, Persinger MA. (2015) Cosic's Resonance Recognition Model for Protein Sequences and Photon Emission Differentiates Lethal and Non-Lethal Ebola Strains: Implications for Treatment. *Open J Biophys*, 5: 35-43.
- 8.- Hernandez Caceres JL, Cosic D, Cosic I (2015): Application of the Resonant Recognition Model to the Study of Plasmodium Proteins Involved in Malaria Infection. *MD Medical Data*; 7: 007-014
- 9.- Cosic I, Hernández Caceres JL, Cosic D (2015): Possibility To Interfere With Malaria Parasite Activity Using Specific Electromagnetic Frequencies. *Nonlinear Biomedical Physics*; 3(11).
- 10.- Cosic, I. (1994) Macromolecular Bioactivity: Is It Resonant Interaction Between Macromolecules? *IEEE Transactions of Biomedical Engineering*, 41, 1101-1114.
- 11.- Hernández Caceres JL, Cosic I, Cosic D. (2014). Retroviral Proteases Viewed Through The Resonant Recognition Model. *Medical Review*, 6(2), 117-123.
- 12.- Dotta BT, Murugan NJ, Karbowski LM, Lafrenie RM, Persinger MA (2014). Shifting the Wavelengths of Ultraweak Photon Emissions from Dying Melanoma Cells: Their Chemical Enhancement and Blocking Are Predicted by Cosic's Theory of Resonant Recognition Model for Macromolecules. *Naturwissenschaften*, 101, 87-94.
- 13.- Rossi SL, Tesh RB, Azar SA, Muruato AE, Hanley KA, Auguste AJ, Langsjoen RM, Paessler S, Vasilakis N, Weaver SC (2016). Characterization of a Novel Murine Model to Study Zika Virus. *Am J Trop Med Hyg*.94:1362-1369
- 14.- Persinger M.A. (2010). 10²⁰ Joules as a Neuromolecular Quantum in Medicinal Chemistry: An Alternative Approach to Myriad Molecular Pathways. *Current Medicinal Chemistry*, 17: 3094-3098.
- 15.- Starck T, Nisslia J, Aunio A, Abou-Elseoud A, Remes J, Nikkinen J, Timonen M, Takala T,

Tervonen O, Kiviniemi, V. (2012) Stimulating brain tissue with bright light alters functional connectivity in brain at resting state. *World Journal of Neuroscience*, 2: 81-90.

16.- Whelan HT., Buchmann EV., Dhokalia A., Kane M P, Whelan NT, Wong-Riley MT, Eells JJ, Gould LJ, Hammamieh R, Jett, M. (2003). Effect of NASA light-emitting diode irradiation on molecular changes for wound healing in diabetic mice. *Journal of clinical laser medicine and surgery*, 21: 67-74.

CORRESPONDENCE:

Prof. José Luis Hernández Cáceres, PhD.
Facultad De Ciencias Médicas "Diez de Octubre".
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.
Josefina n°.112 e/ Revolución y Gelabert.
La Habana
CP 10500. CUBA
Email: [cacerjlh @ infomed.sld.cu](mailto:cacerjlh@infomed.sld.cu)

Comentario del revisor Prof. José María Eiros Bouza, PhD, MD. Catedrático de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.

El modelo de reconocimiento resonante que propone el Dr. Hernández Cáceres ha sido modelizado ya para *Plasmodium* por su propio grupo de la Universidad "Diez de Octubre" de La Habana. Como cualquier contribución debiera ser probado en algún modelo plausible.

Su planteamiento para minimizar la microcefalia en el contexto de la infección por Zika resulta inédito hasta el momento presente. Ya conocíamos su aplicación en el campo de algunos enzimas víricos como las proteasas de los retrovirus. Desde nuestra Revista su difusión permitirá que otros investigadores planteen cuestiones o matices a su propuesta.

Comentario del revisor Prof. Sandro Bustamante. M.Sc. Programa de Farmacología Molecular y Clínica. ICBM - Facultad de Medicina Universidad de Chile. Santiago de Chile. Chile.

El artículo Application of Resonant Recognition Model Analysis to Zika Virus Envelope Protein del Profesor José Luis Hernández Cáceres, propone un análisis teórico respecto de la posibilidad de utilizar energía electromagnética en el rango de la luz visible como una herramienta potencialmente terapéutica contra la infección por el virus Zika.

El virus Zika es particularmente preocupante por relacionarse con el desarrollo de anomalías en el desarrollo como la microcefalia. Este interesante y novedoso análisis a través del modelo de reconocimiento resonante, sugiere que potencialmente se podría intervenir con la sola aplicación de luz a la longitud de onda y potencia adecuadas, sin reacciones adversas para la madre y el feto. Es un aporte a la discusión científica.



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del volumen
Volume index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores Instruction
to Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



IMMATURITY IN PLACENTAL VILLI AFFECTED BY CHIKUNGUNYA VIRUS.

Olivar C Castejón S.

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](mailto:olivar.ciadanauc@gmail.com)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2015;3:21-29

RESUMEN: INMADUREZ EN LA VELLOSIDAD PLACENTARIA AFECTADAS POR VIRUS CHIKUNGUNYA

Objetivos: Un estudio sobre la vellosidad intermedia inmadura fue realizado en placenta de embarazada infectada por el virus Chikungunya usando las técnicas de microscopia de luz con el proposito de obtener un mejor entendimiento de la inmadurez placentaria provocada por estos virus.

Metodos: Placenta fue obtenida a las 37 semanas de embarazo de una paciente de 32 años de edad infectada durante el tercer trimestre de embarazo con bajo incremento de peso.El diagnostico fue confirmado por un test de seroconversion(Elisa IgM/IgG) y deteccion de acidos nucleicos(RT-PCR).La serologia de la paciente fue negativa para otros micro-organismos,sin otras enfermedades o malformaciones siendo negativa a los seis meses del nacimiento. Cinco pequeños fragmentos fueron tomados de la superficie maternal de la placenta y tres laminas por especimen fueron preparadas segun tecnica de microscopia de luz.El mismo procedimiento fue empleado para una placenta normal como control y 30 laminas histologicas fueron teñidas con H&E para su observacion.

Resultados: Numerosas vellosidades intermedias inmaduras fueron observadas con deposicion de fibrinoide,hipervascularizadas,con vasos hemorragicos y degenerados,edema,ausencia de celulas de Hofbauer,zonas claras o regiones de lisis en la region estromal de la vellosidad,fibrosis o colagenosis,interrupciones del sincitio y calcificacion.

Conclusion: Un fuerte ataque viral afecta notablemente la vellosidad intermedia inmadura de la placenta provocando una disminuida formacion de vellosidades intermedias maduras con vellosidades terminales lo cual perturbaria el normal intercambio de gases y nutrientes que mantienen el desarrollo fetal.

PALABRAS CLAVE: Inmadurez. Vellosidad placentaria. Virus Chicungunya

SUMMARY

Objectives: An study on the immature intermediate villi was realized in placenta of woman pregnancy infected by Chikungunya virus using stains of light microscopy with the purpose of to obtain a better understanding of the placental immaturity provoked by these viruses.

Methods: Placenta was obtained to the 37 weeks of pregnancy of patient of 32 years old infected during the third trimester of pregnancy with low increase of weight. The Chikv diagnostic was confirmed by seroconversion test (Elisa IgM/IgG) and nucleic acids detection (RT-PCR). The serology of this patient was negative for others microorganisms without other diseases or malformations being negative to the six weeks of birth. Five small fragments were taken of the maternal surface of the placenta and three slides by specimen were prepared for light microscopy. The same procedure was employed for normal placenta as control and 30 histological slides were stained with H&E for their observation.

Results: Numerous immature intermediate villi were observed with little focus of fibrinoid deposition, hypervascularized with hemorrhagic and degenerative vessels, edema, absence of Hofbauer cells, clear areas or regions of lysis in stromal region, fibrosis or collagenosis, interruptions of the syncytio and calcification.

Conclusion: a strong viral attack of CHikv affect noticeably the immature intermediate villi of placenta provoking a diminished formation of mature intermediate villi with terminal villi which perturbs the normal interchange of gases or nutrients that maintain the fetal development.

Key words: Immaturity Placental villi Chikv

INTRODUCTION

The characteristics of Chikungunya virus (CHIKV) or chikunguña as an Arbovirus transmitted by arthropods has been briefly described in placenta in a preliminary work¹. In this new study persistence of immaturity was found which require attention notable. This case of villous baddevelopment is defined as persisting immaturity provoked by CHIKV in which the villous tree is composed mainly of immaturity intermediate villi with various degrees of admixture of mature intermediate villi.

Villous maturation is retarded in this condition². Immature intermediate villi of large caliber persist in presence of CHIKV and the formation of new villi is decelerated. So, the immature intermediate villi are not producing mature intermediate villi which could to originate terminal villi where is realized the interchange of gases and nutrients¹. CHIKV produces cytopathic effect in a variety of cellular lines as Vero cells, BHK-21 and HeLa³ and recently has been described their effect on placental villi¹. The fever produced by this virus presents a mortality of 0,4% in child under age of a year⁴ and there are reports of spontaneous abortus after infection by CHIKV in the mother⁵. CHIKV affect the structure of the placental villi in the syncytio, stromal zone and blood vessels of the villi provoking severe degenerative changes.

This virus RNA of the family togaviridae and genus alphavirus produces febril disease with arthritis, pain of back and pain of head. Isolated by first time in Bangkok, Tailandia in 1958. 45 cases were reported in the year 2014⁶ here in Venezuela, 2 autochthonous and 43 imported. This virus has circulated in the Americas since 2013 and no adaptive mutations have occurred⁷. Although others studies indicate that mutations of this virus enhances viral dissemination and transmissibility⁸. Has been documented maternal transmission to the newborn when the mother presents fever days before or in the moment of the delivery. Caesarian no avoid the transmission. By this reason pregnancy womans with chicungunya are a group of risk⁹ and our proposal is to describe the changes provoked by CHIKV on the immature intermediate villi using light microscopy.

MATERIAL AND METHODS

Two groups of population of placental villi were taken of placenta normal and placenta study. The group study proceed from hospitalary institution whose placenta was obtained to the 37 weeks of pregnancy, of pacient of 32 years old, of low education level and economic resources who was infected during the third trimester of pregnancy, with an poor increase of weight of only 6 kg.

The newborn was born alive with 51 cm and 3600gr. The placenta normal was obtained at 38 weeks of pacient with an increase of weight of 10 kg, without antecedent of disease. The Chikv diagnostic was confirmed by seroconversion test (Elisa IgM/IgG) and nucleic acids detection (RT-PCR). The serology of pacient with placenta

study was negative for Hepatitis B, C, cytomegalovirus, Epstein Barr virus, rubella and toxoplasmosis. Without other metabolic disease, genetic, parasitary, or with malformations and being seronegative to the six weeks of birth.

The infected woman pregnancy had knowledge of informed consent and approval by the ethical committee of the hospitalary institution for the realization of this investigation according to the Helsinki declaration. Diagnostic was made by Micro-Elisa of fourth generation, with equipment automatic AXSYM (Abbot, EUA) and confirmatory Western Blot Assay (Germany-Singapore Science Park). Of each placenta were taken five small specimens of the maternal surface selected to the random from the region central parabasal in the vertical plane. Three slides by specimen were prepared for light microscopic, 30 histological slides in total which were stained with H&E for their observation.

RESULTS

Numerous immature intermediate villi were observed in diverse grade of maturation near basal plate associate with little focus of fibrinoid deposition (Fig. 1).

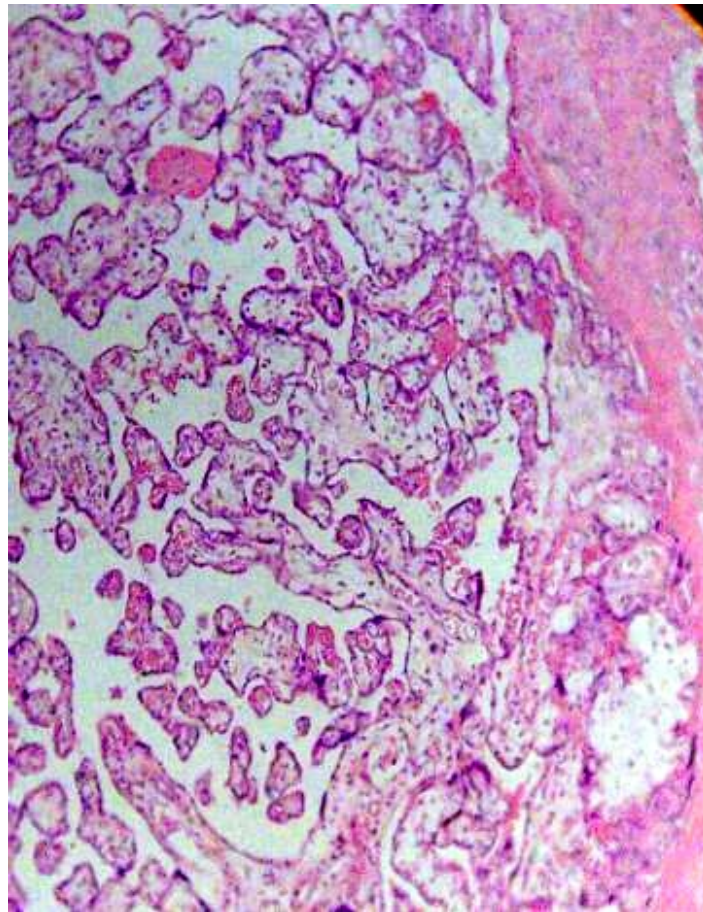


Fig. 1. Placental villi are seen with noticeable immaturity. H&E 100x.

These in some cases presented hipervascularized stroma with vessels that appear to have destroyed his layer and erythrocytes are dispersed to the stroma (Fig. 2).

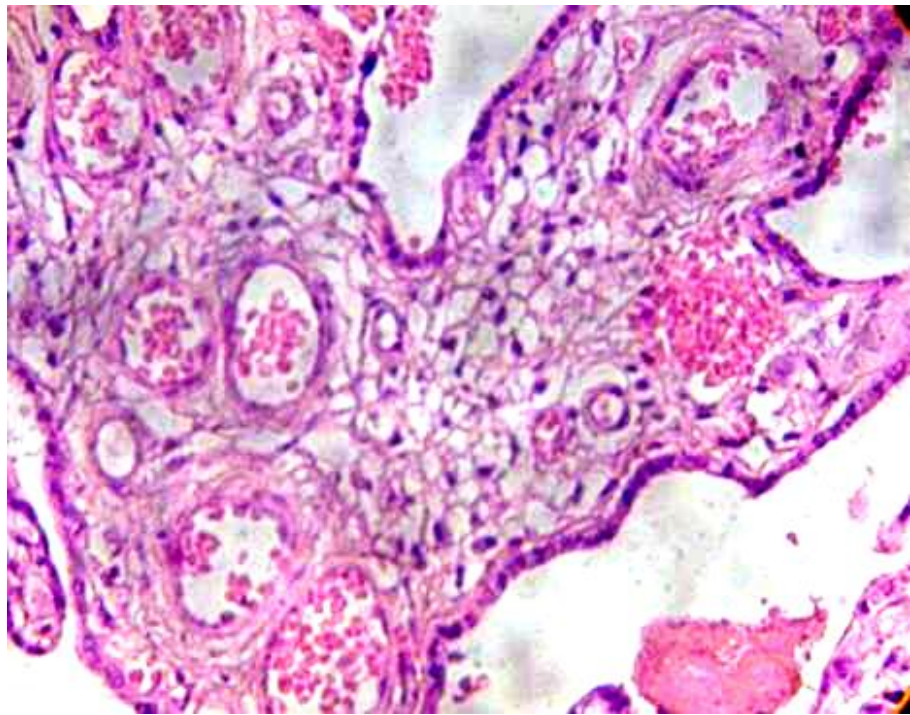


Fig. 2. Immature intermediate villi is observed with numerous vessels. H&E 400x.

This stroma can be fibrosed in part and subthrophoblastic edema is noted (Figs. 3, 4).

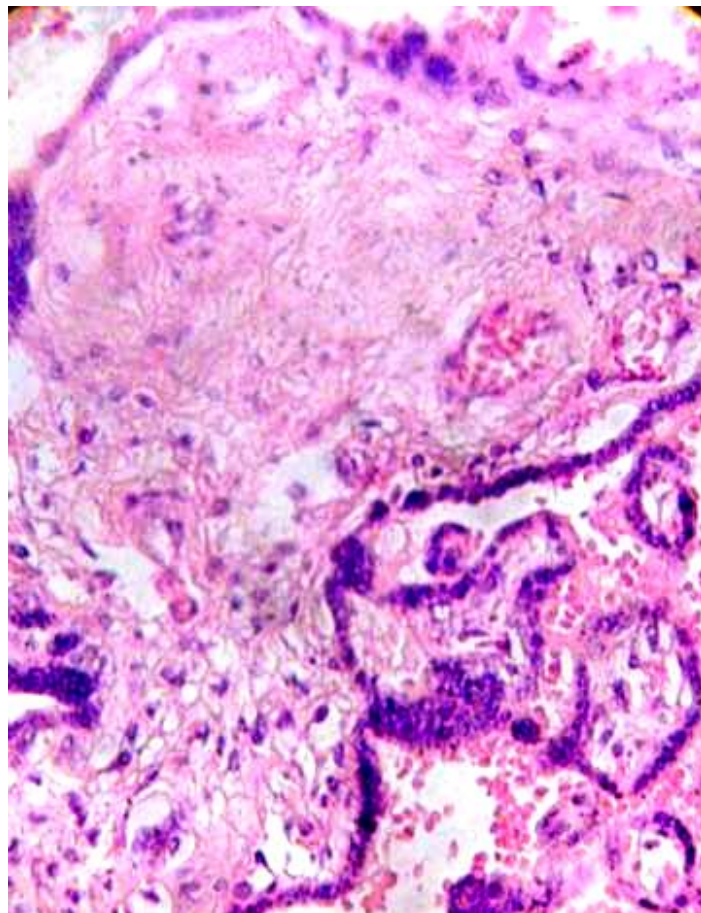


Fig. 3. Clear zones indicating lysis in the stromal region are observed. Fibrotic region and damaged vessels can be seen. H&E 400x.

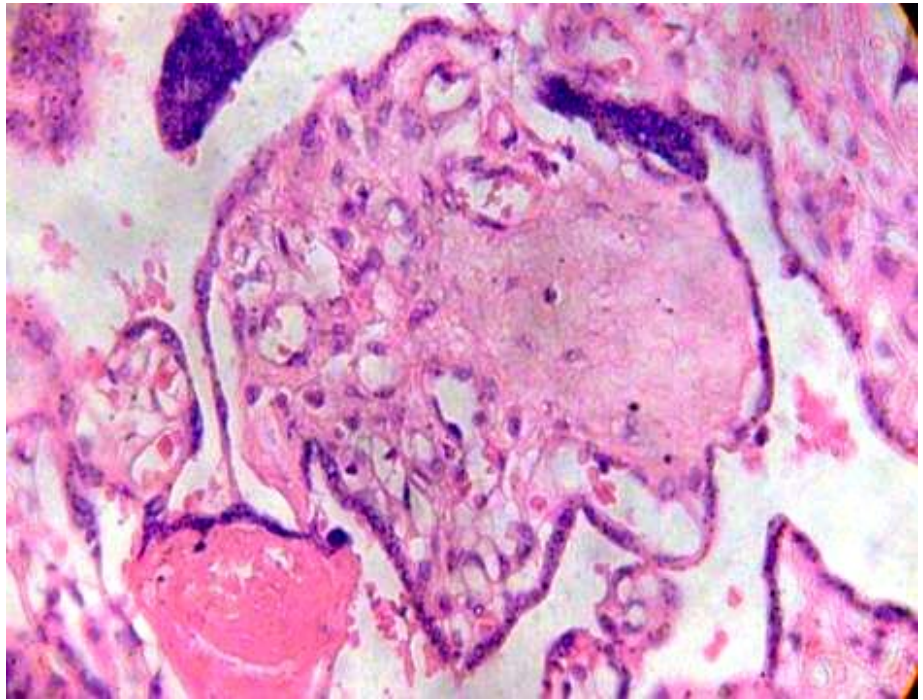


Fig. 4. Syncytial nodule is noted in fibrotic and edematous villi. H&E 400x.

Images so seen shows immature intermediate villi associated with fibrotic branches (Fig. 5).

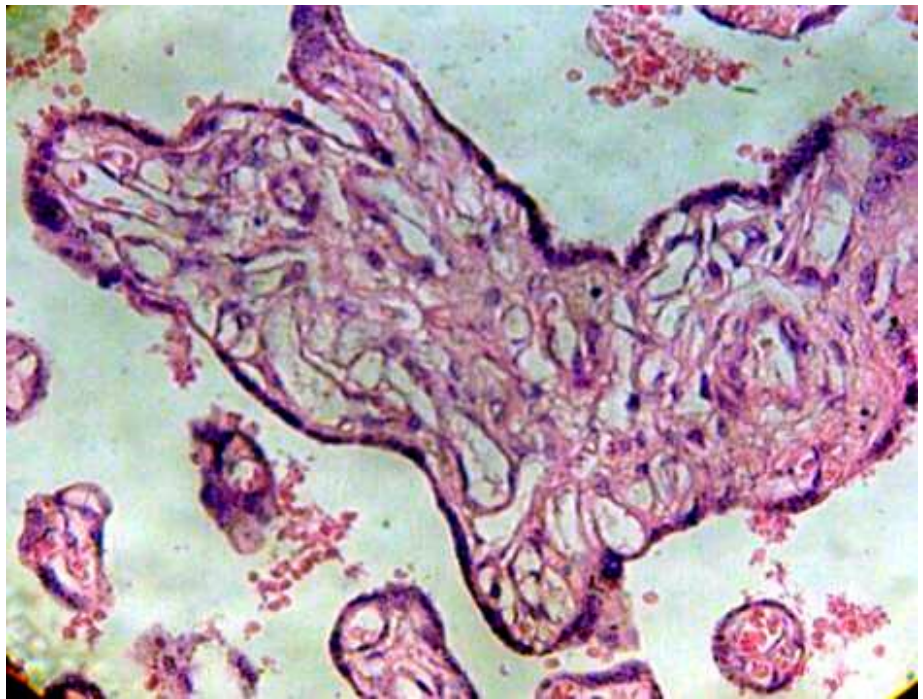


Fig.5 Immature intermediate villi without Hofbauer cells and blood vessels degenerated H&E 400x.

Immature intermediate villi were seen with fluid-filled channels without Hofbauer cells inside the channels. Deteriorated blood vessels are observed (Fig. 6).

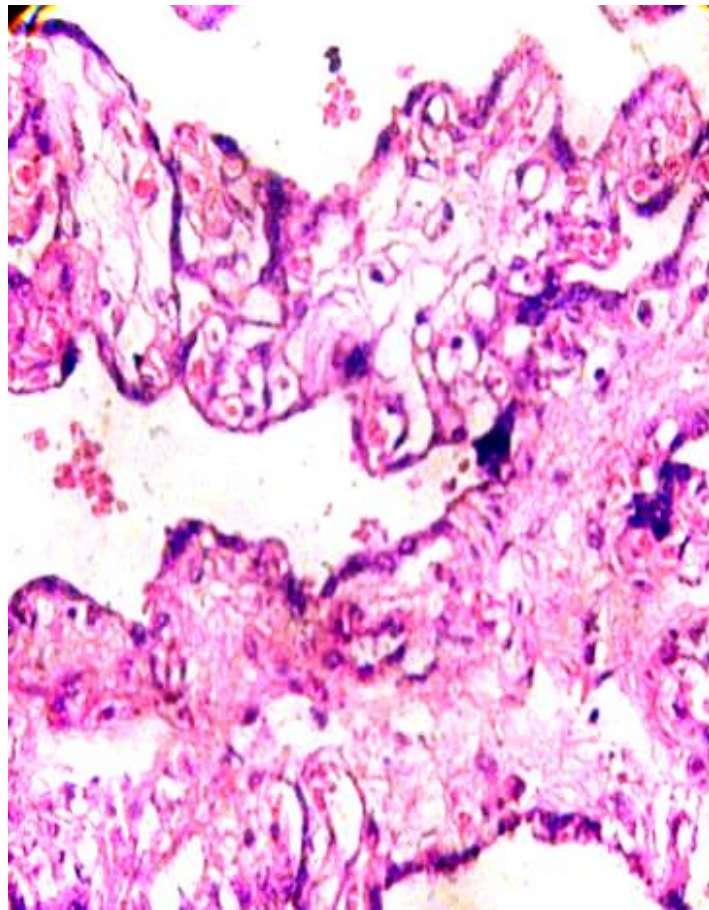


Fig.6. A fibrotic branch of placental villi is associated with another three at the right which stay in fusion syncytial. H&E 400x.

Many of these contain degenerative syncytium which is noted interrupted and thinner (Fig. 7). Zones of calcification were observed surrounding to debris of immature intermediate villi (Fig. 8).

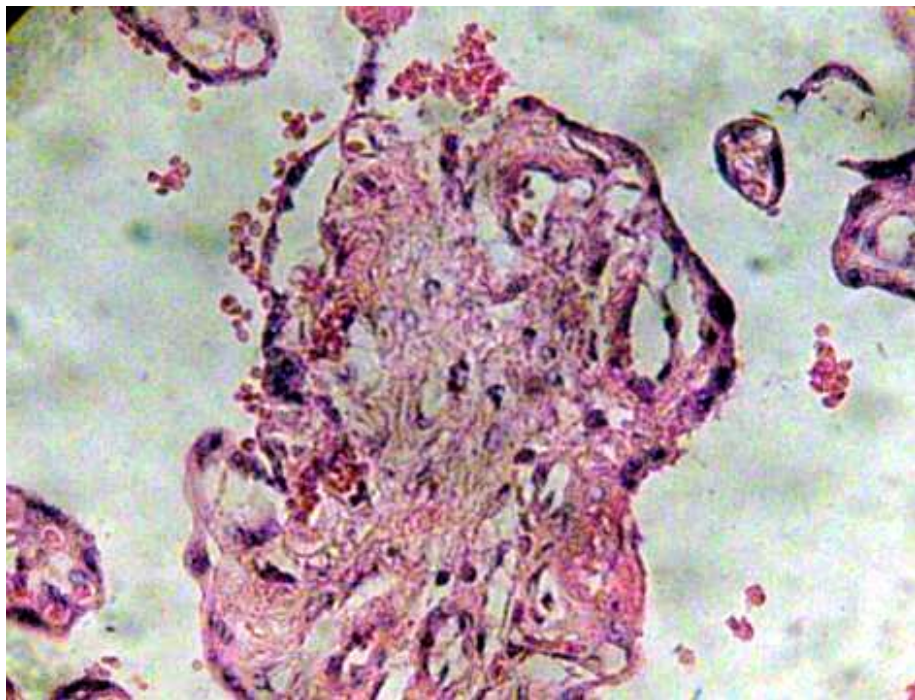


Fig. 7. Region of immature intermediate villi in degeneration. H&E 400x.

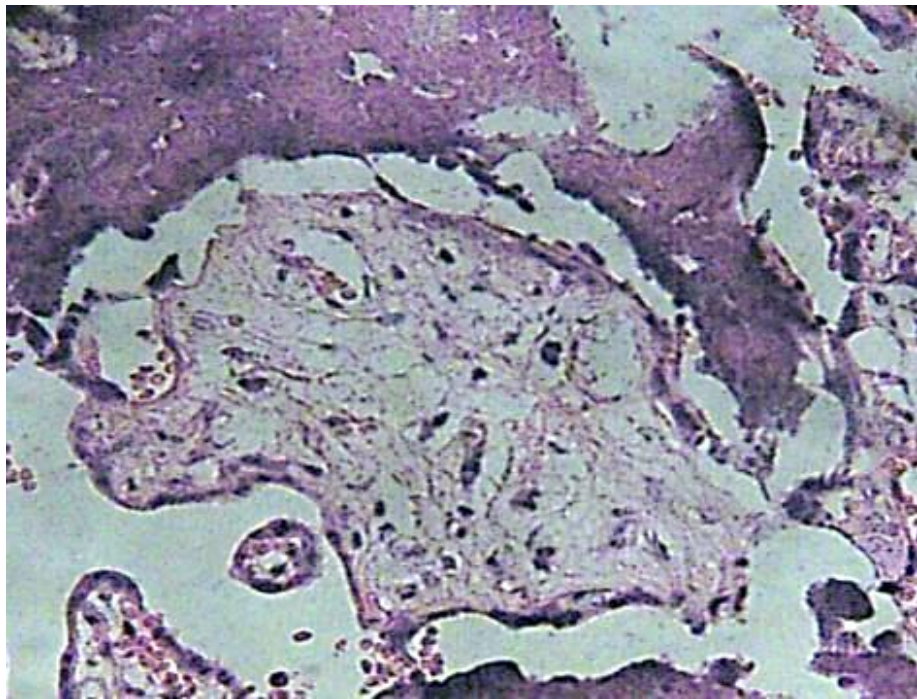


Fig. 8. Debris of immature intermediate villi can be seen associate with areas of calcification. H&E 400x.

DISCUSSION

The viral attack has transformed the placental tree in a structure diminished in ramifications villous persisting a large population of immature intermediate villi which maintain a diverse grade of immaturity^{1, 2}. The hipervascularized stroma of these villi has originated a chorangiosis in response to a low efficiency of oxygen transfer to the fetal circulation in the villi¹⁰.

Fibrosis or collagenosis was also observed in skeletal muscle fibers and muscle satellite cells probably could be eliminated by a direct cytopathic effect as also could to have produced in the results here showed^{11, 12}.

Lysis of the syncytial plasma membrane by the viruses on it could produce holes and the entrance of fluids in these since the intervillous space disorganize the stromal region¹. Syncytial fusion is a consequence of the viral cytopathic effect.

The absence of Hofbauer cells into chanelles in some immature intermediate villi is contrary to the observed persistence by long time of CHIKV into macrophages as cellular reservoirs during CHIKV infection in vivo potentially explaining long-lasting symptoms in humans¹¹. In our work the attack viral ha eliminated in part many macrophages into channels. This indicates a higher viral attack to the placenta. Changes degenerative noted in the blood vessels of the stroma transform the placental villi in a fibrotic structure. Macrophages and endothelial cells are contributing significantly to the production of CHIKV progenie and are much more permissive to CHIKV infection that another cells¹³. Numerous interruptions of the syncytium have provoked the entrance of fluids to the stromal region contributing with the death of the villi. A simultaneous process of dystrophic calcification are accompanying these events.

As has occurred in patients with chronic inflammatory rheumatism CHIKV infection has a destructive effect on the human placenta. The pathophysiology of this infection has been investigated recently. Vertical contamination maternal-fetal via breaches that arise at the term of pregnancy and during parturition which lead to maternal-fetal exchanges occurs in the placental barrier. But this trasplacental transmission is not observed in macaques and mice. This vertical transmission probably abortifacient is suspected to be directly linked to the fetal deaths⁵.

This study no revealed extensive infiltration with mononuclear cells as has been described by Labadie et al¹⁸ in lymphoid organs, liver, joint and muscle. Probably this is produced because this infection course with leucopenia, lymphopenia or thrombocytopenia. If well it has been suggested that macrophages are not a general target of infection¹⁹ we have found a diminished quantity of them in the channels of immature intermediate villi. Fibroblast also have been seen diminished since these cells are a target for CHIKV¹⁹.

Viral maternal-neonatal transmission is frecuently observed in viremic mothers around the term of pregnancy, when the highly viremic maternal blood (mean viral load 1.5 million copies / ml of plasma) can be in contact with

placental barrier breaches resulting from uterine contractions during labor.

This transmission continues being a mystery since in one case of 19 transmitters gave birth to dizygous twins: one neonate remained uninfected, whereas the other became infected²⁰. The mechanism of infection remains undefined. Couderc et al¹⁹ has showed that human syncytiotrophoblast is refractory to chikungunya infection, however we have found a syncytium in degeneration of immature intermediate villi. Since our case was in a women with lower educational level and low recourses it is possible that lack of basic knowledge about disease prevention might be influencing these results.

As also has been observed in acute arthritis necrosis and collagenosis or fibrosis are produced when CHIKV infection alters the metabolism of the connective tissue in the stromal region of placental villi²¹. Dystrophic calcification could to be observed also in skeletal muscle of newborn and 14 day old mice inoculated subcutaneously with CHIKV¹² during persistence of the virus in this tissue for several days.

It has been reported that flavivirus infection results in significant loss of peroxisomes in mammalian cells which may indicate that targeting of peroxisomes is a key strategy used by virus to subvert early antiviral defenses. So, these viruses evade the innate immune system during early stages of infection²².

In conclusion, a strong viral attack by CHIKV has prevented the normal process of maturation in the placental tree provoking degenerative changes that could to damage the interchange of gases or nutrients affecting the normal development of the fetus.

REFERENCES

1. Castejón S OC. The placenta in a case of pregnant woman infected by chikungunya virus. *J Virol Retrovirol* 2016; 2:1-4.
2. Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of the human placenta. 4ed. New York: Springer-Verlag, 2000.
3. PAHO/CDC. Preparedness and response for chikungunya virus introduction in the Americas. Washington, 2011; 159p.
4. Torres J, Gonzalez Y. (2014). Virus chikungunya. R Dominicana: Infección Neonatal. <https://es.noticias.yahoo.com/dominicana-m-100nacidos-con-Chikungunya-164021896.html>
5. Touret Y, Randrianaivo H, Michault A et al. Early maternal-fetal transmission of the chikungunya virus. *Presse Med.* 2006; 35:1656-1658.
6. Jimenez CME. Fiebre por virus Chicungunya. Dirección general de Epidemiología. Mexico, Salud-Secretaria de Salud, 2014; 32p.
7. Kautz TF, Diaz GEE, Erasmus JH et al. Chicungunya virus as cause of febrile illness outbreak, Chiapas, Mexico, 2014. *Emerg Infect Dis* 2015; 21:2070-2073.
8. Das B, Sahu A, Das M et al. Molecular investigations of Chicungunya virus during outbreaks in Orissa, Eastern India in 2010. *Infect Genet Evol* 2012; 12:1094-1101.
9. WHO, Center of Press (2014). Chicungunya.327.Descriptive note, Oct.
10. Sourisseau M, Schilte C, Casartelli N et al. Characterization of reemerging Chikungunya virus. *Plos Pathog* 2007; 3:e89.
11. Ozden S, Huerre M, Pierre RJ et al. Human muscle satellite cells as targets of Chicungunya virus infection. *Plos One* 2007; 2:e527.
12. Ziegler SA, Lu L, Travassos Da Rosa APA et al. An Animal model for studing the pathogenesis of Chikungunya virus infection. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 79:133-139.
13. Van Duijl-Richter MKS, Hoornweg TE, Rodenhuis ZIA et al. Early events in Chikungunya Virus

infection-From virus cell binding to membrane fusion. *Viruses* 2015; 7:3647-3674.

14. Mattar S, Miranda J, Pinzon H et al. Outbreak of Chikungunya virus in the north Caribbean area of Colombia: Clinical presentation and phylogenetic analysis. *J Infect Develop Ctries* 2015; 9:1126-1132.

15. Kumar A, Mamidi P, Das I et al. A novel 2006 Indian outbreak strain of Chikungunya virus exhibits different pattern of infection as compared to prototype strain. *Plos One* 9; 2014:e85714.

16. Gardner J, Rudd PA, Prow NA et al. Infections Chikungunya virus in the saliva of Mice, Monkey S and Humans. *Plos One* 2015; 10:e0139481.

17. Couderc T, Lecuit M. Chikungunya virus pathogenesis: from bedside to bench. *Antiviral Research* 2015; 121:120-131.

18. Labadie K, Larcher T, Joubert C et al. Chikungunya disease in nonhuman primates involves long-term viral persistence in macrophages. *J Clin Invest* 2010; 120:894-906.

19. Couderc T, Chrétien F, Schilte C et al. A mouse model for Chikungunya: Young age and inefficient type-I Interferon signaling are risk factors for severe disease. *Plos Pathog* 2008; 4:e29.

20. Gérardin P, Barau G, Michault A et al. Multidisciplinary prospective study of mother-to-child Chikungunya virus infections on the island of La Reunion. *Plos Med* 2008; 5:e60.

21. Lokireddy S, Vemula S, Vadde R. Connective tissue metabolism in Chikungunya patients. *Virology* 2008; 5:31.

22. You J, How S, Mali K, Sony N et al. Flavivirus infection impairs peroxisomes biogenesis and early antiviral signaling. *J Virol* 2015; 89:12349-12361.

CORRESPONDENCE:

Prof. Olivar C Castejón.
General Director of the CIADANA.
Faculty of Health Sciences.
University of Carabobo - Aragua State -
Maracay, Venezuela.
Apdo. 4944.
E-mail: olivar.ciadanauc@gmail.com



ISSN: 1697-090X

Inicio
Home

Indice del volumen
Volume index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific Committee

Normas para los
autores

Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



QUILOPERITONEO SECUNDARIO AL USO DE LERCADIPINA EN DIALISIS PERITONEAL: PRESENTACIÓN DE DOS CASOS

Nahuel Flores¹, Carlos G. Musso¹, Agustina Heredia Martinez¹, Meliza Galarza¹, Fernando Garcia², Guillermo Rosa Diez¹

¹Servicio de Nefrología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

²Servicio de Nefrología -Hospital Regional Rio Gallego.
Argentina

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

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2015;3:30-33

RESUMEN:

El quiloperitoneo es una complicación raramente observable en diálisis peritoneal, siendo esta entidad definida por la presencia en el baño peritoneal drenado de una concentración elevada de triglicéridos.

En el presente artículo se relatan dos casos ascitis quilosa secundaria a lecardipina, así como también se analiza su etiología, características, y diagnósticos diferenciales

PALABRAS CLAVE: Quiloperitoneo. Diálisis peritoneal. Lecardipina.

SUMMARY

Chyloperitoneum is a rare complication in peritoneal dialysis. This entity is defined by the presence of high concentration triglycerides in the peritoneal effusion.

In this paper two cases of chyloperitoneum secondary to lecardipine are described; and their causes, characteristics, and differential diagnoses are discussed

Key words: chyloperitoneum. Peritoneal dialysis. Lecardipine

INTRODUCCIÓN

El quiloperitoneo es una complicación raramente observable en diálisis peritoneal, siendo esta entidad definida por la presencia en el baño peritoneal drenado de una concentración de triglicéridos mayor a 110 mg/dl¹⁻².

La lercadipina es un antihipertensivo perteneciente a la familia de los antagonistas cálcicos del grupo dihidropiridínicos, cuya indicación es frecuente en los pacientes hipertensos bajo tratamiento dialítico³. Entre las complicaciones más curiosas asociadas a este fármaco se ha reportado el desarrollo de quiloperitoneo en pacientes en diálisis peritoneal².

En este sentido presentamos en el presente artículo, dos casos de quiloperitoneo pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria inducido secundarios a lercadipina.

Caso 1: Paciente sexo masculino, 51 años de edad, portador de insuficiencia renal crónica secundaria a glomerulopatía primaria, y en diálisis peritoneal desde hace un año, que inicia lercadipina para manejo de su hipertensión arterial, y a los 5 días presenta bolsa peritoneal de aspecto lechoso, acompañado de leves molestias abdominales y sin fiebre.

Se realiza citológico de líquido peritoneal: 330 células/mm³ (90% mononucleares); triglicéridos 439 mg/dl. Tomografía abdominal sin hallazgos patológicos. El cultivo de dos muestras de líquido peritoneal fue negativo.

Tras la suspensión de la lercadipina, el líquido de drenaje peritoneal normaliza su aspecto sin mostrar recidiva.

Caso 2: Paciente sexo femenino, 29 años de edad, portadora de insuficiencia renal crónica de causa desconocida, en diálisis peritoneal desde hace 2 años.

Desarrolla bolsa peritoneal con líquido turbio de aspecto lechoso en coincidencia con haber duplicado una semana antes la dosis de lercadipina, la cual recibe por presentar hipertensión arterial. Se realiza citológico de líquido peritoneal: 20 células (95% mononucleares). Cultivo negativo en dos muestras de fluido peritoneal.

Tras suspender la lercadipina se normaliza el aspecto del líquido peritoneal, sin que reaparezca el líquido quíloso.



Figura 1: líquido peritoneal quíloso.

DISCUSIÓN

El líquido peritoneal quiloso suele ser de aspecto blanquesino, escaso en células, y con un grado de opalescencia que puede fluctuar en función de la concentración de triglicéridos que contenga, condición que está supeditada al tenor graso de la dieta².

Este tipo de bolsa de diálisis peritoneal turbia puede deberse a una serie de mecanismos, que desde ya no son excluyentes entre sí, y que pueden reducirse a cuatro^{2,4}:

- Alteración del flujo linfático: insuficiencia cardíaca descompensada, síndrome de vena cava superior, pancreatitis aguda (el páncreas edematizado obstruye por compresión los conductos linfáticos que convergen en la cisterna de Pecquet), obstrucción tumoral (linfomas, tumores sólidos o tumores carcinoides), infecciones (tuberculosis, filariasis), cirrosis, inflamación (sarcoidosis, fibrosis actínica, fibrosis retroperitoneal).
- Alteración estructural de los vasos linfáticos: cirugías abdominales, catéter peritoneal, neoplasias, alteración congénita de los vasos linfáticos.
- Exceso sérico de lípidos: síndrome nefrótico, dislipidemia primaria
- Fármacos: bloqueantes cálcicos dihidropiridínicos.

Con respecto a estos últimos, cabe destacar que el líquido opalescente secundario al uso de bloqueantes cálcicos, puede llegar a no ser quiloso al no alcanzar la concentración de triglicérido requerido para ser definido como tal (triglicérido: superior a 110 mg/dl) debido a la dilución que el baño peritoneal ejerce sobre dicho fluido. Una característica clínica que contribuye a distinguir una bolsa turbia secundaria a este tipo de fármacos de una de origen infeccioso, es que esta última cursa con reducción del volumen ultrafiltrado³. Si bien los casos descritos en este artículo fueron secundarios a lecardipina, se ha reportado que otros bloqueantes cálcicos tipo dihidropiridínico también pueden producirlo, yendo desde la manidipina (asociado al cuadro a un 42-100%), hasta la nifedipina (asociado el cuadro a un 0.6%). En cuanto a su mecanismo etiopatogénico, si bien es desconocido, se postulan entre otros: la reducción local del stress inflamatorio (menor producción de citoquinas), así como un efecto dilatador sobre los vasos linfáticos⁵⁻⁷. También se han reportado diferencias en el riesgo de desarrollar este cuadro entre distintas etnias e incluso entre personas de una misma etnia, lo cual se ha atribuido a la presencia de polimorfismos en el gen del canal de calcio⁵⁻⁶.

CONCLUSIÓN:

Concluimos entonces, que debe tenerse presente entre las causas de quiloperitoneo en diálisis peritoneal, aquella secundaria a lecardipina o a bloqueantes del canal de calcio dihidropiridínicos, en general.

REFERENCIAS

- 1.- Ronco C, Dell'Aquila R, Rodighiero MP Cloudy Peritoneal Dialysate: It's not Always Infection. Ronco C, Dell'Aquila R, Rodighiero MP (eds): Peritoneal Dialysis: A Clinical Update. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2006; 150: 187-194
- 2.- Lacy C, Armstrong L, Goldman M, Lance L. Drug Information Handbook. Lexi-Comp. 2004: 97-99
- 3.- Hsiao PJ, Lin HW, Sung CC, Wang CW, Chu P, Lin SH. Incidence and clinical course of lercanidipine-associated cloudy effluent in continuous ambulatory peritoneal dialysis. Clin Nephrol. 2010;74(3):217-22
- 4.- Yu-Tzu Tsao, Wei-Liang Chen. Calcium channel blocker-induced chylous ascites in peritoneal dialysis Kidney International. 2009; 75: 868
- 5.- Wei-Shun Yang, Jenq-Wen Huang, Huei-Wen Chen, Tun-Jun Tsai, Kwan-Dun Wu. Lercadipine-induced chyloperitoneum in patients on peritoneal dialysis. Peritoneal Dialysis International. 2008; 28: 632-636
- 6.- Yoshimoto K, Saima S, Nakamura Y, Nakayama M, Kubo H, Kawaguchi Y, Nishitani H, Nakamura Y, Yasui A, Yokoyama K, Kuriyama S, Shirai D, Kugiyama A, Hayano K, Fukui H, Horigome I, Amagasaki Y, Tsubakihara Y, Kamekawa T, Ando R, Tomura S, Okamoto R, Miwa S, Koyama T, Echizen H. Dihydropyridine type calcium channel blocker-induced turbid dialysate in patients undergoing peritoneal

dialysis. Clin Nephrol. 1998;50(2):90-3.

7.- Cheung CK, Khwaja A. Chylous ascites: an unusual complication of peritoneal dialysis. Peritoneal Dialysis International. 2008; 28: 229-231

CORRESPONDENCIA:

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



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Índice del volumen
Volume index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores Instruction
to Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



SISTEMAS DE CONTABILIDAD ANALÍTICA EN EL ÁMBITO HOSPITALARIO: IMPACTO ECONÓMICO DE LA NEUMONÍA.

Miguel López Gobernado¹, Alberto Pérez Rubio¹,
Carlos Cabezas¹, José María Eiros Bouza².

¹Hospital Clínico Universitario de Valladolid,

²Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid.
Valladolid, España

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

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2015;3:34-41

[Comentario de la revisora D^a Jana Arribas Fontaneda M.Sc.](#) Encargada de contabilidad analítica del Hospital Universitario de Burgos. España.

[Comentario del revisor Dr. César A. Pérez Muñoz.](#) Director de Tecnología del Instituto Tecnológico de Castilla y León. Burgos. España.

RESUMEN

La contabilidad analítica es indispensable para la toma de decisiones por parte de los gestores sanitarios para poder asignar los recursos de la forma más eficiente posible. Los sistemas de clasificación de pacientes codifican episodios asistenciales y nos permiten agrupar los pacientes en grupos de iso-consumo en términos de complejidad clínica e intensidad de recursos consumidos y así identificar el volumen y tipos de procesos cuya atención genera más gasto al Sistema.

Desde hace años se conoce que las infecciones del aparato respiratorio en las que se incluye la neumonía son enfermedades muy frecuentes lo que implica un alto gasto sanitario, que en España alcanza los 100 millones de euros anuales. El coste por tratamiento oscila en los países europeos entre los 1000 y 7000 euros. En España el coste por episodio neumónico que requiere hospitalización tiene un coste medio de 3.890,46 euros.

PALABRAS CLAVE: Gestión sanitaria, costes, case-mix, hospitalización.

SUMMARY: COST ACCOUNTING SYSTEMS IN THE HOSPITAL: THE PNEUMONIA ECONOMIC IMPACT.

Cost accounting is essential for decision-making by health managers to allocate resources in the most efficient way possible. Classification systems encode patient care episodes and allow us to group patients into groups of iso-consumption in terms of clinical complexity and intensity of resources consumed and identify the volume and types of processes whose attention generates more spending system.

Long time ago it is known that infections of the respiratory system in which includes pneumonia are common diseases which implies a high health spending in Spain totaled 100 million euros a year. The cost per treatment ranges in European countries between 1000 and 7000 euros. In Spain the cost per pneumonic episode requiring hospitalization has an average cost of 3,890.46 euros.

Key words: Clinical management, case mix, hospitalization.

Abreviaturas:

AECA: Asociación Española de Contabilidad y Administración de Empresas;
 SCP: Sistema de clasificación de pacientes;
 SCA: Sistema de contabilidad analítica;
 GRD: Grupos relacionados por diagnóstico;
 ABC: Activity Based Costing;
 INGESA: Instituto Nacional de Gestión Sanitaria;
 NAC: neumonía adquirida en la comunidad.

Contabilidad y sistemas contables

La característica esencial de la contabilidad financiera es producir una información contable referente a la empresa en su conjunto, resumida en el Balance y la Cuenta de Resultados y dirigida a personas ajenas a la gestión de la empresa. La contabilidad de costes, de gestión o contabilidad analítica presenta una información más parcial y dirigida a los responsables de la gestión de la Organización. Por tanto no se trata de que existan dos contabilidades distintas, sino que a la vez que se elabora la contabilidad financiera, se confecciona otro tipo de información, más parcial, menos estandarizada, quizás menos objetiva incluso, pero útil para la gestión de las organizaciones sanitarias.

El análisis de costes que hace la contabilidad analítica es muy necesario para la toma de decisiones por parte de los gestores sanitarios, así como para determinar con que líneas de actividad y con qué productos o servicios es más competitiva la empresa o centro asistencial y con cuáles no lo son. Según la Asociación Española de Contabilidad y Administración de Empresas (AECA)¹, los objetivos de la contabilidad de gestión en el ámbito sanitario se centran en conocer el coste de las distintas unidades, obtener el coste unitario de las actividades asistenciales, conocer el coste de los procesos, obtener el coste de los pacientes en grupos homogéneos, evaluar la gestión de cada unidad y facilitar la dirección por objetivos, ayudar a establecer tarifas y precios de venta y por último, ayudar a establecer presupuestos y analizar las desviaciones.

La medición de la actividad asistencial, ya sea de un Centro, un Departamento, o un Servicio, si bien no es una tarea sencilla tanto por las particularidades del "bien salud" como por la complejidad del proceso de producción, es esencial no sólo para evaluar los costes de la atención sino para evaluar la calidad asistencial y la posibilidad de mejorar la prestación del servicio. A través de los sistemas de clasificación de pacientes es posible homogeneizar los productos intermedios y describir la casuística atendida para proceder luego a su medición². Si bien no hay dos pacientes iguales, utilizando criterios de clasificación de pacientes de acuerdo a la gravedad o al consumo de los recursos, se pueden agrupar y comparar así tanto los resultados obtenidos como los recursos utilizados. Para ello es necesario capturar de forma sistemática datos consistentes, que correctamente codificados permiten generar un sistema de información útil para la gestión clínica asistencial, la estimación de los recursos necesarios y la planificación de la producción³.

Un Sistema de Clasificación de Pacientes (SCP) es un sistema de reglas que clasifica todos y cada uno de los pacientes atendidos por un proveedor asistencial en un conjunto de grupos homogéneos (de acuerdo con distintos atributos entre los que destaca el coste esperado) a partir de información básica como la edad, el sexo, los diagnósticos y los procedimientos practicados⁴. Aunque de modo general se alude a clasificación de pacientes⁵⁻⁶, una buena parte de los SCP, especialmente los vinculados a asistencia especializada, clasifican en realidad episodios asistenciales como altas o consultas externas.

Los beneficios de una herramienta capaz de sintetizar los miles de episodios atendidos anualmente por un proveedor en un conjunto manejable de categorías de iso-consumo y clínicamente homogéneas se han mostrado de gran utilidad en todas las áreas de la planificación. El "case mix" hace referencia a la composición de casos o diversidad de tipos de pacientes que son tratados y diagnosticados en el hospital (casuística hospitalaria) y que definimos como el inventario de diagnósticos de enfermedades resultante de la fusión entre la diversidad de enfermedades y los problemas de salud, existentes en una organización de salud⁷.

La contabilidad analítica es la disciplina que analiza el coste de la producción hospitalaria, que consiste en la suma de tres componentes, consumo de bienes, que son los factores productivos utilizados directamente en la producción hospitalaria para obtener tanto los productos intermedios como los productos finales, el gasto de personal aplicado al proceso productivo en función del trabajo realizado y por último aquellos costes que no son controlables de forma individualizada pero son ocasionados por el propio proceso productivo como son la depreciación de los equipos y otros gastos de fabricación como la energía eléctrica, el combustible, etc.

Metodología de los sistemas de contabilidad analítica

Los sistemas de contabilidad analítica (SCA) desarrollados en el ámbito sanitario han utilizado diferentes métodos en la imputación de costes a lo largo de la historia, los de estructura tradicional que incluyen en su importe todos los costes que se hayan producido en la prestación de servicios, la metodología full-costing, o de costes totales imputa todos los costes o consumo del periodo de cálculo a los productos que realiza, y el denominado direct-costing o costes directos que asigna a cada producto sus costes variables exclusivamente y de este modo, se obtiene el margen bruto de cada producto o servicio⁸.

Los SCA calculan costes por centros de responsabilidad y, en algunos casos, por líneas funcionales dentro de cada centro, como hospitalización o consultas externas, por tanto, el coste por servicio prestado o por paciente sólo se puede obtener como un coste medio.

En el momento actual la tendencia es la estimación del coste sanitario por paciente de un proceso asistencial integrado utilizando la metodología ABC de costes por actividades por sus siglas en inglés "Activity Based Costing". El coste del proceso se estima teniendo en cuenta que hay actuaciones sobre las que el profesional debe tomar una decisión y actividades cuya realización depende de la tipología de paciente. Los métodos tradicionales de cálculo no reflejan el coste de las decisiones clínicas que adoptan los profesionales sanitarios y resulta dificultoso identificar los recursos consumidos en la atención a pacientes con patologías específicas⁹.

La metodología de costes por actividades se configura como un sistema de cálculo de micro-costes basado en la división de los protocolos de decisión en actividades, que son tratadas como fuentes de coste. El método ABC resulta especialmente atractivo en el sector sanitario, y en concreto para los profesionales clínicos, por su paralelismo con el enfoque que subyace en la definición de Procesos Asistenciales Integrados, ya que ambos centran su atención en las actuaciones que se llevan a cabo de acuerdo a un protocolo o guía de práctica establecida, satisfaciendo además objetivos de evaluación relacionados con el análisis de las actividades a realizar y su coste asociado¹⁰.

Metodología de costes en el Sistema Nacional Español de Salud

La clasificación de los pacientes atendidos en los hospitales del Sistema Nacional de Salud, mediante el método de grupos relacionados por el diagnóstico (GRD), permite identificar en dichos grupos los aspectos relacionados con la tipología del paciente y con el propio proceso de atención. Ello nos aproxima a la complejidad de la casuística (case-mix), tanto en términos de complejidad clínica como de intensidad de recursos consumidos. La estimación de pesos relativos y costes individuales de los GRD además, permite conocer los costes derivados de dicha atención, identificando el volumen y tipos de procesos cuya atención genera más gasto al Sistema.

En España, casi todos los Servicios Regionales de Salud disponen de sistemas de cálculo de costes normalizados,

que permiten establecer comparaciones homogéneas entre los centros de prestación de servicios de cada entidad regional, y que ayudan a los gestores a construir sobre ellos su estructura de sistemas de información para la toma de decisiones.

En la actualidad, son varios los modelos de costes implantados en los hospitales públicos del Sistema Nacional de Salud Español (SNS) debido a que las transferencias en materia sanitaria se realizaron de forma escalonada. En la actualidad coexisten diferentes modelos que clasificamos en tres grandes grupos, los SCA basados en el Sistema GESCOT® (Gestión de Costes Hospitalarios) que se ha implantado en los hospitales de la mayoría de los Servicios Regionales de Salud¹¹, los Sistemas desarrollados en plataforma SAP (SAP Business Suite®) que es utilizado en el Servicio Extremeño de Salud, Instituto Nacional de Gestión Sanitaria (INGESA) además de Osakidetza. Sólo en la Comunidad Valenciana y Andalucía se ha desarrollado software a medida para analizar el consumo de recursos en sus centros hospitalarios¹².

Impacto económico de la Neumonía

La neumonía adquirida es una enfermedad infecciosa común y una causa importante de hospitalización que coloca una pesada carga para los sistemas de atención sanitaria^{13,14}. El coste económico de las NAC se correlaciona muy estrechamente con la duración de la estancia hospitalaria, que es la variable con mayor impacto en el coste económico del manejo de la NAC¹⁵, así como la inadecuación de la estancia¹⁶. Está asociada a un uso significativo de recursos sanitarios debido a su alta incidencia y desde hace años se han propuesto e implantado varias medidas para intentar contener el gasto relacionado con el cuidado de los pacientes con neumonía, preservando al mismo tiempo los resultados clínicos satisfactorios¹⁷.

En la literatura se ha descrito que una medida exitosa es priorizar el diagnóstico y el tratamiento ambulatorio durante el ingreso hospitalario. Los resultados de esta estrategia son una menor frecuencia de infecciones hospitalarias por bacterias resistentes a múltiples fármacos y un menor gasto en recursos en el diagnóstico y tratamiento de las comorbilidades asociadas¹⁸. Además de la estrategia de estratificación del paciente, para reducir costes se tiende a reducir la duración de la estancia hospitalaria así como al uso de antibióticos más baratos.

En los Estados Unidos, se ha estimado que más de 4 millones de personas desarrollan una neumonía adquirida en la comunidad (NAC) cada año¹⁹. Los pacientes con NAC son tratados principalmente en régimen ambulatorio, pero se sabe que los pacientes que requieren hospitalización son los que consumen la mayor proporción de los recursos económicos. Los datos de los Estados Unidos mostraron que el coste anual de la atención de estos pacientes, incluyendo costes directos e indirectos supera los 40 mil millones de dólares²⁰.

En Europa se ha estimado que la neumonía supone un coste de 10,1 billones de euros al año, de los cuáles más de la mitad corresponden a los pacientes que han sido hospitalizados²¹ y el impacto en los sistemas de salud está aumentando en las sociedades que envejecen²².

Los estudios revisados han demostrado consistentemente que el coste del tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en aquellos pacientes que requieren hospitalización es entre cuatro a ocho veces superior que el coste de la atención ambulatoria^{23,24} y que la estancia hospitalaria es la variable que afecta principalmente al coste de atención según diversos estudios²⁵⁻²⁸. Los resultados de un estudio aleatorio de la población de pago por servicio de "Medicare", expresaron que la NAC está asociada con elevados costes en el cuidado de la salud, especialmente cuando el paciente es tratado en el ámbito hospitalario²⁹.

La duración de la estancia hospitalaria es el factor más importante del coste hospitalario de la neumonía^{27,30} y la gravedad de la enfermedad también condiciona el incremento de los costes hospitalarios³¹, por lo que algunos autores³² sostienen que utilizando métodos seguros y efectivos para reducir la duración del tratamiento antibiótico intravenoso se reduciría la estancia hospitalaria de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. Esta estrategia ayudaría a optimizar el proceso de atención de los pacientes hospitalizados con neumonía y reduciría los costes hospitalarios.

En España un análisis de los datos de alta hospitalaria manifestó que el coste de la hospitalización por NAC fue de 114.8 millones de los cuales 66.8 millones de euros habían sido empleados en el tratamiento de personas mayores de 65 años³³. En la serie estudiada³⁴ en España para el período 2003-2007, el coste anual estimado de la hospitalización fue superior a 479 millones de euros para las NAC por todas las causas y de 72.5 millones de euros para las NAC causadas por *S. pneumoniae*.

Existen diferencias entre países en el desglose de los costes de hospitalización y por tanto de su impacto económico.

En China³¹ el mayor porcentaje del coste total se destinó al gasto farmacéutico, en particular al suministro de antibióticos, seguido por los costes de las pruebas de laboratorio y pruebas radiológicas, sin embargo en países más desarrollados³⁵⁻³⁸ el coste del personal que presta la asistencia sanitaria es el mayor porcentaje del coste hospitalario.

En los resultados publicados por Uetsemastu²² en el año 2015, el coste medio de hospitalización ascendía hasta 4.781±407 dólares americanos y una mediana de 2.971 dólares americanos. El coste del tratamiento por paciente ingresado por neumonía en Europa oscila según distintos estudios entre 1.333 euros en Alemania y 2.550-7.650 euros en el Reino Unido^{36,39}. El estudio en países centro europeos⁴⁰, refleja que el coste directo de la hospitalización por NAC en adultos mayores de 50 años oscila entre 597,04 euros de Hungría y los 1.479,38 euros de Eslovaquia, aunque si bien los autores describen limitaciones en su estudio para la obtención de los datos en los países estudiados (República Checa, Hungría, Polonia y Eslovaquia), para explicar las diferencias en la presentación de los resultados tanto de incidencia y mortalidad, como de costes.

En España el GRD-AP 5⁴¹, neumonía simple y otros trastornos respiratorios excluidos bronquitis y asma con complicaciones⁴¹ fue el segundo proceso más frecuente de todas las altas registradas en el SNS y el más frecuente en pacientes de 65 años o más en el año 2010. El último año del que se disponen datos publicados en la actualidad es el año 2013 que registró un coste medio para ese GRD de 3.890,46 euros⁴².

El coste medio del tratamiento de la NAC en pacientes hospitalizados es de 1.553 euros por cada episodio, muy superior al de los pacientes tratados ambulatoriamente, cuyo coste es de 196 euros⁴³. En un estudio prospectivo observacional⁴⁴, realizado en un hospital terciario en España durante trece meses, el coste medio reflejado a través de la mediana fue de 1.683 euros, de los cuales 1.286 euros (857-1.714) euros corresponden con los costes de hospitalización, el coste medio de los análisis de laboratorio es de 212 euros (171-272 euros), el tratamiento 187 euros (114-304 euros) y el coste medio de los procedimientos diagnósticos 58 euros (29-122 euros).

REFERENCIAS

1. Amat O, De Falguera J. La contabilidad de gestión en los centros sanitarios. Documento nº14. Serie Principios de Contabilidad de Gestión. Asociación Española de Contabilidad y Administración de Empresas (AECA). Madrid: Editorial AECA;1997
2. A. García-Altés F, Martínez, E, Carrillo, S, Peiró. Sistemas de clasificación de pacientes en centros de media y larga estancia: evolución y perspectivas de futuro. *Gac Sanit.* 2000;14:48-57.
3. Peiró, S; García-Sempere, A El papel de los sistemas de clasificación de pacientes en la financiación de las urgencias hospitalarias. *Gac Sanit.* 2003; 17:441-3.
4. González Guerrero JL . Sistemas de clasificación de pacientes. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2000;35:254-256.
5. Marín PP, Valenzuela E, Castro S, Rodríguez F, Molina O, Cubillos AM et al. Resultados al aplicar el sistema de clasificación de pacientes RUG en un hospital universitario. *Rev Méd Chile.*1998;126:33-42.
6. Vallés-Noguero JA, García-Arilla E, Manrique-Permanyer JM. Clasificación de pacientes mediante grupos relacionados con diagnósticos (GRD) en un servicio de Geriatria. *Revista Esp Geriatria Gerontol.* 2000;35:269-276.
7. C. Achicart. Técnicas de medición del case-mix hospitalario, *Revista Hospital* 2000. 1988;8-13.
8. Finkler SA. New approaches to cost accounting. *Cost Accounting for Health Care Organizations.* New York:Aspen Publications;1994.
9. Kaplan R, Cooper R. Coste y Efecto: Cómo usar el ABC, el ABM y el ABB para mejorar la gestión, los procesos y la rentabilidad. Barcelona: Gestión 2000 S.A;2003.
10. Pérez C, Martín JJ, López del Amo MP, Miranda B, Burgos R, Alonso M. Costes Basados en actividades de los programas de trasplantes de riñón, hígado y corazón en siete hospitales españoles. En: Premios Profesor Barea a la Gestión y Evaluación de Costes Sanitarios. 1Ed. Madrid: Fundación Signo;2002. 85-102.

11. González Sánchez B. Aplicación de la metodología de cálculo del coste en los hospitales públicos gallegos. *Rev Adm Sanit.* 2006;4:745-57.
12. Análisis de los Sistemas de Contabilidad Analítica de los hospitales del Sistema Nacional de Salud. Vol I y II. Madrid: Instituto de Información Sanitaria del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012.
13. Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, Clermont G, Scott Watson R, Linde Zwirble WT. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age and sex related patterns of care and outcome in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002, 165:766-72.
14. Garcia-Vidal C, Carratala J, Díaz V, Dorca J, Verdaguer R Manresa F, Francesc Gudiol F. Factores relacionados con una estancia media hospitalaria prolongada en la neumonía adquirida en la comunidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27:160-164.
15. Calbo E, Ochoa de Echagüen A, Rodríguez-Carballeira M, Ferrer C, Garau J. Ingresos, estancia y mortalidad de las neumonías adquiridas en la comunidad en un hospital de agudos. Correlación entre el índice pronóstico de severidad y los criterios clínicos tradicionales de valoración de la gravedad. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22:64-9.
16. Pérez-Rubio A1, Santos S, Luquero FJ, Tamames S, Cantón B, Castrodeza JJ. Evaluación de la adecuación de las estancias en un hospital de tercer nivel. *An Sist Sanit Navar.* 2007;30:29-36.
17. Hoe LK, Keang LT. Hospitalized low-risk community-acquired pneumonia: outcome and potential for cost-savings. *Respirology.* 1999;4:307-9.
18. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell D, Dean NC et al. Infectious Disease Society of American/American Thoracic Society consensus guidelines of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007; 44 Suppl 2:S27-72.
19. Niederman MS. Community-acquired pneumonia: the US perspective. *Semin Respir Crit Care Med.* 2009;30:179-188.
20. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J.* 2005;26:1138-80.
21. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012; 67:71-9.
22. Uematsu H, Kunisawa S, Yamashita K, Imanaka Y The Impact of Patient Profiles and Procedures on Hospitalization Costs through Length of Stay in Community-Acquired Pneumonia Patients Based on a Japanese Administrative Database. *PLoS One.* 2015;10:e0125284
23. González-Moraleja J, Sesma P, González C, López ME, García JF, Álvarez-Sala JL. ¿Cuál es el coste de las neumonías que ingresamos inadecuadamente? *Arch Bronconeumol.* 1999; 35:312-6.
24. Whittle J, Lin CJ, Lave JR, Fine MJ, Delaney KM, Joyce DZ, et al. Relationship of provider characteristics to outcomes, process, and costs of care for community-acquired pneumonia. *Med Care.* 1998; 36:977-87.
25. McCormick D, Fine MJ, Coley CM, Marrie TJ, Lave JR, Obrosky DS et al. Variation in length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: are shorter stays associated with worse medical outcomes? *Am J Med.* 1999; 107:5-12.
26. Siegel RE. How long a stay in the hospital is needed for patients with community-acquired pneumonia? *Am J Med.* 2000;109:434-6.
27. Fine MJ, Pratt HM, Obrosky DS, Lave JR, McIntosh LJ, Singer DE et al. Relation between length of hospital stay and costs of care for patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2000;109:378-85.
28. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Vandervoort MK, Feagan BG. A controlled trial of a critical

- pathway for treatment of community-acquired pneumonia. CAPITAL Study Investigators. Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin. *JAMA* 2000; 283:749-55.
29. Yu H, Rubin J, Dunning S, Li S, Sato R. Clinical and Economic Burden of Community-Acquired Pneumonia in the Medicare Fee-for-Service Population. *Journal American Geriatrics Society*. 2012;60:2137-43.
30. Díez A, Tomás R, Varela J, Casas M, González-Macías J. Internal medicine in a group of 52 Spanish hospitals. Analysis of a case series and efficiency. *Med Clin (Barc)*. 1996;106:361-7
31. Zhou QT, He B, Zhu H. Potential for Cost-Savings in the Care of Hospitalized Low-Risk Community-Acquired Pneumonia Patients in China. *Value in Health*. 2012;12:40-6
32. Carratala J, Garcia-Vidal C, Ortega L, Fernández-Sabé N, Clemente M, Albero G et al. Effect of a 3-Step critical pathway to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay in community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*. 2012;172:922-928.
33. Monge V, San-Martin M, Gonzalez A. The burden of community-acquired pneumonia in Spain. *Eur J Public Health*. 2001; 11:362-4.
34. Gil-Prieto R, García-García L, Alvaro-Meca A, Méndez C, García A, de Miguel AG. The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (CAP) and pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003-2007). *Vaccine*. 2011; 29:412-6.
35. Roson B, Carratala J, Verdaguer R, Dorca J, Manresa F, Gudiol F. Prospective study of the usefulness of sputum Gram stain in the initial approach of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin Infect Dis*. 2000; 31:869-74.
36. Bauer TT, Welte T, Ernen C, Schlosser BM, Thate-Waschke I, de Zeeuw J, et al. Cost analyses of community acquired pneumonia from the hospital perspective. *Chest* 2005;128:2238-46.
37. Sun HK, Nicolau DP, Kuti JL. Resource utilization of adults admitted to a large urban hospital with communityacquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Chest* 2006; 130:807-14.
38. Klepser ME, Klepser DG, Ernst EJ, Brooks J, Diekema DJ, Mozaffari E, et al. Health care resource utilization associated with treatment of penicillin-susceptible and -nonsusceptible isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Pharmacotherapy* 2003; 3:349-59.
39. Guest JF, Morris A. Community-acquired pneumonia: the annual cost to the National Health Service in the UK. *Eur Respir J*. 1997;10:1530-4.
40. Tichopad A, Roberts C, Gembula I, Hajek P, Skoczynska A, Hryniewicz W, Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in the Czech Republic, Hungary, Poland and Slovakia. *PLoS One*. 2013;8:e71375
41. Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación Estadísticas Comentadas: La hospitalización de las personas mayores en el Sistema Nacional de Salud. CMBD-Año 2010 Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012. Disponible en:
<http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm>
42. MSSSI: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [Internet] Madrid: MSSSI; Registro de Altas de los Hospitales Generales del Sistema Nacional de Salud. CMBD. Norma Estatal Año 2013. Disponible en:<http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbd.htm>
43. Bartolomé M, Almirall J, Morera J, Pera G, Ortún V, Bassa J et al. A population-based study of the costs of care for community-acquired pneumonia. *Eur Resp J*. 2004; 23:610-6.
44. Reyes S, Martinez R, Vallés JM, Cases E, Menendez R. Determinants of hospital costs in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2008;31:1061-7.

CORRESPONDENCIA:

Miguel López Gobernado. H
ospital Clínico Universitario de Valladolid.
C/Ramón y Cajal nº 3.
47005 Valladolid. España
Mail: mlopezgob@saludcastillayleon.es

Comentario de la revisora D^a Jana Arribas Fontaneda M.Sc. Encargada de contabilidad analítica del Hospital Universitario de Burgos. España.

La contabilidad de costes es una herramienta útil y ampliamente utilizada en el sector privado, tanto para el control de gestión como para el cálculo coste - beneficio de las distintas líneas de producción.

El peso de la Sanidad en los Presupuestos Generales del Estado y la necesidad de dar el mejor de los servicios a los ciudadanos hacen que la Contabilidad Analítica, aplicada al ámbito hospitalario, sea no sólo recomendable sino absolutamente necesaria y un ejercicio de responsabilidad en el uso de los recursos públicos.

Para hacer de esta herramienta una realidad consolidada se hace necesario avanzar en la homogeneización de los criterios de imputación de los costes indirectos, de los costes recogidos en los centros de coste estructurales y de los catálogos de productos que inciden en la imputación de los centros de coste intermedios. Sólo de esta manera conseguiremos una información más fácilmente comparable que nos permita establecer en qué centros se está haciendo una gestión más eficiente de los recursos, por grupos relacionados de diagnóstico, y tenerlos así por referentes.

Este tipo de trabajos permiten dar a conocer lo mucho que ya se ha avanzado en la materia y nos anima a seguir por el buen camino.

Comentario del revisor Dr. César A. Pérez Muñoz. Director de Tecnología del Instituto Tecnológico de Castilla y León. Burgos. España.

El análisis de costes es una herramienta fundamental para las empresas y organizaciones que quieren conocer de manera más profunda sus procesos y los costes derivados de estos. Toda esta información ayudará a la empresa a comprender sus ventajas competitivas, comparar su eficiencia respecto a pares nacionales e internacionales y diseñar estrategias de formación, transformación y mejora continua con el fin de mejorar su competitividad y la calidad de sus servicios.

Desde luego el sector Sanitario es un sector complejo con muchas variables en juego que hacen que este tipo de análisis deba ser abordado teniendo en cuenta muchos factores. Independiente de la complejidad y la variabilidad de procesos es importante contar con sistemas con cierta homogeneidad que faciliten los estudios comparativos y que permitan encontrar rumbos más eficientes, seguros y factibles para los distintos tratamientos.

Este tipo de trabajos ponen en relieve la complejidad inherente del sistema sanitario, dan una idea clara sobre los avances y retos que hoy enfrentan y dan luz sobre posibles derroteros para alcanzar cierta homogeneidad necesaria para el análisis y la mejora.



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del volumen
Volume index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific Committee

Normas para los
autores Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact: 

DROGAS DE DISEÑO Y DAÑO RENAL.

**Carlos G. Musso¹, Manuel Vilas¹, Macarena Parot²;
Graciela Quevedo²; Flavia Vidal²**

¹Servicio de Nefrología y Medio Interno.

**²Sección de Toxicología - Servicio de Medicina Interna.
Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina**

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

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2015;3:42-47

[Comentario del revisor Eduardo Celia MD. PhD.](#) UBA Nephrologist. UBA Magister Health Care Organizations Management. Universidad Favaloro Quality Manager Diaverum Argentina

[Comentario del revisor Susana Gabriela Pérez MD.](#) Especialista en Nefrología, Posgrado de Efectividad Clínica, Analista de Datos Médicos en Diaverum. Argentina

RESUMEN:

Las drogas de diseño o drogas de síntesis son sustancias fabricadas a partir de la modificación de la estructura química de determinados productos naturales o medicamentos, con efecto psicotrópico.

El cuadro clínico que producen se caracteriza por alteración del estado mental asociado a midriasis, taquicardia, hipertensión arterial, náuseas, escalofríos, sudoración, temblor e hipertermia.

Dada la importancia que el fracaso renal agudo posee entre las complicaciones clínicas ocasionadas por estas drogas, se detallan en este artículo los distintos mecanismos involucrados en su instalación: caída del flujo renal, daño agudo parenquimatoso, obstrucción urinaria, mecanismo mixto.

Por esta razón, la terapéutica renal a implementar dependerá de una minuciosa evaluación y comprensión de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el compromiso renal del paciente.

PALABRAS CLAVE: Drogas de diseño. Nefropatía. Insuficiencia renal

SUMMARY

Designer drugs or synthetic drugs are manufactured from modifying the chemical structure of certain natural products or drugs, with psychotropic effect.

The clinical picture is characterized by producing altered mental status associated with mydriasis, tachycardia, hypertension, nausea, chills, sweating, tremor and hyperthermia.

Given the importance that the acute renal failure has among complications induced by these drugs, they are detailed in this paper: fall in renal blood flow, acute parenchymal damage, urinary obstruction, and mixed mechanism.

For this reason, the renal treatment to be implemented depends on the correct assessment and understanding of the mechanisms involved in the renal patient alteration.

Key words: Designer drug. Nephropathy. Renal failure.

INTRODUCCIÓN

Las drogas de diseño o drogas de síntesis son sustancias fabricadas a partir de la modificación de la estructura química de determinados productos naturales o medicamentos, con efecto psicotrópico. Son derivados químicos o análogos de sustancias controladas con pequeñas diferencias estructurales que permiten evadir las regulaciones (1).

En contraste con las clásicas drogas ilícitas éstas se venden típicamente a través de internet como "productos químicos de investigación", "sales de baño", "alimentos para plantas". Todas están rotuladas como "sustancias no aptas para consumo humano"¹.

En los últimos años creció significativamente el número de nuevas drogas psicoactivas. Actualmente, en Estados Unidos, se identifica más de una nueva por semana¹.

En este artículo nos ocuparemos exclusivamente del grupo de los derivados de feniletilaminas como: anfetaminas, metanfetaminas, MDMA (metilendioximetanfetamina), PMA (parametoxianfetamina), PMMA (parametoximetanfetamina), mefedrona, MDVP (metilendioxiprovalerona), 25 I-Nbome (4-iodo-2,5-dimetoxi-N-(2-metoxibencil)-fenetilamina) (1). Estos productos actúan como agonistas indirectos monoaminérgicos e inhibidores de la recaptación de monoaminas. Provocan liberación simultánea de serotonina, dopamina y noradrenalina¹⁻².

La serotonina está involucrada en la regulación del comportamiento: humor, ansiedad, agresión, apetito y sueño. La dopamina es el principal neurotransmisor de la vía de la recompensa y está involucrado en procesos motivacionales. La noradrenalina tiene un papel importante en procesos de atención y vigilia³.

Estas drogas son utilizadas frecuentemente por adolescentes y adultos jóvenes en el contexto de salidas nocturnas en discotecas, fiestas electrónica y bares, con un patrón de consumo semanal, quincenal o mensual; y se administran principalmente por vía oral (comprimidos), aunque también se pueden fumar e inhalar o absorber a través de las mucosas (papel secante embebido en la sustancia)³.

El efecto psicológico buscado por el consumidor se relaciona con el aumento de la empatía, disminución de las inhibiciones, facilitación de la comunicación con el otro (efecto entactógeno o empatógeno), así como el aumento el estado de alerta. Pueden observarse ataques de pánico, alucinaciones visuales e ideas paranoides².

El cuadro clínico se caracteriza por alteración del estado mental asociado a midriasis, taquicardia,

hipertensión arterial, náuseas, escalofríos, sudoración, temblor. La hipertermia es una de las principales causas de fatalidad, asociada a rhabdomiólisis, coagulación intravascular diseminada e insuficiencia renal aguda²⁻³ Otras complicaciones incluyen: arritmias, síndrome serotoninérgico, deshidratación, hiponatremia, edema cerebral, hepatotoxicidad, accidentes cerebrovasculares (isquémicos/hemorrágicos), alteraciones neuropsiquiátricas, falla multiorgánica y muerte súbita².

Dada la importancia que el fracaso renal agudo posee entre las complicaciones clínicas ocasionadas por estas drogas, detallaremos a continuación los distintos mecanismos involucrados en su instalación.

Daño renal

La insuficiencia renal aguda (IRA), es decir la reducción abrupta y sostenida del filtrado glomerular que lleva a la retención de productos de desecho del metabolismo corporal, pero que finalmente revierte antes de los tres meses de su instalación, vale decir que es reversible y temporaria lo cual la distingue de la falla crónica. Es una de las serias complicaciones asociadas al uso de las llamadas drogas de diseño.

Son varios los mecanismos involucrados en la instalación de este tipo de IRA, los cuales detallaremos a continuación¹⁴.

Clásicamente se dividen los mecanismos potencialmente involucrados en la aparición de una IRA en⁵⁻⁷:

1.- Caída del flujo renal⁸: por severa contracción de volumen (shock hipovolémico) o disfunción cardíaca (shock cardiogénico), mecanismos que no son excluyentes entre sí y son ambos inductores de insuficiencia renal aguda pre-renal (IRA pre-renal):

Con respecto a la contracción de volumen, ésta puede ser producto de un exceso de pérdida de líquido (deshidratación) por sudoración (hipertermia, excesiva actividad física) y/o inadecuada ingesta hídrica. En cuanto al shock cardiogénico, suele originarse a raíz de arritmias cardíacas inducidas por este tipo de drogas, que llevan a una falla mecánica del corazón y en consecuencia a una insuficiencia cardíaca anterógrada e hipoflujo renal.

2.- Daño agudo parenquimatoso renal⁸(IRA parenquimatosa):

Existen diversos mecanismos por los cuales puede inducirse daño renal parenquimatoso, es decir la muerte de las células glomerulares y/o tubulares por daño de al menos uno de sus elementos constitutivos: membrana celular, lisosomas, etc., en pacientes consumidores de drogas de diseño:

- Hipoperfusión prolongada (pre-renal) que finalmente induce necrosis tubular aguda.
- Obstrucción trombotica de la microcirculación secundaria a coagulación intravascular diseminada (CID) que termina generando necrosis tisular renal, que de ser a nivel glomerular induce necrosis cortical.
- Injuria tubular por pigmentos (mioglobina) procedente de la rhabdomiólisis producto del ejercicio excesivo en el contexto de hipovolemia (deshidratación).
- Daño inmunológico, pues estas drogas pueden actuar como alérgenos desencadenando reacciones inmunológicas mediadas por inmunocomplejos, e inductoras de vasculitis tipo poliangeítis nodosa.
- Inflamación túbulo-intersticial secundario a nefritis intersticial inducida por metanfetaminas.

3.- Mecanismo Obstructivo⁹:

Fundamentalmente de tipo intratubular, y como consecuencia de:

- a.- Un mecanismo más desplegado durante la necrosis tubular aguda, donde las células tubulares redistribuyen sus integrinas (moléculas de adhesión de la membrana celular) las cuales se desplazan de su posición habitual (polo capilar) y se reubican en el polo apical. Este fenómeno contribuye a la obstrucción intratubular pues las células tubulares que tras descamar hacia la luz tubular, merced a sus integrinas se agregan tanto entre sí, como a la cara apical de aquellas que aun siguen unidas a la

membrana basal. A este conglomerado celular suele sumársele la proteína tubular de Tam-Horsfall, con lo cual termina aumentando el volumen de estos tapones celulares y por consiguiente su poder obstructivo.

- b.- La pigmenturia (mioglobinuria) secundaria a la rabdomiólisis, agravada dicha tendencia a la obturación tubular por el estado de contracción de volumen y caída del flujo urinario.

4.- Mecanismo mixto⁸: constituye el mecanismo más frecuente.

Cabe señalar, que la rabdomiólisis, es una frecuente complicación en estos pacientes, ya que se encuentran expuestos a múltiples factores inductores de daño muscular, tales como⁷:

- Hipertermia (farmacológicamente inducida): constituye una noxa térmica.
- Isquemia (shock): constituye una noxa hipóxica.
- Hiperactividad muscular: genera déficit de ATP, que conduce a una alteración en los niveles de calcio dentro de la célula muscular, con la consiguiente activación de una serie de proteasas y fosfolipasas que son finalmente las que dañan al miocito
- Hiponatremia: constituye una noxa osmolar.

Se han postulado al menos tres mecanismos fisiopatológicos que lo explican el daño renal por rabdomiólisis:

- efecto tóxico directo de la mioglobina sobre el túbulo
- efecto vasoconstrictor directo de la mioglobina sobre microcirculación renal
- obstrucción intra-tubular provocada por la mioglobina.

Por otra parte cada uno de éstos mecanismos se ve exacerbado si se suma a esta situación la deshidratación, pues la contracción de volumen activa el sistema renina-angiotensina acentuando entonces la vasoconstricción inducida por la pigmenturia, incrementa además la concentración de la mioglobina en los túbulos facilitando su aglomeración y unión a las proteínas tubulares (Tamm Horsfall) lo cual acentúa la obstrucción tubular. A su vez, la peoría de la obstrucción intra-tubular aumenta el contacto del pigmento con las células

Con respecto a la hiponatremia que pueden desarrollar estos pacientes, suele ser producto de un excesivo incremento en la secreción de vasopresina sumado a un estado de hiperhidratación. Múltiples son los estímulos para la liberación de la hormona antidiurética, tales como⁵:

- Hipovolemia
- Estímulo lumínico y sonoro (intensidad de la iluminación y de la música)
- Liberación de serotonina a nivel del sistema nervioso central farmacológicamente inducida.

Es decir que durante estos cuadros el paciente puede requerir tanto expansión de volumen (shock hipovolémico) como restricción de volumen (shock cardiogénico o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética), dependiendo del cuadro clínico que lo afecte⁵⁻⁸.

La presentación clínica de la nefropatía inducida por drogas de diseño es variada, ya que puede presentarse simplemente como un cuadro de anormalidades urinarias asintomáticas, es decir microhematuria y/o proteinuria sin compromiso del filtrado glomerular, pasando por una insuficiencia renal aguda potencialmente reversible (insuficiencia renal pre-renal) hasta una insuficiencia renal parenquimatosa severa con requerimiento de terapia de sustitución dialítica⁵.

Concluimos entonces que las drogas de diseño son un factor de riesgo para el daño renal a través de múltiples mecanismos, por lo cual la adecuada terapéutica renal a implementar dependerá de una minuciosa evaluación y comprensión de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el compromiso renal del

paciente.

REFERENCIAS

- 1.- Liechti M. Novel psychoactive substances (designer drugs): overview and pharmacology of modulators of monoamine signalling. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w 14043.
- 2.- Colado M. Éxtasis (MDMA) y drogas de diseño: estructura, farmacología, mecanismos de acción y efectos en el ser humano. *Trastornos Adictivos*. 2008; 10 (3:175-82).
- 3.- Guerreiro A. Club drugs. Um novo perfil de abusos de substâncias em adolescentes e jovens adultos. *Acta Med Port* 2011; 24: 739-756.
- 4.- Avendaño L. *Nefrología clínica*. Buenos Aires. Panamericana. 2009.
- 5.- De Broe M, Porter G, Bennett W, Deray G. *Clinical nephrotoxins*. New York. Springer. 2008.
- 6.- Rodríguez García J. *Diagnóstico, tratamiento médico*. Madrid. Marban. 2013.
- 7.- Musso CG, Pidoux R, Mombelli C, Reynaldi J, Schreck C, Imperiali N, Greloni G, Algranati L. Acute renal failure secondary to rhabdomyolysis induced by influenza vaccine in an old patient. *Electron J Biomed* 2005;3:1-58.
- 8.- Musso CG. Acute renal failure in the elderly: pearls for its assessment and treatment. *Electron J Biomed* 2005;1:79-82.
- 9.- Musso CG, Navarro M, Jauregui R. Obstructive nephropathy: its physiopathology. *Biomed Journal*. 2011; 2: 48-52.

CORRESPONDENCIA:


Carlos G. Musso
Departamento de Investigación.
Hospital Italiano de Buenos Aires.
Argentina
[carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)

Comentario del revisor Eduardo Celia MD. PhD. UBA Nephrologist. UBA Magister Health Care Organizations Management. Universidad Favaloro Quality Manager Diaverum Argentina

El señalamiento de los mecanismos involucrados en el desarrollo de una complicación, inicialmente no evidente, como resulta ser el Fracaso Renal Agudo en los pacientes consumidores de los derivados de las feniletilaminas es de importancia para el diagnóstico acertado y a tiempo ya que permite repasar los variados mecanismos fisiopatológicos subyacentes.

Están involucrados: la caída del flujo renal y sus consecuencias que llegan al compromiso parenquimatoso, lesiones vasculíticas o pigmentarias o mecanismos mixtos. Todo conducirá a seleccionar una terapia racional y sin consecuencias iatrogénicas dadas las posibilidades de error.

Comentario del revisor Susana Gabriela Pérez MD. Especialista en Nefrología. Posgrado de Efectividad Clínica, Analista de Datos Médicos en Diaverum. Argentina.



El daño renal secundario al uso de drogas de diseño es un diagnóstico diferencial obligado al momento de evaluar pacientes ingresados a la unidad de cuidados críticos cursando un cuadro de fracaso renal agudo, sobre todo si se trata personas jóvenes.



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del volumen
Volume index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific Committee

Normas para los
autores Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:

Letters to the Editor / Cartas al Editor

LA EPISTEMOLOGÍA: SU ESENCIA E IMPORTANCIA

Carlos G. Musso, Fernán González Bernaldo de Quirós

**Departamento de Investigación. Hospital Italiano de Buenos Aires.
Argentina**

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

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2015;3:48-49

Sr. Editor:

A pesar de la existencia de diversas definiciones respecto de qué es la epistemología, resulta muy ilustrativa la concepción que establece la distinción entre la teoría del conocimiento común y teoría del conocimiento científico o epistemología¹.

Desde esta perspectiva, la teoría del conocimiento es la rama de la filosofía que se ocupa de estudiar cómo el ser humano conoce, es decir que estudia cómo el hombre en general adquiere conocimiento en su cotidiana vivencia del mundo, considerando al conocimiento adquirido como una solución al problema de la vida (Feyerabend); mientras que la epistemología o filosofía de la ciencia (episteme significa, en griego, conocimiento) es la rama de la filosofía que se ocupa de estudiar cómo los científicos hacen ciencia y obtienen conocimiento científico².

Sin embargo, para Jean Piaget, la epistemología consiste en el estudio de los sucesivos pasajes del hombre de niveles menores de conocimiento a otros mayores, considerando al plano del conocimiento científico como uno más de dichos planos^{1,2}. Desde esta concepción entre el conocimiento infantil, adulto común y científico no habría límites reales sino que existiría un continuo. En suma, la epistemología nace del deseo y la necesidad humana de obtener un conocimiento crítico y reflexivo del mundo.

Si bien desde el punto de vista conceptual, el nacimiento de la proto-epistemología podemos relacionarlo al surgimiento del taoísmo chino; desde el punto de vista etimológico podemos situarlo en la Alemania del siglo XIX, donde a partir de la teoría del conocimiento (Erkenntnis Theorie), se funda la "ciencia del conocimiento" (Erkenntnis Wissenschaft), concepto que posteriormente Bertrand Russell traducirá como epistemología (epistemology), y que finalmente Meyerson universalizará como sinónimo de filosofía de la ciencia².

La epistemología con su carácter reflexivo, permite darle a la actividad científica oportunidades de mejora, al contribuir a ordenar sus ideas (axiomatización), resolver los problemas científico-filosóficos de sus postulados, y señalarle con claridad el rumbo que su actividad va tomando en pos de optimizar el diseño de sus políticas³.

Por estas razones resulta que, la ciencia cuya actividad no se acompañe de un desarrollo epistemológico es penosamente ciencia ciega.

REFERENCIAS

1) García R. Epistemología y teoría del conocimiento. Salud Colectiva. 2006;2(2):113-122

2) Echeverri J, Guillermo L. ¿Qué es la epistemología? Cinta de Moebio. Santiago. Universidad de Chile. 2003; 18: 1-7

3) Bunge M. Epistemología. Barcelona. Siglo veintiuno. 2014

CORRESPONDENCIA

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

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