Revista Electrónica de Biomedicina
Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2019;2:1-67. (pdf)

Mayo - Agosto 2019 / May - Agost 2019

EDITORIAL /EDITORIAL

3-7.- RATIONAL USE OF ANTIBIOTICS. (pdf)

8- 14.- EMPLEO RACIONAL DE LOS ANTIBIOTICOS. (pdf)
José María Eiros, Marta Hernández
Hospital Universitario "Río Hortega" y Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Instituto Tecnológico Agrario de Castilla y León. Valladolid. España

ORIGINALS / ORIGINALES

15-22.- FRAGILIDAD EN LA ENFERMEDAD RENAL CRONICA (pdf)
Ángela María Benjumea Salgado, MD.
Universidad de Caldas. Manizales. Colombia.

23-30.- DISEÑO DE UN MODELO PREDICTIVO DE CÁLCULO DE DOSIS DE MANTENIMIENTO DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL CON ACENOCUMAROL (pdf)
Cuevas B, Cuevas MV, Martínez-Sancho I, Arribas J, García-Díaz C.
Servicio de Hematología-Hemoterapia. Hospital Universitario de Burgos. Centro de Salud Gamonal-Antigua. Servicio de Gestión. Hospital Universitario de Burgos. España

CASE REPORTS / CASOS CLÍNICOS

31-36.- ENFERMEDAD DE BEHÇET CON COMPROMISO NEUROLOGICO: PRESENTACIÓN DE UN CASO
Pedroza Pallares A, Bouza G.
Servicio Medicina Interna. Sanatorio de los Arcos. Swiss Medical Group. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina (pdf)

INTERNET REVIEWS / REVISIONES EN INTERNET

37-52.- LA ÉTICA CLÍNICA: BASE DE LA EFICAZ ACTUACIÓN MÉDICA (pdf)
Juan Llor Baños, MD.
Medicina Interna. Valladolid. España

53-61.- PORFIRIA CUTÁNEA TARDÍA (pdf)
Ornella Agnese, Rocio Macarena Sueiro-Lopez, Iara Yamila Taito-Vincenti, Sabrina Bassi
Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

LETTERS TO THE EDITOR / CARTAS AL EDITOR

62-67.- CONCEPTO DE SALUD EN EL ANCIANO FRÁGIL

Ángela María Benjumea Salgado, MD.
Universidad de Caldas. Manizales. Colombia. (pdf)

Revista Electrónica de Biomedicina
Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2019;2:3-7.

Editorial:

RATIONAL USE OF ANTIBIOTICS.

José María Eiros MD, PhD[1],
Marta Hernández MD, PhD[2].

[1]Hospital Universitario "Río Hortega" y Facultad de Medicina.
Universidad de Valladolid
[2]Instituto Tecnológico Agrario de Castilla y León. Valladolid. España

jmeiros @ uva.es

Version en español

It seems obvious that among the health advances of the last century have been the discoveries of different families and generations of antibiotics [1]. These drugs have helped to save millions of lives and their impact on infection control across the globe is undeniable [2]. At the same time, the threat of the progressive emergence of microorganisms resistant to them has become one of the most obvious challenges for those of us who work in the field of health[3]. It is precisely on the union of efforts in the fields of human, animal and food health that, according to the experts, the future success in tackling this health problem depends: antibiotic resistance[4]. There is an urgent need to increase our level of awareness on the subject, to invest in strong continuous education among professionals, in dissemination campaigns among the population, and to adopt

efficient measures for its control[5]. Since the beginning of the last decade, there are contributions that established that if no action is taken, antibiotic resistance will undermine the welfare state and will constitute a problem whose evolution may become an uncontrollable challenge[6].

In our experience there are three lines of work that have allowed us to maintain an active stance in the rational use of antimicrobials. Firstly, the implementation of studies on variability in prescription and consumption, carried out in specific health areas in different Autonomous Communities, may periodically represent a valid instrument to identify areas for improvement[7,8]. Both in the paediatric area [9], and in the adult area [10-12] inadequate practices have been observed that point to simple and easy corrective measures.

In the second place, and from the framework of the activity of the Microbiology Services, an active stance should be adopted that offers updated profiles and sensitivity, within the reach of prescribing clinicians, and which in the last decade has been integrated into the framework of activities of the commissions of the Rational Antimicrobial Optimization Programs (PROA)[13]. Of particular relevance is the usual role played by the field of microbiology in detecting outbreaks[14], monitoring the appearance and spread of multi-resistant microorganisms[15] and transmitting a prescribing "culture" based on the native ecosystem.

Thirdly, we must make a firm commitment to incorporating technology into the healthcare and applied research environment that will make it possible to identify the molecular mechanisms that make it possible to identify and monitor the transmission of resistance, such as mass sequencing and the development of bioinformatics platforms to support it[16,17]. To this we should add the need to advance in the knowledge of the physiological environments of the microbiota and its role in the establishment of numerous clinical entities in which we have also been able to make a modest contribution[18].

We cannot ignore our involvement in an interdisciplinary framework to align ourselves with international organizations and movements that are committed to "one health" [19-20]. Only from our capacity for dialogue, joint work and the sum of our experiences can we contribute to minimizing the negative impact that antimicrobial resistance has in our planet's ecosystem.

REFERENCES

1.- Abbas M, Paul M, Huttner A. New and improved? A review of novel antibiotics for Gram-positive bacteria. Clin Microbiol Infect. 2017; 23: 697-703.

2.- Ahmad M, Khan AU. Global economic impact of antibiotic resistance: A review. J Glob Antimicrob Resist. 2019; 19: 313-316.

3.- Frieri M, Kumar K, Boutin A. Antibiotic resistance. J Infect Public Health. 2017; 10: 369-378.

4.- Tyrrell C, Burgess CM, Brennan FP, Walsh F. Antibiotic resistance in grass and soil. Biochem Soc Trans. 2019; 47: 477-486.

5.- Gyssens IC. Role of Education in Antimicrobial Stewardship. Med Clin North Am. 2018; 102: 855-871.

6.- Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. Microbiol Mol Biol Rev. 2010; 74: 417-433.

7.- Pinilla Sánchez JM, Eiros Bouza JM, Arahuetes Benito F, Vega Quiroga S, Moreno Sánchez E. Consumo de antibióticos en la población general del área de Segovia durante el período 1999 a 2007. Rev Esp Quimioter. 2011; 24 99-106.

8.- Sánchez-Núñez ML, Vallina-Victorero MJ, Bachiller-Luque MR, Pinilla Sánchez JM, Eiros JM. Análisis del uso ambulatorio de antibióticos en los hospitales generales de Asturias entre 2006 y 2015. Rev Esp Quimioter. 2018; 31: 27-34.

9.- Vázquez ME, Eiros JM, Martín F, García S, Bachiller RM, Vázquez MJ. Prescripción de antibióticos a la población pediátrica de Castilla y León en la última década: tendencias, fluctuaciones estacionales y diferencias geográficas. Rev Esp Quimioter. 2012; 25: 139-146.

10.- Vázquez ME, Pastor E, Bachiller MR, Vázquez MJ, Eiros

JM. Variabilidad geográfica de la prescripción de antibióticos en la población pediátrica de Castilla y León durante los años 2001 a 2005. Rev Esp Quimioter. 2006; 19: 342-348.

11.- Pastor E, Eiros JM, Mayo A. Evolución del consumo de antibióticos en España. Med Clin (Barc) 2003; 120: 78. doi:10.1016/s0025-7753(03)73605-7.

12.- Álvarez M, Pastor E, Eiros JM. Social and demographic determinants in the prescription of systemic antibiotics. Infez Med. 2012; 20: 37-48.

13.- Horcajada JP, Grau S, Paño-Pardo JR, et al. Antimicrobial stewardship in Spain: Programs for Optimizing the use of Antibiotics (PROA) in Spanish hospitals. Germs. 2018; 8: 109-112.

14.- de Frutos M, López-Urrutia L, Domínguez-Gil M, et al. Serratia marcescens outbreak due to contaminated 2% aqueous chlorhexidine. Brote de Serratia marcescens producido por clorhexidina acuosa al 2% contaminada. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017; 35: 624-629.

15.- Hernández M, Quijada NM, Lorente LL, de Frutos M, Rodríguez-Lázaro D, Eiros JM. Infrequent isolation of extensively drug-resistant (XDR) Klebsiella pneumoniae resistant to colistin in Spain. Int J Antimicrob Agents. 2018; 51: 531-533.

16.- Quijada NM, Rodríguez-Lázaro D, Eiros JM, Hernández M. TORMES: an automated pipeline for whole bacterial genome analysis. Bioinformatics. 2019; 35: 4207-4212.

17.- Hernández M, Quijada NM, Rodríguez-Lázaro D, Eiros JM. Aplicación de la secuenciación masiva y la bioinformática al diagnóstico microbiológico clínico. Rev Argent Microbiol. 2020; 52: 150-161.

18.- Hernández M, de Frutos M, Rodríguez-Lázaro D, López-Urrutia L, Quijada NM, Eiros JM. Fecal Microbiota of Toxigenic Clostridioides difficile-Associated Diarrhea. Front Microbiol. 2019; 9: 3331.

19.- McEwen SA, Collignon PJ. Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. Microbiol Spectr. 2018;6(2):10.1128/microbiolspec.ARBA-0009-2017.

20.- Harrison S, Kivuti-Bitok L, Macmillan A, Priest P. EcoHealth and One Health: A theory-focused review in response to calls for convergence. Environ Int. 2019; 132: 105058.

CORRESPONDENCE

Dr. JM Eiros Bouza.
Area de Microbiología. Sexta Planta. Facultad de Medicina.
Avda Ramón y Cajal 7.
47005 Valladolid. ESPAÑA
Email: jmeiros @ uva.es

Revista Electrónica de Biomedicina
Electronic Journal of Biomedicine

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 2019;2:8-14.

Editorial:

EMPLEO RACIONAL DE LOS ANTIBIÓTICOS

José María Eiros MD, PhD[1],
Marta Hernández MD, PhD[2].

[1]Hospital Universitario "Río Hortega" y Facultad de Medicina.
Universidad de Valladolid
[2]Instituto Tecnológico Agrario de Castilla y León. Valladolid. España

jmeiros @ uva.es

English Version

Resulta patente que entre los avances sanitarios del último siglo se han situado los descubrimientos de las diferentes grupos y familias de antibióticos[1]. Se cifran por millones las vidas que estos fármacos han contribuido a salvar y su impacto en el control de las infecciones en todo el planeta se antoja innegable[2]. Al tiempo la amenaza de la

progresiva aparición de microorganismos resistentes a los mismos se ha erigido como uno de los retos más evidentes para cuantos trabajamos en el ámbito de la salud[3].

Justamente de la unión de los esfuerzos en los campos de la sanidad humana, la animal y la alimentaria depende, según los expertos, el futuro éxito al afrontar este problema sanitario: la resistencia antibiótica[4]. Urge incrementar nuestro nivel de concienciación sobre el tema, apostar por una educación continuada firme entre profesionales, campañas de difusión en la población y adoptar medidas eficientes para su control[5]. Existen contribuciones que desde el inicio de la pasada década establecían que si no se actúa, la resistencia frente a los antibióticos socavará el estado de bienestar y constituirá un problema cuya evolución puede devenir en un reto incontrolable[6].

En nuestra experiencia existen tres líneas de trabajo que nos han permitido mantener una postura activa en el empleo racional de los antimicrobianos. En primer término la implantación de estudios sobre la variabilidad en la prescripción y consumo, realizados en áreas sanitarias concretas de diferentes Comunidades Autónomas, de forma periódica pueden representar un instrumento válido para identificar áreas de mejora[7,8]. Tanto en el ámbito pediátrico[9], como de adultos[10-12] se han podido evidenciar prácticas inadecuadas que apuntan a medidas correctivas sencillas y fáciles de adoptar.

En segundo lugar y desde el seno de la actividad de los Servicios de Microbiología cabe adoptar una postura activa que oferte perfiles e sensibilidad actualizados, al alcance de los clínicos prescriptores y que en la última década se ha integrado en el marco de actividades de las comisiones de los Programas racionales de optimización de antimicrobianos (PROA)[13]. De particular relevancia resulta el papel habitual que se ejerce desde la órbita de la microbiología para detectar brotes[14], monitorizar la aparición y diseminación de microorganismos multirresistentes[15] y transmitir una "cultura" de prescripción basada en el ecosistema autóctono.

En tercera instancia cabe apostar de manera decidida por la incorporación al entorno asistencial y de investigación aplicada de la tecnología que permita la identificación de los mecanismos moleculares que posibilitan la identificación y el seguimiento de la transmisión de resistencias, como la secuenciación masiva y el desarrollo de plataformas bioinformáticas de soporte a la misma[16,17]. A ello cabría añadir la necesidad de avanzar en el conocimiento de los entornos fisiológicos de la microbiota y su papel en el establecimiento de numerosas entidades clínicas en los que modestamente también hemos podido realizar alguna aportación[18].

No cabe obviar nuestra implicación en un ambiente interdisciplinar para alinearnos con las organizaciones y movimiento internacionales que

apuestan por un "una sola salud"[19-20]. Sólo desde nuestra capacidad de diálogo, trabajo conjunto y suma de experiencias podemos contribuir a minimizar el impacto negativo que en el ecosistema de nuestro planeta ejerce la resistencia a los antimicrobianos.

REFERENCIAS

1.- Abbas M, Paul M, Huttner A. New and improved? A review of novel antibiotics for Gram-positive bacteria. Clin Microbiol Infect. 2017; 23: 697-703.

2.- Ahmad M, Khan AU. Global economic impact of antibiotic resistance: A review. J Glob Antimicrob Resist. 2019; 19: 313-316.

3.- Frieri M, Kumar K, Boutin A. Antibiotic resistance. J Infect Public Health. 2017; 10: 369-378.

4.- Tyrrell C, Burgess CM, Brennan FP, Walsh F. Antibiotic resistance in grass and soil. Biochem Soc Trans. 2019; 47: 477-486.

5.- Gyssens IC. Role of Education in Antimicrobial Stewardship. Med Clin North Am. 2018; 102: 855-871.

6.- Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. Microbiol

Mol Biol Rev. 2010; 74: 417-433.

7.- Pinilla Sánchez JM, Eiros Bouza JM, Arahuetes Benito F, Vega Quiroga S, Moreno Sánchez E. Consumo de antibióticos en la población general del área de Segovia durante el período 1999 a 2007. Rev Esp Quimioter. 2011; 24 99-106.

8.- Sánchez-Núñez ML, Vallina-Victorero MJ, Bachiller-Luque MR, Pinilla Sánchez JM, Eiros JM. Análisis del uso ambulatorio de antibióticos en los hospitales generales de Asturias entre 2006 y 2015. Rev Esp Quimioter. 2018; 31: 27-34.

9.- Vázquez ME, Eiros JM, Martín F, García S, Bachiller RM, Vázquez MJ. Prescripción de antibióticos a la población pediátrica de Castilla y León en la última década: tendencias, fluctuaciones estacionales y diferencias geográficas. Rev Esp Quimioter. 2012; 25: 139-146.

10.- Vázquez ME, Pastor E, Bachiller MR, Vázquez MJ, Eiros JM. Variabilidad geográfica de la prescripción de antibióticos en la población pediátrica de Castilla y León durante los años 2001 a 2005. Rev Esp Quimioter. 2006; 19: 342-348.

11.- Pastor E, Eiros JM, Mayo A. Evolución del consumo de antibióticos en España. Med Clin (Barc) 2003; 120: 78. doi:10.1016/s0025-7753(03)73605-7.

12.- Álvarez M, Pastor E, Eiros JM. Social and demographic determinants in the prescription of systemic antibiotics. Infez Med. 2012; 20: 37-48.

13.- Horcajada JP, Grau S, Paño-Pardo JR, et al. Antimicrobial stewardship in Spain: Programs for Optimizing the use of Antibiotics (PROA) in Spanish hospitals. Germs. 2018; 8: 109-112.

14.- de Frutos M, López-Urrutia L, Domínguez-Gil M, et al. Serratia marcescens outbreak due to contaminated 2% aqueous chlorhexidine. Brote de Serratia marcescens producido por clorhexidina acuosa al 2% contaminada. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017; 35: 624-629.

15.- Hernández M, Quijada NM, Lorente LL, de Frutos M, Rodríguez-Lázaro D, Eiros JM. Infrequent isolation of extensively drug-resistant (XDR) Klebsiella pneumoniae resistant to colistin in Spain. Int J Antimicrob Agents. 2018; 51: 531-533.

16.- Quijada NM, Rodríguez-Lázaro D, Eiros JM, Hernández M. TORMES: an automated pipeline for whole bacterial genome analysis. Bioinformatics. 2019; 35: 4207-4212.

17.- Hernández M, Quijada NM, Rodríguez-Lázaro D, Eiros JM. Aplicación de la

secuenciación masiva y la bioinformática al diagnóstico microbiológico clínico. Rev Argent Microbiol. 2020; 52: 150-161.

18.- Hernández M, de Frutos M, Rodríguez-Lázaro D, López-Urrutia L, Quijada NM, Eiros JM. Fecal Microbiota of Toxigenic Clostridioides difficile-Associated Diarrhea. Front Microbiol. 2019; 9: 3331.

19.- McEwen SA, Collignon PJ. Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. Microbiol Spectr. 2018;6(2):10.1128/microbiolspec.ARBA-0009-2017.

20.- Harrison S, Kivuti-Bitok L, Macmillan A, Priest P. EcoHealth and One Health: A theory-focused review in response to calls for convergence. Environ Int. 2019; 132: 105058.

CORRESPONDENCIA

Dr. JM Eiros Bouza.
Area de Microbiología. Sexta Planta. Facultad de Medicina.
Avda Ramón y Cajal 7.
47005 Valladolid. ESPAÑA
Email: jmeiros @ uva.es

Revista Electrónica de Biomedicina
Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

FRAGILIDAD EN LA ENFERMEDAD RENAL CRONICA

Ángela María Benjumea Salgado, MD.
Especialista en Medicina Interna y Geriatría. Universidad de Caldas. Manizales. Colombia

Email: angela.benjumea @ ucaldas.edu.co

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2019;2:15-22.

Comentario del revisor Carlos G. Musso, PHDServicio de Nefrología y Medio Interno del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Comentario de la revisora Paula A. Enz Dermatóloga y Geriatra. Sub-Jefa del Servicio de Dermatología del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

La fragilidad es uno de los principales síndromes geriátricos, y en el presente artículo se destaca la decisiva influencia que éste ejerce sobre la evolución y pronóstico de las enfermedades crónicas en general, y sobre la enfermedad renal crónica en particular.

PALABRAS CLAVE: fragilidad, enfermedad renal crónica, nefropatía senescente

---

ABSTRACT

Frailty is one of the main geriatric syndromes, and this article highlights its decisive influence on the evolution and prognosis of chronic diseases, and particularly on chronic kidney disease.

KEY WORDS: frailty, chronic kidney disease, senescent nephropathy

---

INTRODUCCIÓN

En los últimos 100 años, los avances en la medicina y en la salud pública han duplicado el promedio de esperanza de vida. Aproximadamente el 8.5% de la población global es

mayor de 65 años, y se estima un incremento de 16,7% para el año 2050. Varios problemas de salud se han relacionado con el envejecimiento, entre ellas las enfermedades crónicas, infecciones, discapacidad, caídas, alteración cognitiva; esto representa una mayor vulnerabilidad a estresores de la salud y resultados adversos en la población que envejece[1,2].

Desde la inserción del concepto de fragilidad en 1950, La fragilidad ha sido vista como la piedra angular de la medicina geriátrica y como una plataforma de vulnerabilidad biológica a presentar otros síndromes geriátricos y resultados adversos en salud[1,2].

En los años 80, la edad cronológica, los requerimientos de cuidado, y la discapacidad fueron usados como sinónimo de fragilidad; su concepto tuvo un contenido vago y ambiguo, y solo hasta los años 90, Fried y Watson definieron las bases fisiológicas de la fragilidad al describir una naturaleza sindrómica con componentes específicos como debilidad, miedo a caer y pérdida de peso, diferenciaron la fragilidad y discapacidad como dos entidades separadas que podían coexistir y para 1991 propusieron el "fenotipo de fragilidad" con cinco componentes interrelacionados que formaban el ciclo de fragilidad: debilidad, disminución en la velocidad de la marcha, auto reporte de debilidad y cansancio, bajo nivel de actividad física y pérdida no intencionada de peso, y definieron la fragilidad como un síndrome biológico de disminución de la reserva y resistencia a estresores, resultante de defectos acumulados de los diferentes sistemas fisiológicos que causa vulnerabilidad a eventos adversos[1,2].

Este estado de vulnerabilidad puede provenir de antecedentes demográficos y genéticos de un individuo, comorbilidad cardiovascular, estado nutricional, competencias psicológicas, características medioambientales, estatus social, con un efecto aditivo a través de ellos jugando un rol determinante en la patogénesis del síndrome de fragilidad[1], y al contrastarlo con la definición de síndrome geriátrico, cumple las características para ser incluido dentro de los síndromes geriátricos, es más, para denominarse el gran síndrome geriátrico, un síndrome geriátrico es una condición de salud multifactorial que se presenta cuando hay déficits acumulados de deterioro multisistémico y hace a una persona vulnerable a cambios situacionales, un síndrome geriátrico representa una vía final común de etiología multicausal[7].

La presencia de fragilidad se ha asociado con alto riesgo de desarrollar muerte prematura, larga estancia hospitalaria, institucionalización, discapacidad física, caídas, fracturas, deterioro cognitivo y mayor utilización en los servicios de salud[1].

La caracterización de fragilidad con este fenotipo, ha generado nuevos cuestionamientos sobre su etiología; se ha encontrado fuerte asociación entre fragilidad y enfermedad crónica y mayor prevalencia entre los que tienen dos o más enfermedades crónicas que en aquellos con solo una o ninguna, sugiriendo una asociación etiológica de fragilidad con cada una de ellas y más allá de eso, quienes son frágiles y no tienen enfermedad crónica soporta la hipótesis que existen dos vías diferentes para volverse frágil: una, resultado de cambios fisiológicos relacionados con la edad, sin que estos se configuren en enfermedad (como anorexia o sarcopenia relacionados con el envejecimiento) y otra, como una vía final común de la comorbilidad, sugerido por las altas tasas de eventos adversos de la salud en estos pacientes, y se ha propuesto que una enfermedad crónica dispara el ciclo de fragilidad[3].

La fragilidad y la enfermedad crónica son los primeros moduladores de la trayectoria de salud en el anciano y el reconocimiento o manifestación clínica de éstas constituye una representación de sus reservas fisiológicas[4].

La fragilidad es diferente, pero se superpone con comorbilidad (presencia de 2 o más enfermedades crónicas en un mismo individuo) y discapacidad (necesidad de ayuda de otra persona para realizar tareas de la vida diaria), la discapacidad puede exacerbar fragilidad y comorbilidad, y las enfermedades crónicas, al menos aditivamente pueden desarrollar fragilidad; en el estudio de salud cardiovascular se sugiere que la presencia de discapacidad o fragilidad puede contribuir al desarrollo o a la progresión de las enfermedades crónicas, posiblemente a través de los bajos niveles de actividad física o a través de otras vías biológicas esenciales que afectan la homeostasis como la inflamación y el equilibrio entre el sistema nerviosos simpático y parasimpático[5].

El ciclo de fragilidad intenta explicar cómo los cambios fisiológicos relacionados con la edad y la senescencia sumado a la presencia de enfermedad llevan a la sarcopenia y sus consecuencias se suman a las características de fragilidad[3].

¿Que podemos entonces teorizar al respecto de envejecimiento y fragilidad?, algunos individuos son activos y vitales a la edad de 90 años, mientras otros son frágiles a los 60 años, por qué?, con el rápido envejecimiento de las poblaciones y la disminución de su mortalidad, numerosos cuestionamientos han sido centro de estudio de la demografía del envejecimiento: cuál es el límite de esperanza de vida humana? ¿Cuál es el máximo promedio de expectativa de vida para una población? ¿Como podemos explicar la variabilidad en el proceso de envejecimiento en individuos y grupos?, es por esto, que el foco de trabajo de la demografía del envejecimiento ha cambiado de descripciones de la población que envejece a entender cómo y por qué ocurre el envejecimiento y la plasticidad del envejecimiento humano frente a cambios medioambientales, sociales, comportamentales y tecnológicos.

Es por esto que la biodemografia, un nuevo subcampo de la demografía, incorpora teorías biológicas y mediciones con abordajes demográficos tradicionales para entender mejor la variación en la salud y la mortalidad de las poblaciones y en los individuos dentro de estas poblaciones[6].

La biodemografia, se orienta por dos tipos de teorías bilógicas: teorías del envejecimiento programado "teorías del por qué" y biopsicosociales "teorías del quién", enfocadas en explicar porque algunos individuos y población envejecen antes que otros. Basadas en un perspectiva evolucionaria, las teorías del por qué, intentan entender porque los animales y los humanos envejecen, la teoría del envejecimiento programado plantea la existencia de un reloj biológico que dirige el desarrollo humano y el proceso de envejecimiento, y a través de estudios en diferentes especies no humanas se han planteado tres conceptos biodemográficos importantes: correlación de mortalidad, inducción de calendarios demográficos y heterogeneidad en fragilidad; explicado en como las experiencias y circunstancias en las fases iniciales de la vida determinan resultados al final de ella, y como algunos insectos como las abejas que tienen trabajos jerárquicos, a pesar de tener el mismo genoma, las abejas obreras vienen programadas para vivir menos que las abejas reina, y esto a su vez soporta la heterogeneidad en la fragilidad, donde especies expuestas a estresores situacionales, unas mueren y otras viven, entendiendo el efecto de las influencias medioambientales particulares de cada individuo como los responsables de

estos desenlaces[6].

Mientras el envejecimiento es inevitable para todas las especies, en humanos, algunas poblaciones envejecen más rápido que otras y dentro de estas poblaciones algunos individuos envejecen más rápido que otros, las teorías biopsicosociales intentan explicar cómo los cambios medioambientales, médicos y tecnológicos cambian las tasas de envejecimiento de las poblaciones; el abordaje biodemográfico plantea un modelo heurístico de las potenciales vías que interactúan y explican los desenlaces de salud relacionados con el envejecimiento.

Este modelo indica que las condiciones crónicas de salud y los cambios fisiológicos relacionados con la edad derivan de las condiciones sociales, económicas, comportamentales y psicológicas propias de cada individuo y el vínculo entre las condiciones del ciclo de vida y la salud pueden variar de acuerdo al contexto en el cual ocurre, y de esta manera conservar la salud o generar enfermedad[6].

La importancia de la fragilidad radica además en enfermedades crónicas que no tienen relación directa con la edad como la enfermedad renal crónica (ERC), definida como la anormalidad en la función o estructura renal por más de 3 meses con implicaciones en la salud, si bien el riñón tiene función excretoria, endocrina y metabólica, la tasa de filtración glomerular (TFG) se acepta como el mejor índice de función renal y a través de ella, a partir de TFG < 60ml/min/1,73mt² se puede delimitar una alteración[7,8].

Se sabe que la presencia de fragilidad en ERC aumenta el riesgo de muerte y de eventos adversos en la salud de este grupo de pacientes, en revisiones sistemáticas se ha reportado deterioro funcional, cognitivo, mayor riesgo de hospitalización, y muerte, pero no se ha confirmado su relación directa con la presencia de fragilidad; una comprensión bilógica de la fragilidad en pacientes con ERC incluye el análisis de sus factores de riesgo, características compartidas y complicaciones, necesarios para desarrollar estrategias de intervención en este grupo desproporcionado de pacientes; queda claro el vacío en el conocimiento de los factores independientes o contribuyentes de fragilidad en la ERC, esto es, factores no ajustados que son compartidos y observables en paciente frágiles con ERC que requieren una análisis multivariado para su ajuste[1].

En una revisión sistemática, luego del ajuste de factores de confusión, múltiples factores emergen como contribuyentes independientes en el desarrollo de fragilidad en la ERC; factores sociodemográficos (edad avanzada, género femenino, etnia no blancos, desempleo, bajo nivel educativo, tabaquismo activo), bilógicos (severidad de la ERC, discapacidad, depresión, carga de comorbilidad), bioquímicos y hormonales (albúmina y testosterona sérica) se asocian con mayor riesgo de fragilidad en pacientes con ERC, la severidad de la ERC se relaciona proporcionalmente, comorbilidades como enfermedad cardiovascular, pulmonar, trastornos del sistema nervioso central, metabólicos y musculo esqueléticos, y más allá de ellos, la disfunción endotelial, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, obesidad y artritis describen un riesgo duplicado de presentar fragilidad, el trastorno mental y discapacidad representan un riesgo 3 veces mayor de presentarla y en pacientes en hemodiálisis crónica las variables de laboratorio como hipocreatininemia, hipoalbuminemia y bajo nivel de testosterona son predictores de desarrollo de fragilidad en ERC[1].

Así mismo, se han encontrado factores modificadores del curso de fragilidad en ERC, la diabetes mellitus y los altos niveles de interlecina- 6 (IL-6) se asocian con empeoramiento

de la fragilidad a 2 años de seguimiento en pacientes en diálisis crónica, mientras que los niveles normales de albumina sérica se han asociado con mejoría de los parámetros de fragilidad, otros estudios han reportado que los niveles bajos de testosterona libre predicen el riesgo de desarrollar fragilidad en un periodo de seguimiento de 1 año de pacientes en diálisis[1].

La lesión renal se puede dar en el parénquima, en los grandes vasos o en el sistema colector, y esto se puede inferir por marcadores que dan una estimación del sitio de lesión renal y de la etiología de la ERC, uno de ellos es la albuminuria que indica la perdida anormal de proteínas en la orina, ya sea por alteración de permeabilidad de la membrana basal glomerular, por defecto en la reabsorción tubular o por un incremento en la concentración plasmática; siendo la albuminuria un biomarcador temprano de lesión renal[8].

Los biomarcadores explican mejor los procesos fisiológicos que cambian con la edad, la enfermedad relacionada con la edad y el proceso mismo de una enfermedad específica como la ERC; los biomarcadores se usan para predecir y monitorizar la salud de una población, ayudan a identificar individuos con susceptibilidad o resistencia particular a problemas de salud y a evaluar intervenciones terapéuticas y su importancia radica en la noción que ellos tienen en predecir o representar cambios fisiológicos tempranos característicos de enfermedad o de pérdida de la función antes de su manifestación en síntomas clínicos; el otro lado del final del *continuum* de salud es la fragilidad, significa un deterioro o descenso en la trayectoria de la salud y de la habilidad para realizar tareas debido a la acumulación de enfermedades crónicas y agudas así como la alteración fisiológica que acompaña el inicio de las enfermedades y la edad avanzada y si bien no se ha descrito un biomarcador específico para fragilidad dado su etiología multifactorial, si existen biomarcadores para indicar la presencia de enfermedades crónicas o alteraciones funcionales relacionadas con estas y muchos de los resultados adversos en salud relacionados con el envejecimiento (mortalidad, enfermedad cardiovascular, perdida de la función física y de la habilidad cognitiva)[6]. Se propone entonces, basado en la argumentación previa y buscando objetivar marcadores biológicos y clínicos de fragilidad la medición de la albumina sérica, de la relación albumina creatinina en orina y la medición de parámetros físicos de fragilidad (velocidad de la marcha en 4 mts, fuerza de agarre) en pacientes que cumplen criterios para ERC estadio 3b y 4 y su evolución tras intervención proteica y física, en busca de un factor independiente ya propuesto para fragilidad en ERC. Equilibrar los niveles séricos normales de albumina y modular la pérdida urinaria de proteínas, puede cambiar los parámetros físicos de fragilidad en un periodo de tiempo determinado de pacientes con ERC estadio 3b y 4?. Será un tema de investigación a precisar en un futuro cercano. Al respecto se comenta un caso clínico.

CASO CLíNICO

Paciente varon de 70 años, con antecedentes de obesidad desde los 30 años, desde la misma fecha diagnóstico de hipertensión arterial y diagnóstico de diabetes mellitus a los 55 años, en manejo con metformina x 850 mg 1 tab al día, irbesartan x 150 x 1 al día, atorvastatina x 20 mg 1 tab al día.

Ingresa a la consulta de nefrogeriatría para control de su comorbilidad y porque el médico general encontró albuminuria de 253mg/d en muestra de orina ocasional (tabla n.1).

En la consulta se encontró paciente con cifras de presión arterial de 120/80mmHg, pulso y frecuencia cardiaca normales, hipoatrofia muscular con circunferencia de pantorrilla de 29,5 cm, fuerza de agarre prensil de 24kg/f, pruebas de funcionalidad SPPB (Short Performance Physical Batery): 7 puntos, dado por 2 puntos en equilibrio, 3 puntos en velocidad de la macha (5,2 segundos: 0,76mt/seg) y 2 puntos en levantarse de la silla (14,3 segundos) en 4 metros, con necesidad de ayuda en la ducha y en la marcha al salir de casa por miedo a caer, en el año anterior había presentado n. 3 caídas en la calle con traumas leves que le generaron miedo a caer, además desde esa fecha la marcha se tornó lenta y cautelosa.

El nefrólogo indicó estudios predictores de progresión de enfermedad renal crónica con evidencia de proteinuria en rango no nefrótico, indicó manejo para nefropatía diabética y remitió a nutrición.

Tabla n. 1

Parámetro	Valor	Referencia
Albúmina	3,1	3.5 a 4.5
Creatinina sérica	1,2	Hasta 1
Nitrógeno uréico	20	20
Microalbuminuria	253 mg/d	

Nutrición indicó soporte nutricional de acuerdo a cálculo de necesidades, apto para paciente renal con nefropatía diabética, geriatría indico terapia de rehabilitación geriátrica con énfasis en fortalecimiento muscular de grandes grupos y control postural n. 12 sesiones, ajustó prescripción potencialmente inapropiada y al cabo de 3 meses la mejoría clínica fue evidente, en la consulta de control el paciente recuperó independencia para la marcha fuera del hogar, mejoró fuerza muscular prensil 28 kg/f y circunferencia de pantorrilla 31 cm.

El anterior caso ilustrativo demuestra la coexistencia de comorbilidad y fragilidad con enfermedad crónica con vías fisiopatológicas comunes y demuestra además el estado dinámico bidireccional entre estadios de fragilidad susceptible de intervención para modificar, retrasar o evitar resultados adversos en fragilidad.

Surge entonces la inquietud de si el logro de normalizar los niveles séricos de albumina y proteinuria en pacientes portadores de ERC estadio 3b o 4, pudiese mejorar sus parámetros de fragilidad clínica.

CONCLUSIONES

Concluimos entonces, basado en la argumentación previa y buscando objetivar marcadores biológicos y clínicos de fragilidad, que sería de utilidad la medición de la albumina sérica, de la relación albumina creatinina en orina y la medición de parámetros físicos de fragilidad (velocidad de la marcha en 4 mts, fuerza de agarre) en pacientes portadores de ERC estadio 3b y 4, y evaluar su evolución tras una intervención proteica y física, a fin de determinar si pudiesen funcionar como factores independientes de fragilidad en ERC.

REFERENCIAS

1.- Wu PY, Chao CT, Chan DC, Huang JW, Hung KY. Contributors, risk associates, and complications of frailty in patients with chronic kidney disease: a scoping review. Ther Adv Chronic Dis. 2019; 10: 2040622319880382.

2.- Walston J, Buta B, Xue QL. Frailty Screening and Interventions Considerations for Clinical Practice. Clin Geriatr Med 2018;34: 25-38.

3.- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001; 56: M146-M57.

4.- Weiss CO. Frailty and Chronic Diseases in Older Adults. Clin Geriatr Med 27 (2011) 39-52.

5.- Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the Concepts of Disability, Frailty, and Comorbidity: Implications for Improved Targeting and Care. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2004;59(3):255-263.

6.- Bengtson VL, Silverstein M, Putney NM, Gans D. Handbook of Theories of Aging. Chapter 4 Biodemography: Integrating Disciplines to Explain Aging. Second edition, 2009.

7.- Cook WL. The Intersection of Geriatrics and Chronic Kidney Disease: Frailty and Disability Among Older Adults With Kidney Disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2009;16(6):420-429.

8.- Official Journal of the International Society of Nephrology. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2013; 3(1).

CORRESPONDENCIA:
Ángela María Benjumea Salgado, MD.
Especialista en Medicina Interna y Geriatría.
Universidad de Caldas.
Manizales. Colombia
Email: angela.benjumea @ ucaldas.edu.co

Comentario del revisor Carlos G. Musso, PHD Servicio de Nefrología y Medio Interno del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

La nefropatía senescente es un nuevo síndrome renal, producto de la combinación de la enfermedad renal crónica con el síndrome de fragilidad, cuya presencia debe ser

tempranamente detectada y tratada en pos de optimizar su evolución. Dicho tratamiento trasciende la aplicación de las clásicas medidas de nefroprevención, sino que además de deber éstas de ser ajustadas al grado de fragilidad del paciente, deberá también sumar la correspondiente terapia de rehabilitación.

Referencias:

1.- Florencia Aiello, Eliana P. Dueñas, Carlos G. Musso.. Senescent Nephropathy: The New Renal Syndrome. Healthcare (Basel). 2017; 5(4): 81.
2.- Ostuni M, Musso CG. Usefulness of frailty evaluation for handling chronic kidney disease elderly patients: a review and original proposal. Int Urol Nephrol. 2019;51(3):461-465.

Comentario de la revisora Paula A. Enz Dermatóloga y Geriatra. Sub-Jefa del Servicio de Dermatología del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

La senescencia implica la presencia de envejecimiento con fragilidad, y su combinación con alguna enfermedad crónica puede conducir a una variedad senescente de la misma, cuya evolución y pronóstico suele ser peor en comparación a dicha enfermedad crónica pero libre de fragilidad. Por lo tanto, es crucial evaluar el fenotipo de fragilidad en cada paciente que padece una enfermedad crónica sistémica, independientemente de su edad.

Referencia:

1.- Aiello-Battan F, Enz PA, Musso CG. The Different "Ageings" and their Importance to Achieve an Adequate Chronic Disease Assessment and Treatment. Front Med Health Res Vol 2017;1(1): 1-4.

Revista Electrónica de Biomedicina
Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

DISEÑO DE UN MODELO PREDICTIVO DE CÁLCULO DE DOSIS DE MANTENIMIENTO DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL CON ACENOCUMAROL

Cuevas B, Cuevas MV, Martínez-Sancho I[1], Arribas J[2], García-Díaz C.

Servicio de Hematología-Hemoterapia. Hospital Universitario de Burgos.
[1]Centro de Salud Gamonal-Antigua.
[2]Servicio de Gestión. Hospital Universitario de Burgos.
Burgos. España

Email: bcuevas @ hubu.es

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2019;2:23-30.

Comentario del revisor Dr. Carlos G. Musso, PhDUnidad de Biologia del Envejecimiento. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Comentario de la revisora Dra.Sandra Quijano MD. Especialista en Hemoterapia y Clínica Médica. Hospital J.C.Perrando. Resistencia - Chaco. Argentina

---

RESUMEN

El tratamiento anticoagulante oral está indicado en la prevención primaria y secundaria del tromboembolismo arterial y venoso. El número de pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales antivitamina K ha aumentado paulatinamente en los últimos años con el consiguiente incremento de la carga de trabajo médica; esta labor se ha visto facilitada en parte, por la implantación de programas informáticos para el control de este tratamiento.

Los modelos matemáticos desarrollados para calcular la dosis de mantenimiento de acenocumarol basados en el valor del primer INR (Índice Normalizado Internacional) obtenido tras el inicio del tratamiento anticoagulante oral cuando este es administrado a una dosis fija y durante un periodo de días concreto, han permitido encontrar una clara relación entre ambos parámetros.

Se ha diseñado un modelo matemático que permite establecer una predicción orientativa de la dosis de mantenimiento del tratamiento anticoagulante oral con acenocumarol en pacientes con fibrilación auricular, en función del primer INR obtenido tras recibir el paciente una dosis fija de inicio de acenomumarol de 2 mg cada día durante tres días

consecutivos.

PALABRAS CLAVE: Acenocoumarol, Dosis de mantenimiento, Algoritmo

---

ABSTRACT

Oral anticoagulant treatment is indicated for the primary and secondary prevention of arterial and venous thromboembolism. The number of patients being treated with antivitamin K oral anticoagulants has gradually grown in recent years with the consequent increase in medical workload; this task has been facilitated in part by the implementation of computer programs in order to control this treatment.

The mathematical models developed to calculate the maintenance dose of acenocoumarol based on the value of the first INR (International Normalized Index) obtained after the start of oral anticoagulant treatment when this is administered at a fixed dose and during a specific period of days, have made it possible to find a clear relationship between both parameters.

A mathematical model has been designed to establish an indicative prediction of the maintenance dose of oral anticoagulant therapy with acenocoumarol in patients with atrial fibrillation, based on the first INR obtained after receiving a fixed starting dose of acenomumarol of 2 mg taken once a day for three consecutive days.

KEY WORDS: Acenocoumarol, Maintenance Dosage, algorithm

INTRODUCCIÓN

Los anticoagulantes orales del grupo de los cumarínicos (4-hidroxicumarina), también llamados antivitamina K, son fármacos utilizados en la prevención de la trombosis venosa profunda y del tromboembolismo pulmonar y en la prevención del tromboembolismo arterial, estando indicados en pacientes con prótesis valvulares cardíacas, miocardiopatía dilatada, cardiopatía isquémica y fibrilación auricular.

Desde el inicio de su uso en pacientes en la década de los 40 del siglo XX [1] se evidenció que la terapéutica anticoagulante oral precisaba un cuidadoso control analítico, debido a la gran variabilidad individual en la respuesta al fármaco y al estrecho margen entre dosis ineficaces, adecuadas y excesivas. Posteriormente, se demostró que el tiempo de protrombina descrito por Quick[2] en 1935 era la prueba ideal para dicho control.

Sin embargo, la necesidad de un modelo matemático para obtener resultados equivalentes en el tiempo de protrombina, con reactivos de diferente sensibilidad (tromboplastinas), se hizo patente muy pronto. En 1981 el Bureau of Referente de la Comunidad Económica Europea, mediante un trabajo cooperativo, estableció un modelo basado en la regresión lineal de los logaritmos de los tiempos en segundos del tiempo de protrombina. Enfrentando la tromboplastina de referencia (ordenadas) a la preparación problema (abscisas), la sensibilidad de esta venía determinada por la pendiente de la línea de

regresión, que se denominó "Índice de Sensibilidad Internacional (ISI)". Elevando la razón P/C (Plasma/Control) al valor ISI, se hallaría la razón teórica que se hubiera obtenido de realizar la prueba con el primer estándar humano. A este valor se denomina "Razón Normalizada Internacional" (INR) y es la única forma correcta de expresar los resultados del tiempo de protrombina cuando corresponden al control del tratamiento anticoagulante oral[3].

Según el motivo de la anticoagulación se exige un rango terapéutico diferente, es decir el INR debe estar comprendido entre dos valores, en el caso de la fibrilación auricular se considera una correcta anticoagulación cuando el nivel de INR se sitúa entre 2 y 3. Cuando el paciente tiene un INR fuera del rango terapéutico aconsejado, debe realizarse un ajuste de la dosis, incrementando o disminuyendo la misma y acortando el período en que debe realizarse el análisis siguiente.

Desde la introducción de estos fármacos en la práctica clínica se consideró deseable que tuvieran un corto período de inducción de su efecto y también de eliminación tras su supresión, pero a la vez una acción lo suficientemente prolongada para permitir una anticoagulación homogénea, sin oscilaciones, con una sola dosis diaria. Estas condiciones las cumple el acenocumarol que es el anticoagulante oral más usado en nuestro país.

Modelos predictivos de cálculo de dosis

Varios autores han intentado desarrollar un modelo matemático predictivo para averiguar la dosis de mantenimiento de acenocumarol, basado en los datos del primer INR tras el inicio de una dosis fija del fármaco anticoagulante; se encontró una clara relación entre el primer INR y la dosis de mantenimiento: a mayor valor de la cifra de INR el paciente precisa menor dosis de anticoagulante. En este modelo, sin embargo, no se observaron diferencias en cuanto al sexo[4].

En otro estudio se ha visto una variación en la dosis de mantenimiento según la edad del paciente, de tal manera que a mayor edad del paciente, este precisa menor cantidad de fármaco para alcanzar el nivel de anticoagulación deseado[5].

Contar con una herramienta diseñada a tal efecto, permitiría que tras administrar una dosis inicial fija, se obtuviera una herramienta que facilitara alcanzar la dosis de mantenimiento en un período más corto de tiempo.

Nuestro estudio describe el desarrollo de un modelo matemático para obtener la dosis de mantenimiento del tratamiento anticoagulante oral con acenocumarol en pacientes con fibrilación auricular.

PACIENTES Y MÉTODO

Se efectuó un estudio retrospectivo de una población de 113 pacientes con indicación de tratamiento anticoagulante oral por fibrilación auricular que recibieron una dosis fija de acenocuramol (Sintrom®) de 2 mg cada día durante tres días.

El cuarto día se realizó la punción digital para la obtención del resultado de INR. Posteriormente se recogió la dosis final de mantenimiento del paciente a los 3 meses del inicio del tratamiento anticoagulante, expresada en miligramos de acenocumarol

semanales.

Los datos se obtuvieron del programa informático utilizado para el control del tratamiento anticoagulante oral en el Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario de Burgos (TAONET®).

Las variables cuantitativas recogidas en cada paciente fueron el INR: sería el nivel de INR tras la primera dosis de anticoagulante y DM: sería la dosis de mantenimiento con la que se alcanza el nivel de INR en el rango deseado (entre 2-3 en el caso de los pacientes con fibrilación auricular).

El objetivo se alcanzó formulando un modelo de regresión lineal adecuado para las variables estudiadas. Para este análisis se utilizó el programa estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Science), siendo importados los datos a este programa desde una base previa realizada en MS Excel.

El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica con medicamentos (CEIm) del Área de Salud de Burgos y Soria.

RESULTADOS

A continuación se muestra la tabla descriptiva de los valores analizados en los 113 pacientes: primer INR obtenido tras la dosis de 2 mg cada día durante 3 días y la dosis final que precisó el paciente a los 3 meses (tabla 1).

Nº	1er INR	DOSIS FINAL	Nº	1er INR	DOSIS FINAL	Nº	1er INR	DOSIS FINAL	Nº	1er INR	DOSIS FINAL
1	1,3	17	29	1,5	18	57	2,4	11	85	1,1	19
2	1	14	30	1,3	17	58	1,8	14	86	1,1	19
3	3,3	9	31	1,1	16	59	1,2	16	87	2,3	13
4	1,6	14	32	1,7	12	60	2,6	8	88	1,6	9
5	1	34	33	1,8	17	61	1,3	19	89	1,4	19
6	2,2	10	34	1,6	24	62	1,5	12	90	1,3	33
7	3,9	10	35	1,8	10	63	1,5	20	91	4,3	9
8	1,8	7	36	1,6	16	64	1,1	20	92	3,3	7
9	1,6	17	37	3,5	11	65	2,17	10	93	1	7
10	2	14	38	1,1	17	66	1,9	12	94	1,7	12
11	1,7	10	39	2	9	67	1,3	26	95	3,9	6
12	1	24	40	3,3	10	68	2,38	8	96	1,6	16
13	1,2	20	41	1,1	17	69	1	25	97	1,6	12
14	2	10	42	1,8	11	70	1,8	25	98	2	10
15	2,7	10	43	3,9	9	71	2,8	14	99	1	21
16	2,4	10	44	3,3	10	72	1,77	12	100	2,6	11
17	1,3	13	45	3,8	11	73	1,54	10	101	2,3	9
18	1,8	18	46	1,4	23	74	1	23	102	1,1	18
19	2	12	47	3,7	13	75	1,9	9	103	1,53	12
20	2	10	48	1,6	16	76	1,3	15	104	1,36	21
21	1,6	17	49	1,2	15	77	2,49	13	105	1,2	16
22	2,6	14	50	1,2	28	78	2,9	9	106	3,3	17
23	2,3	11	51	1,2	17	79	1,3	17	107	4,9	4,5
24	1,6	7	52	1,2	18	80	2,5	15	108	1,7	12
25	1,9	13	53	1,2	15	81	1,3	18	109	1,4	18
26	1,4	15	54	3,18	3,5	82	1,6	11	110	2	14
27	1,3	14	55	1,2	16	83	2,6	7	111	1,4	14
28	5,5	7	56	1,3	14	84	1	21	112	1,3	16
									113	2,3	7

Tabla 1: Estudio descriptivo de los valores de los 113 pacientes

Se ha formulado, evaluado y validado un modelo de ajuste de los datos a una curva potencial dando como resultado (tablas 2 y 3):

Tabla 2: ANOVA

	Suma de cuadros	df	Media cuadro	F	Sig.
Regresion	8,480	1	8,480	98,257	,000
Residual	9,493	110	,086		
Total	17,973	111			

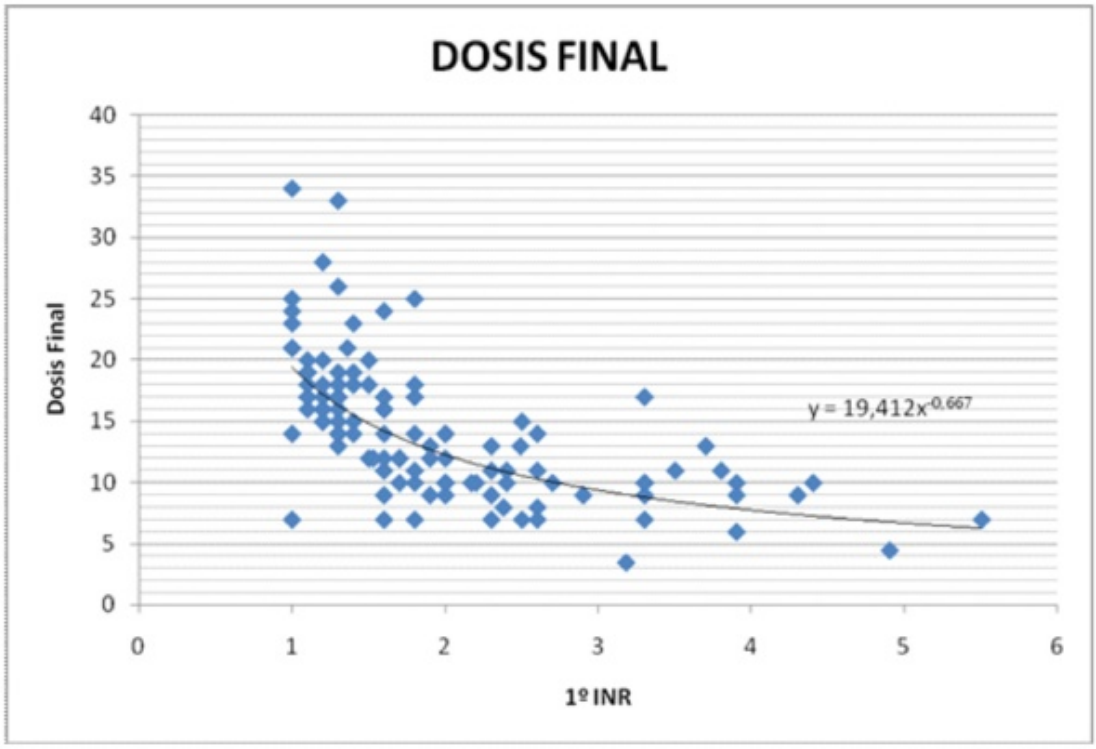
La variable independiente es el 1er INR.

Tabla 3: Coeficientes

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
ln(1er INR)	-,667	,067	-,687	-9,912	,000
(Constant)	19,412	,928		20,928	,000

La variable dependiente es ln(DOSIS FINAL).

El resultado se puede representar con el siguiente gráfico:



Pudiendo resumirse este modelo en la siguiente expresión:

$$\textbf{Dosis final} = 19.412\ INR^{-0.667}$$

Siendo el $R^2 = 0.472$ (explica un 47% de la variabilidad del modelo).

DISCUSIÓN

El tratamiento anticoagulante oral es muy eficaz para la prevención primaria y secundaria del tromboembolismo arterial y venoso. En los últimos años el número de pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales antivitamina K ha aumentado y esto supone una mayor carga de trabajo para los médicos de familia y los especialistas en hematología responsables del control del tratamiento anticoagulante. Este hecho ha generado gran inquietud y ha llevado al desarrollo de programas informáticos que facilitan el trabajo y la interacción entre la Atención Primaria y la especializada permitiendo un trabajo más eficiente.

Algunos de estos programas incluyen algoritmos que proponen una dosis semanal y un día para la siguiente visita como ayuda para la dosificación de estos fármacos[6].

En relación a la dosis de inicio de los cumarínicos existe una recomendación internacional de no utilizar una dosis de carga o dosis altas, ya que se ha demostrado que esta práctica no acorta de modo sustancial el tiempo necesario para alcanzar el nivel terapéutico deseado y aumenta el riesgo de aparición de necrosis cutánea trombótica en pacientes con déficit de proteína C y también la posibilidad de complicaciones hemorrágicas en los pacientes más sensibles.

Por ello los pacientes del estudio recibieron una dosis fija de acenocuramol de 2 mg cada día durante tres días.

Son fármacos con un estrecho margen terapéutico, es decir como consecuencia de un estado de hipocoagulabilidad, el paciente puede sufrir un incremento de la tendencia hemorrágica y en el caso de hipercoagulabilidad, una complicación trombótica. Por tanto, es necesario un ajuste de la dosificación del anticoagulante a un nivel en el que la eficacia sea máxima y las complicaciones hemorrágicas sean mínimas.

Cuando el paciente tiene un INR fuera del rango terapéutico aconsejado, debe realizarse un ajuste de la dosis, incrementando o disminuyendo la misma y acortando el período en que debe realizarse el análisis siguiente.

En la línea de simplificar este tratamiento, la posibilidad de contar con un modelo predictivo permitiría que tras una dosis inicial fija, se obtuviera una herramienta que facilitara alcanzar la dosis de mantenimiento en un período de tiempo más corto.

Van Geest-Daalderop et al. en un estudio retrospectivo, desarrollaron un modelo matemático predictivo para calcular la dosis de mantenimiento de acenocumarol basados en el primer INR tras el inicio de una dosis estándar del fármaco anticoagulante y en la edad del paciente[4].

En la misma línea, Gurwitz JH et al. observaron una clara relación entre la dosis de mantenimiento de warfarina que precisa un paciente y la edad del mismo: a mayor edad se precisa menor cantidad de anticoagulante[5].

En nuestro modelo predictivo la edad no influyó en los valores finales por lo que esta variable fue desestimada para la elaboración de la expresión final.

Consideramos que la dosis de mantenimiento del paciente era la pautada a los 3 meses del inicio del tratamiento anticoagulante, expresada en miligramos de acenocumarol semanales pues en esa fecha un paciente ya ha alcanzado su dosis de mantenimiento tras los ajustes oportunos.

Nuestro estudio ha permitido desarrollar un modelo matemático que facilita la consecución de la dosis de mantenimiento y acorta el período necesario para alcanzarla al disminuir los controles de INR.

La ventaja de esta herramienta es que supondría una reducción del coste al disminuir el número de controles necesarios para alcanzar la dosis de mantenimiento junto con una disminución del riesgo de complicaciones trombóticas o hemorrágicas que podrían presentarse hipotéticamente durante el período de ajuste de la anticoagulación oral hasta alcanzar la dosis de mantenimiento adecuada.

Así mismo, la confortabilidad del paciente se vería incrementada al disminuir el número de visitas y de punciones digitales que se requieren hasta alcanzar la dosis de mantenimiento.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio obtuvo financiación para su desarrollo del Fondo Caja Burgos de Apoyo a la Investigación Clínica, del Fondo de Investigación Sanitaria (PI08/90553) y de la Fundación Burgos por la Investigación de la Salud.

REFERENCIAS

1.- Butt HR, Allen EV, Billman JL. A preparation of spoiled sweet clover, 3,3´methylene-bis (4 OH coumarin) which prolongs coagulation and prothrombin time of the blood: preliminary report of experimental and clinical studies. Proceedings of the staff meetings of the Mayo Clinic 1941; 16: 388.

2.- Quick AJ, Stanley-Brown M, Bancroft FW. A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice. Am J Med Sci 1935; 190: 501-511.

3.- Kirwood TB. Calibration of referente thromboplastins and standardization of the prothrombin time ratio. Thromb Haemostas 1983; 49: 238.

4.- Van Geest-Daalderop JHH, Hutten BA, Sturk A, Levi MM. Age and First INR After Initiation of Oral Anticoagulant Therapy with Acenocoumarol Predict the Maintenance Dosage. Journal of Thrombosis and Thrombolysis 2003; 15(3): 197-203.

5.- Gurwitz JH, Avorn J, Ross-Degnan D, Choodnovsky I, Ansell J. Aging and the anticoagulant response to warfarin therapy. Ann Intern Med 1992; 116: 9011-904.

6.- Basileo M, Micheluzzi C, Minozzi M, Lazzaroni L, Iorio A.Basileo M, et al. Clinical validation of a new algorithm for computerized dosing of vitamin K antagonist therapy: a retrospective simulation study. Intern Emerg Med. 2013; 8(1): 55-63.

CORRESPONDENCIA:
Dra. Beatriz Cuevas Ruiz
Servicio de Hematología-Hemoterapia.
Hospital Universitario de Burgos.
09006 Burgos. España
Email: bcuevas @ hubu.es

Comentario del revisor Dr. Carlos G. Musso, PhD. Unidad de Biologia del Envejecimiento. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

El desarrollo de un modelo matemático capaz de obtener una predicción orientativa de la dosis de mantenimiento con acenocumarol en pacientes portadores de fibrilación auricular, implica un destacado logro en pos de lograr la reducción del coste, debido el número de controles necesarios para alcanzar la dosis de mantenimiento junto con una disminución del riesgo de complicaciones trombóticas o hemorrágicas que podrían presentarse.

Comentario de la revisora Dra. Sandra Quijano MD. Especialista en Hemoterapia y Clínica Médica. Hospital J.C.Perrando. Resistencia - Chaco. Argentina

Es un trabajo muy interesante, aplicable a la práctica clínica y cuya implementación podría suponer una importante ventaja para los pacientes, puesto que llevaría a una reducción de los controles del tratamiento de anticoagulación oral, necesarios para alcanzar la dosis de mantenimiento.

Debería tenerse en cuenta el hecho de que condicionaría un menor costo por paciente y aunque este aspecto no se ha cuantificado en el estudio, sería interesante ampliar este trabajo con un análisis de costo-efectividad. Un cordial saludo.

Revista Electrónica de Biomedicina
Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

ENFERMEDAD DE BEHÇET CON COMPROMISO NEUROLOGICO: PRESENTACIÓN DE UN CASO

Pedroza Pallares A[1], Bouza G.[2]

[1]Médico Internista, [2] Jefe Servicio
Servicio Medicina Interna. Sanatorio de los Arcos. Swiss Medical Group.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Email: dr.alvaro.pedrozapallares @ gmail.com

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2019;2:31-36.

RESUMEN

En 1924, el dermatólogo turco Hulusi Behçet evaluó los primeros casos, y fueron publicados en 1937, posteriormente este síndrome fue reconocido con el nombre de enfermedad de Behcet. La enfermedad de Behcet se caracteriza por vasculitis sistémica crónica con afectación inflamatoria y patrón recurrente. La afectación del sistema nervioso central se observa en aproximadamente el 10% de los casos.
Objetivo: El objetivo de este informe es presentar un caso clínico de un paciente que padeció enfermedad de Behcet con compromiso neurológico, su diagnóstico oportuno, manejo y resultados postratamiento inmunosupresores.
Materiales y métodos: Se presenta el caso clínico de un paciente de 41 años que presenta disartria súbita, trastornos en la deglución de líquidos y debilidad de la mitad izquierda del cuerpo. Se realiza una revisión actualizada del tema y las diferentes opciones de tratamiento. Este caso se manejó rápidamente con corticoides, inmunosupresores y rehabilitación motora.
Resultados: La paciente recuperó completamente su función motora a los 30 días, respondiendo satisfactoriamente al manejo farmacológico establecido

PALABRAS CLAVE: Behçet, vasculitis, autoinmune, bulboprotuberancial, ciclofosfamida ulceras.

ABSTRACT

In 1924, the Turkish dermatologist Hulusi Behçet evaluated the first cases, and they were published in 1937, later this syndrome was recognized with the name of Behcet's disease. Behcet's disease is characterized by chronic systemic vasculitis with inflammatory involvement and a recurrent pattern. The involvement of the central nervous system is observed in approximately 10% of cases.
Objective: The objective of this report is to present a clinical case of a patient who suffered Behcet 's disease with neurological compromise, its timely diagnosis, management and immunosuppressive post-treatment results.
Materials and methods: A clinical case is presented of a 41-year-old patient who presented with sudden dysarthria, fluid swallowing disorders and weakness of the left half body. An updated review of the subject and the different treatment options is carried out. This case was rapidly managed with corticosteroids, immunosuppressants and motor rehabilitation.
Results: The patient recovered her motor function completely after 30 days, responding satisfactorily to the pharmacological management established.

KEY WORDS: Behçet, vasculitis, autoimmune, bulboprotuberancial, cyclophosphamide, ulcers.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Behcet, fue descrita por primera vez en 1924. Se caracteriza por una vasculitis sistémica, crónica, con compromiso inflamatorio y patrón recidivante. El compromiso del sistema nervioso central (SNC) se observa en aproximadamente el 10% de los casos. Están descritas 2 formas de presentación: una parenquimatosa, que afecta fundamentalmente a pequeños vasos del rombencéfalo, vías piramidales y, a veces, se presenta como una mielitis longitudinalmente extensa; y otra no parenquimatosa, que afecta a grandes vasos con oclusión de senos durales o de grandes venas corticales.

Se ha encontrado que la prevalencia de HLA-B51 es mucho más alta que en los casos esporádicos[1-2]. Es más común en Turquía 80 a 370 casos/100.000 habitantes, en Estados Unidos la prevalencia oscila entre 1/15.000 a 1/500.000 en el Condado de Olmsted - Minnesota y países del norte de Europa. La prevalencia es similar en hombres y mujeres en las áreas de mayor prevalencia, siendo las mujeres más afectadas. Por lo general, afecta a adultos jóvenes de 20 a 40 años. No tiene una prueba diagnóstica específica, su diagnóstico es clínico.

La patogénesis es desconocida. Se ha relacionado con la presencia de anormalidades inmunológicas, posiblemente inducidas por agentes infecciosos o ambientales en individuos genéticamente susceptibles[1, 3-4]

CASO CLINICO

Paciente femenina de 41 años, con antecedentes de lesión ocular derecha durante el parto (amaurosis secuelar), G3 P3 A0, caída de 3 metros de altura con fractura de T12 en septiembre de 2016 (no requirió intervención quirúrgica), faringitis a repetición a los 30 años (cultivo para Streptococcus Pyogenes negativo), ulceras labiales a repetición que curan en menos de 15 días y lesiones herpetiformes a repetición, ulceras vulvares el último mes (dolorosas, primer episodio, aun sin resolución). Es valorada por su médico de cabecera quien solicita laboratorio con dosaje de FAN, Anti CCP, anti-cardiolipinas, inhibidor lúpico, proteína C y S, los cuales fueron negativos.

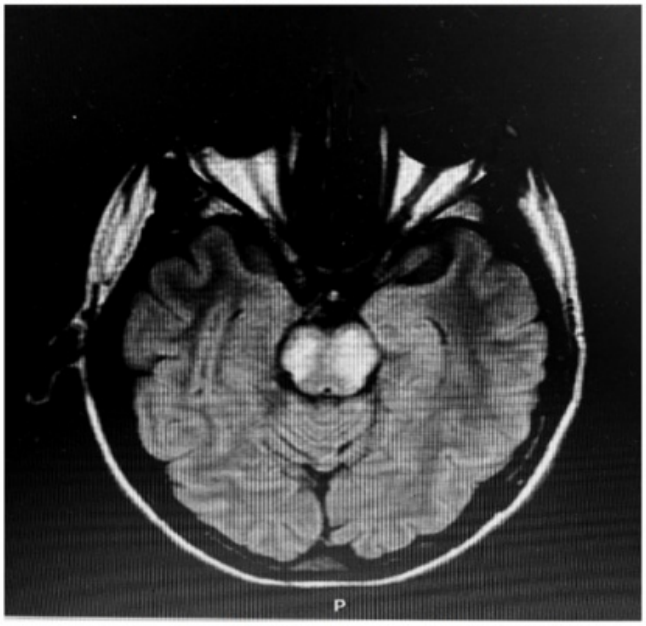
Se le indica tratamiento con amitriptilina y aspirina 100 mg (AAS). Progresa con disartria, trastornos en la deglución de líquidos y debilidad de hemicuerpo izquierdo. Se ordena realizarle una resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro, en la cual se informa: lesión bulboprotuberancial hiperintensa en T2 y FLAIR que realza con el contraste.

Asocia debilidad de hemicuerpo derecho, incontinencia urinaria, constipación y labilidad emocional asociada a crisis de llanto fácil inmotivada, interpretándose su cuadro como síndrome pseudobulbar. Su médico solicita nueva RMN de cerebro que muestra progresión de lesión a región bulboprotuberancial izquierda, e indica tratamiento con meprednisona 40mg/día durante 3 días y es derivado a nuestra institución para su diagnóstico y tratamiento.

En este contexto, ingresa estando bien hidratada, normotensa, con buena mecánica ventiatoria, ni signos de fallo de bomba, con evidencia de ulceras en mucosa yugal derecha y adyacentes a ambos terceros molares superiores, además de ulcera en introito vaginal.

Tras ser valorada por servicio de neurología, se le realiza RNM de cerebro y columna cervical, dorsal y lumbar con y sin gadolinio, la cual informa como hallazgo patológico la presencia de alteración de señal de probable naturaleza inflamatoria a nivel de ambos pedúnculos cerebrales, protuberancia, pedúnculo cerebeloso medio izquierdo y la porción anterior del bulbo raquídeo (Figura 1); impresionando aumento de volumen de lesiones descritas en RMN previas.

Figura 1: Secuencia FLAIR de RMN de cerebro



Servicio de Diagnóstico por Imágenes,
Sanatorio de Los Arcos - Swiss Medical Group

Se interpreta dicha imagen como secundaria a una rombo-encefalitis de probable etiología autoinmune, posible Enfermedad de Behcet con compromiso neurológico vs encefalitis infecciosa vs neoplásica. Se realiza laboratorio con hemograma, bioquímica, proteína C reactiva (PCR), velocidad de eritrosedimentación (VSG), proteinograma electroforético, colagenograma, siendo todos los estudios normales (ver anexos). Se sugiere entonces la realización de test de patergia.

Se realiza punción lumbar, obteniendo LCR con fisicoquímico dentro de valores normales, se toman muestras para citometria de flujo, VDRL, cultivos y bandas oligoclonales. Es valorada por el servicio de Reumatología, solicita crioglobulinas, HLA-B51, perfil reumatológico (Tablas 1 y 2); con sospecha diagnostica de posible Enfermedad de Behcet.

Tabla 1: Marcadores evaluados

Parámetro	C4 / C3	CH 50	TSH total	T3 L / T4 L	ATPO	Ac-Tiroglobulina.	VDRL	VIH - PCR	Ac P24 VIH 1-2
valor	32.5 / 137 mg/dl	40 %	0.41 uUI/ml	64.2 / 0.85 ng/dl	163.5 UI/ml	729.2 UI/ml	Negativa	Negativo	Negativo

Tabla 2: Marcadores evaluados y HLA

Parámetro	ANTI-YO	Anti-HU IgG	Anti-RI	Ac-Anti LA	Ac-AntiRO	HLA B* 51:
valor	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	ANBPD / B 51*

Se indica en consenso con el Servicio de neurología pulsos de metilprednisolona de 1000 mg endovenoso (EV) durante 3 días, disminuyendose la dosis a 500mg/ día a partir de la segunda dosis. Se evidencia aumento de anticuerpos antitiroideos con valores de hormonas tiroideas y FAN normales, además de anticuerpos anti-DNA y HIV negativos.

Se realizó estudio de videodeglución que evidenció broncoaspiración con contenidos líquidos, además de angio-resonansia (AngioRMN) de vasos intra y extra craneanos que resultó normal. Luego de la tercera aplicación de metilprednisolona evoluciona sin cefalea, sin alteración del VI par izquierdo y mejoría de la disartria, sin paresia facial, mínima paresia braquial derecha, y fuerza conservada en miembros inferiores, ataxia de la marcha en mejoría.

Se evalúa en conjunto con el Servicio de reumatología que indica inicio de ciclofosfamida 750 mg EV mensual por 6 ciclos. Continúa meprednisona 40 mg/día durante 15 días con descenso gradual hasta segundo pulso, y sin

complicaciones. La paciente evoluciona sin cefalea, mejoría de la disartria, con disminución del compromiso motor braquial derecho, mejoría de la ataxia y con su fuerza muscular conservada, resolución de las ulceras orales y vulvares.

Al totalizar 7 días de internación, se decide alta sanatorial con orden de internación en 30 días para aplicación de 2do ciclo de inmunosupresor EV. A su reingreso se constata mejoría de fuerza segmentaria, sin evidencia de trastorno deglutorio. Se recibe informe de HLA-B51 el cual es positivo, confirmando diagnóstico de Enfermedad de Behcet con compromiso neurológico. Evoluciona satisfactoriamente, continuando aplicación de ciclofosfamida por 5 ciclos, tolerada sin complicaciones, ni efectos adversos asociados al fármaco.

Se realiza RNM de encéfalo y columna cervical de control, en la cual se constata presencia de hiperintensidades en pulsos T2 y Flair a nivel mesencéfalo protuberancia, que al correlacionarlo con imagen previa muestra disminución del compromiso inicial (Figura 2).

Figura 2: Disminución hiperintensidad mesencefalo protuberancial

Servicio de Diagnóstico por Imágenes,
Sanatorio de Los Arcos - Swiss Medical Group

DISCUSIÓN:

En 2006 se desarrollan los criterios internacionales para la enfermedad de Behcet (ICBD). A cada uno de varios hallazgos se le asigna un valor de 1 punto; los criterios requieren un total de al menos tres puntos para el diagnóstico[5].

Los estudios de validación han estimado una sensibilidad de 87 a 96.5 por ciento, una especificidad de 88.9% a 97.3%, y una precisión de 74.2% a 85.5% para estos criterios[6].
El tratamiento con una enfermedad parenquimatosa depende de la gravedad, la capacidad de respuesta a los glucocorticoides, el curso de la enfermedad. La azatioprina se usa como el agente de primera línea, con alternativas que incluyen micofenolato, metotrexato y ciclofosfamida. Las lesiones del parénquima focal, encefalitis y vasculitis de vasos medianos son todas manifestaciones de la enfermedad potencialmente mortales que deben tratarse con altas dosis de glucocorticoides en combinación con un agente inmunosupresor. Se puede usar un

inhibidor monoclonal de TNF-alfa si los agentes de primera línea son insuficientes o para cuadros de características clínicas agresivas. Se debe evitar la ciclosporina ya que se ha asociado con más episodios de afectación neurológica.

El manejo de las manifestaciones neurológicas se basa en datos limitados de ensayos no controlados y la opinión de expertos. Tomando de base, los hallazgos reportados en el metaanálisis de Ishido y col[3].

Podemos observar que el curso de esta patología es fluctuante. Desde un debut agudo, con compromiso multisistémico fatal hasta manifestaciones de cronicidad con largos periodos de remisión. Fue un reto hacer un diagnostico excluyente, más si se tiene en cuenta la presentación florida y al mismo tiempo diversa, de esta patología.

Realizar las distinciones en los síntomas clínicos, hallazgos de RMN y el papel fundamental de los hallazgos inmunológicos a través de las pruebas de biología molecular, permitieron realizar un enfoque adecuado, oportuno y eficaz, que logró reducir al mínimo las secuelas neurológicas. Dentro de los inmunosupresores más utilizados y mencionados en varias guías internacionales esta la ciclosporina, cuya neurotoxicidad está bien reconocida, como se menciona en las recomendaciones EULAR (Liga Europea contra el Reumatismo)[7].

CONCLUSIÓN:

Podemos concluir con la realización de este trabajo, qué las patologías de etiología inmunológica, y en este caso la Enfermedad de Behcet, forman parte de un sinnúmero de patologías, que a pesar de los avances de la ciencia, aun nos falta mucho por investigar sobre su etiología, fisiopatología y poder desarrollar nuevas terapéuticas enfocadas a minimizar el impacto socio-económico que embarga las secuelas neurológicas y la prolongada rehabilitación en los casos de comportamiento crónico.

AGRADECIMIENTOS

Se expresa el reconocimiento y agradecimiento de los autores, a los Servicios de Medicina Interna, Neurología y Diagnóstico por Imágenes del Sanatorio De los Arcos, Buenos Aires, Argentina.

REFERENCIAS

1. Ana Milena Toro Giraldo, Luis Fernando Pinto Peñaranda, Carlos Jaime Velásquez Franco, Javier Darío Márquez Hernández. Behcet´s disease. Revista Colombiana de Reumatología 2009; 16(1):97-111.

2.- Smith EL, Yazici Y. Clinical manifestations and diagnosis of Behçet syndrome. En: Merkel PA, Ramirez Curtis M. Ed. UpToDate Inc. http://www.uptodate.com (Accessed on July 02, 2017.)

3.- Ishido M, Horita N, Takeuchi M, Shibuya E, Yamane T, Kawagoe T, Ishido T, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Hirohata S, Ishigatsubo Y, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N. Distinct clinical features between acute and chronic progressive parenchymal neuro-Behçet disease: meta-analysis. Sci Rep 2017; 7:10196.

4.- Uluduz D, Kürtüncü M, Yapici Z, Seyahi E, Kasapçopur Ö, Özdogan H, Saip S, Akman-Demir G, Siva A. Clinical characteristics of pediatric-onset neuro-Behçet disease. Neurology 2011; 77:1900.

5.- Al-Araji A, Kidd DP, Neuro-Behçet´s disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. Lancet Neurol.2009; 8(2):192

6.- Davatchi F, Schirmer M, Zouboulis C, et al. on behalf of the International Team for the Revision of the International Study Group Criteria for Bechet's disease. Evaluation and Revision of the International Study Group Criteria for Behcet's disease. Proceedings of the American College of Rheumatology Meeting; November 2007; Boston, MA. Abstract 1233

7.- Gulen H, Robin C, Dongsik B, Bahram B, Aykut F.C, Farida F, Julien G, Ahmet G, Ina K, Pietro L, Alfred M, Robert M, Yesim O, Jutta R, David S, Carlo S, Francesco S, Petros P. S, Aksel S, Miles S, Ilknur T, Richard W, Sebahattin Y, Ignazio O,Hasan Y. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's síndrome. l. Ann Rheum Dis 2018;77:808-818.

CORRESPONDENCIA:
Dr. Alvaro Pedroza Pallares
Servicio Medicina Interna.
Sanatorio de los Arcos. Swiss Medical Group
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Argentina
Email: dr.alvaro.pedrozapallares @ gmail.com

Revista Electrónica de Biomedicina
Electronic Journal of Biomedicine

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:

LA ÉTICA CLÍNICA: BASE DE LA EFICAZ ACTUACIÓN MÉDICA

Juan Llor Baños, MD.
Medicina Interna. Valladolid. España

Email: juan.llor.b@gmail.com

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2019;2:37-52.

Comentario de la revisora Prof. Socorro Fernández García PhD. Directora del Área de Filosofía del Departamento de Derecho Público de la Universidad de Burgos. España

Comentario de la revisora Dra. María Jesús Coma MD, PhD Facultativa emérita en la Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Burgos. Burgos, España.

RESUMEN

La relación del médico con el enfermo está cargada de unas características especiales que revisten gran riqueza de contenido y que se interrelacionan por ambas partes. Así, es imprescindible que el médico al que el paciente, afectado por un estado de vulnerabilidad, deposita su confianza, sea acreedor de un nivel profesional fuera de toda duda. De ahí la importancia de la formación continuada en el facultativo.

Desde los primeros pasos de la relación medico-paciente se debe poner de manifiesto la calidad de dicha relación, en donde el enfermo es coprotagonista una vez que es estudiado adecuadamente. La actitud del facultativo frente al paciente debe estar exenta de connotaciones que a priori, puedan distorsionar o afectar su grado de dedicación. Una vez establecida esa relación el médico debe involucrarse en la atención que demanda el estado de carencia del paciente, tanto desde el punto de vista biológico como personal, prestando un servicio de calidad a toda la persona del enfermo.

La actuación médica no puede debe ser a demanda de situaciones que son presentadas al margen de un estado de enfermedad, como podría ser la prescripción de contraceptivos que, además, suponen un riesgo añadido por sus efectos secundarios relevantes para la integridad terceros, como es el caso de provocación de abortos. Evidentemente la relación médico-paciente no está fuera de la posibilidad de que se cometan errores, que conocidos y asumidos, son fuente de riqueza tanto en la calidad de relación entre el

médico y el enfermo, como en la formación propia de los facultativos. A todo ello siempre se debe cuidar, en beneficio del paciente, la correcta relación entre los colegas y con el equipo de enfermería.

PALABRAS CLAVE: ética clínica, relación médico paciente, formación continuada, calidad de vida, prescripción contraceptivos, error médico, relación entre facultativos, relación médico-enfermera.

ABSTRACT:

The doctor's relationship with the sick person is fraught with special characteristics that are rich in content and interrelated on both sides. Thus, it is essential that the doctor to whom the patient, affected by a state of vulnerability, deposits his trust, is a creditor of a professional level beyond doubt. Hence the importance of continuing training in the faculty.

From the first steps of the medical-patient relationship it should be highlighted the quality of this relationship, where the patient is a co-star once it is properly studied. The attitude of the practitioner to the patient should be free of connotations that a priori, may distort or affect their degree of dedication. Once this relationship is established, the doctor must be involved in the care that demands the patient's state of absence, both biologically and personally, providing a quality service to the whole person of the patient.

Medical action cannot be demanded for situations that are presented outside of a state of illness, such as the prescription of contraceptives that, in addition, pose an added risk due to their side effects relevant to third-party integrity, such as the case of causing abortions. Obviously the doctor-patient relationship is not beyond the possibility of errors, which are known and assumed, are a source of wealth both in the quality of the relationship between the doctor and the sick, and in the proper training of the doctors. All of this should always be taken care of, for the benefit of the patient, the correct relationship between colleagues and with the nursing team.

KEY WORDS: clinical ethics, patient medical relationship, continuing training, quality of life, prescription contraceptives, medical error, relationship between doctors, medical-nurse relationship.

INTRODUCCIÓN

La ética clínica es connatural al ejercicio de la medicina en cualquiera de los actos que ésta realice. El médico no puede dejar de reflejar en su comportamiento profesional unas acciones que inevitablemente se ajustarán siempre, en mayor o menor medida, a una valoración ética.

Por lo tanto, el médico tiene que cobrar conciencia de que cada paso de su actuación

profesional está irremisiblemente ligado a un valor ético, tanto frente al paciente, al resto del equipo sanitario, como a su ineludible responsabilidad social. No puede haber actuación médica sin una correlación de valor ético.

El lugar privilegiado para reflejar la genuina ética clínica es la que se da en una consulta o en la planta de hospital, a pie de enfermo, por quien hace del ejercicio de la medicina una actividad responsable[1].

A su vez, para que el ejercicio de la medicina sea verdaderamente responsable tiene que estar cimentado en el estudio con una puesta al día a través de un programa de formación continuada. Sin esa base se hace imposible ejercer la medicina con corrección ética[2]. Además, esa formación se nutre también de la experiencia, y se enriquece con una constante autocrítica de su actividad diaria. El médico tiene la obligación de aprender de los inevitables errores que comete y de los que es responsable. Ciertamente, los errores, de naturaleza muy distinta a la imprudencia, en contra de lo inconvenientes que a primera vista pueden parecer, son una fuente imprescindible para aprender y progresar en la praxis médica. El error reconocido y rectificado es garantía de calidad médica[3].

Esencialmente la actuación médica debe acudir y atender el estado de vulnerabilidad que le presenta el enfermo, proporcionando al paciente la opción más eficaz después de un estudio serio de su caso clínico. En esa actuación se generan los elementos que configuran el proceder de valor ético en la clínica.

Vamos a intentar exponer de forma esquemática los distintos campos de la actuación médica, en donde la ética clínica debe iluminar con intensidad su quehacer. Sin esa luz que proporciona la ética, el trabajo clínico carecerá de la visión apropiada que se precisa para que el quehacer profesional del facultativo sea correcto.

La obligación de la formación médica actualizada.

No es casualidad que se haya elegido este primer apartado para este trabajo. Puede venir bien aquí la referencia a un antiguo anuncio de la compañía de aviación Iberia, que decía de sí misma: "Donde sólo el avión recibe más atenciones que usted", y ciertamente, salvando todas las diferencias, si un médico tiene que estar poseído de un especial interés, se podría decir que ese es el de no cejar por estar lo suficientemente formado y actualizado, sin darse nunca por satisfecho, para garantizar un servicio de calidad al enfermo.

Esa formación abarca esencialmente dos vertientes, la formación científica y el complemento imprescindible de la formación humanitaria, ya que la asistencia médica está esencialmente orientada a servir a personas en su constitución completa, no solo física, con su distinta y enorme variedad de caracteres.

En ese sentido, no es aceptable caer en los extremos. Un extremo, sería mantener que la medicina debe saber utilizar más la palabra que los fármacos, según expresión de la Organización Mundial de la Salud[4], ya que ello arrastraría insensiblemente al médico a una labor más de compañerismo con el enfermo que puede degenerar en un cierto trato campechano. El otro extremo, sería el cientificismo, que se centra casi exclusivamente en las alteraciones biológicas que aporta el paciente. El trabajo del médico si quiere ser realista debe incluir necesariamente la ciencia y la conciencia: su ejercicio se mueve en

esa ambivalencia de vocación humanitaria y competencia científica. Ambas facetas de formación, la científica y la humanitaria, tienen que hacerse presente en su trabajo cotidiano[5].

El médico precisa fomentar una constante curiosidad que le lleva a estar al día en el área que normalmente se mueve dentro de la medicina. No por un afán de novedad, sino por mantener el interés de prestar el mejor beneficio al enfermo. Si faltase ese interés, sería razonable sospechar que no es la medicina el oficio que realmente debe seguir ejerciendo. Pues, no es otro el interés principal que busca el enfermo cuando deposita su confianza en el médico, es una esperanza esencialmente basada en que el médico le aportará sus conocimientos para procurarle la mejor solución a su estado de debilidad.

Otro de los frutos eficaces que produce el interés por la formación continuada, es que viene a suponer un importante y efectivo ahorro de energías. En primer lugar, en beneficio del enfermo, y también en beneficio del hospital o institución sanitaria para la que se trabaja. Un médico bien formado es una garantía de acierto, y es sinónimo de especial eficacia, que viene reflejado de forma práctica por la optimización de las pruebas diagnósticas que se solicitan, y por el tratamiento actualizado más adecuado.

La mejor medicina, la de mayor nivel de formación entre los facultativos, es la medicina a la vez más eficaz y también la más económica. Es otro dato más para subrayar la importancia que merece la calidad de la formación médica, e invertir en esa formación, sabiendo que redundará con creces en ganancia a todos los niveles. La Medicina, basada y entendida desde el mejor conocimiento que se pueda llegar a adquirir es un servicio costoso, pero es formidablemente eficaz.

Por otra parte, esa conciencia de la importancia de la formación continuada siempre ha estado presente en la historia de la medicina. Ya aparece en el Juramento de Hipócrates, que lo expresaba con estas palabras: "Haré cuanto sepa y pueda en beneficio de mis pacientes". En la actualidad, el Código Internacional de Ética médica, establece que "El médico debe a su paciente... todos los recursos de su ciencia".

El médico tiene el deber de mantener una sana inconformidad por ganar en su específica formación, rechazando un tono de aburguesamiento que sería letal en su ejercicio profesional. Por eso, no es sólo muy razonable, sino que constituye un deber el interés por acudir, con participación activa, regularmente a las sesiones clínicas que a tal efecto se programen, contribuyendo así de forma práctica a mantener un nivel de exigente calidad profesional y ética en relación con los demás colegas y con los enfermos.

En resumen, el ejercicio de la formación continuada consigue algo fundamental, y es que los conocimientos adquiridos deben mantener un nivel aceptable y eficaz, incentivados por una saludable actitud crítica.

El enfoque personal del enfermo en la clínica

Cuando el médico, establece una relación con el paciente es consciente que desde el primer momento está siendo protagonista de una relación de naturaleza especial. Ahí la iniciativa siempre es del enfermo, que la inicia con su acto de confianza, al mostrar junto a su estado de debilidad, la esperanza de encontrar una solución, al menos, parcial. Desde el instante en que el enfermo deposita su confianza en el médico, es el médico

quien se debe sentir interpelado y obligado a prestar su disposición activa para afrontar la resolución de la deficiencia orgánica y/o mental que le presenta el paciente. Desde esos momentos iniciales está en juego la calidad de dicha relación médico-paciente, su nivel de responsabilidad y, por tanto, su valoración ética[6].

El médico y el enfermo establecen un pacto tácito de respeto mutuo que debe ser cuidado y protegido con la mayor delicadeza por ambas partes. El médico no es el protagonista de dicha relación. Es una relación entre dos personas, donde la dignidad de una y otra tiene que ser respetada. Así, el enfermo, excepto en situaciones de urgencia vital, tiene derecho a conocer todos los pormenores y características de su estado de debilidad, y decidir, tras ser aconsejado oportunamente, si acepta los pasos que se vayan a dar de cara a la resolución.

El respeto por el paciente, no le impide al médico una necesaria actitud de distanciamiento y frialdad, en beneficio del propio paciente, con el fin de obtener todos los datos objetivos posibles que puedan haber influido en su enfermedad, bien sea en el curso del interrogatorio de la anamnesis, en la exploración, en la petición de pruebas analíticas y de imagen, o bien sea en la prescripción del tratamiento. En ese plano de la relación médico-paciente, es muy recomendable que en beneficio del propio paciente, éste se sienta un mero elemento de estudio[7].

Si bien es cierto que en el trabajo clínico el enfermo tiene que pasar por la etapa de ser considerado un mero elemento de estudio, eso no es óbice para que en todo momento de ese trabajo clínico el enfermo también perciba que el médico actúa sin el afán ver en dónde le encaja dentro de una tabla de enfermedades a la que le ha llevado la recogida de datos biológicos.

Los datos que proporciona y se van obteniendo del paciente son los datos de una persona que, en su debilidad, exige que se le trate como persona única, con sus circunstancias y con todas sus consecuencias derivadas. Es decir, esos datos obtenidos fríos y asépticamente, siempre suponen que el paciente tiene derecho a saber porqué se solicitan y, según los resultados que se van conociendo qué probabilidades abren, para ser también responsable de las decisiones que se puedan adoptar. Los datos que presta el paciente no pueden ser considerados como si estuviese formando parte de una cadena de producción estandarizada.

El médico padecería ceguera si sólo viese en el enfermo un organismo biológicamente alterado al que, como instrumento estropeado, hay que procurar un arreglo, al menos parcial. Esa visión empobrecería la calidad de la relación médico-paciente. El paciente esencialmente busca que el médico siempre le considere persona sufriente, mermado de capacidad física-psíquica.

El enfermo realmente obliga al médico a tener una visión que transcienda el plano meramente biológico.

En un momento donde la ciencia médica está muy tecnificada, es fácil dejarse llevar por la visión del "caso interesante". Alrededor del caso "interesante", la mayoría de las veces de forma inconsciente, es fácil que giren particulares intereses profesionales que se proyectan en sesiones clínicas, en la publicación de trabajos, en sesiones bibliográficas, etc., que abocan en una progresiva y silente despersonalización de los actos médicos frente a los pacientes, y que se reflejan en cantidad de pequeños hábitos muy

significativos ya asumidos y frecuentes, como sustituir sus nombres por el número de habitación que ocupan, o bien conocerlos por el diagnóstico que tienen ("el del infarto", "el de la peritonitis", "la del ictus, etc).

Ese aire empobrecido que gira alrededor de la visión tecnificada, también acaba embruteciendo al médico, ya que sus intereses y decisiones miran, sobre todo, al beneficio profesional particular, y secundariamente al enfermo, al que dedica un quehacer de tipo rutinario, más molesto que gratificante.

La percepción, más o menos adecuada, que el médico posee del paciente se refleja, también, en cómo se atienden y se asumen los errores que inevitablemente ocurren en el trabajo clínico. Si el error ocurre en un ambiente en donde la persona del enfermo es tratada de forma preferencial y no se le contempla como caso técnico a solucionar, ese error asumido por el médico con la sincera intención de subsanarlo, siempre tendrá una connotación positiva, ya que el enfermo experimentará, de forma práctica, que hay un trato leal de parte del médico, sin ocultamientos, y con una actitud de fondo que le garantiza la rectificación. Pero si ese error ocurre en un ambiente en donde impera la tecnificación de la persona, es fácil que se produzca la ocultación del error, y una vez que lo perciba el enfermo lo verá como falta de sinceridad y consideración hacia él, lesionando seriamente la relación con el médico, y a partir de ahí, es muy fácil que, decepcionado, el caso llegue a los tribunales para exigir responsabilidades[8].

Valoración de la debilidad del enfermo

La debilidad del paciente, su estado vulnerable, es precisamente el nexo esencial que une la relación del médico con el paciente.

La actividad asistencial tiene asegurado el éxito si el médico garantiza en todo momento el respeto que merece el enfermo, independientemente del trascurso y resolución del caso clínico. A veces, ese supuesto elemental y asumible por todos, está sometido a fuertes tensiones que, por su fuerza, pueden distorsionar la visión correcta que debe poseer el médico, por ejemplo, si se dejar influir por una actuación principalmente regida por la subjetividad que se esconde muchas veces bajo el concepto de la "calidad de vida" del paciente.

No es razonable que el acto médico gire esencialmente en torno a lo que puede beneficiar o ir en detrimento de la "calidad de vida" de los pacientes, pues existe el riesgo de colocarse fuera de la realidad y de la verdadera razón de la relación médico-paciente, con detrimento tanto para el enfermo, como para el médico. El término "calidad de vida" es tremendamente subjetivo[9]. Depende del nivel de concepción personal que cada uno tenga de ella, del estamento social en que se viva, del grado de formación obtenida, etc. Ese concepto de "calidad de vida", puede ocasionar un desenfoque en la actitud del médico frente a la enfermedad del paciente, que le haga, por ejemplo, mermar su atención al enfermo influenciado por la previa catalogación hecha de su nivel de "calidad de vida". Está claro que la atención del médico no debe ser condicionada básicamente "a priori" por el nivel de "calidad de vida" que se ha prefijado en el paciente, si no se quiere pagar el precio de comprometer el nivel profesional del médico, arrastrado, de esa forma, por olvidos, inatenciones, enfoques superficiales carentes del nivel exigido[10].

Además, si el médico se conduce de forma ordinaria y preferencial por sólo mantener la "calidad de vida" del paciente, es muy fácil que caiga en mala praxis clínica. Por ejemplo, en el caso de un enfermo pre terminal se determine que tiene que optarse sólo con mantener una "actitud confort", es decir, no interferir en la evolución más que para aliviar síntomas, y si esa concepción es fija e inamovible, sin dar cabida a considerar la evolución del paciente, se puede caer en el riesgo de una imprudente inadvertencia ciega a valorar adecuadamente una posible evolución favorable, que reclamaría actualizar los controles de acuerdo con el nuevo perfil sintomático del enfermo para confirmar y acompañar ese cambio de evolución. Así, dejarse llevar, sin más, por el concepto de la "calidad de vida", dando cabida a criterios fijos e inamovibles como son las llamadas "actitudes confort" que favorecen conducirse por una asistencia clínica ya prefijadas sin más, de por sí reflejan una peligrosa y manifiesta pobreza en la calidad profesional del médico o del equipo médico.

En definitiva, prestar atención continua al enfermo enriquece la calidad profesional del médico, y ese incremento de calidad profesional que le facilita el enfermo al médico es directamente proporcional al grado de debilidad que posee el enfermo. Un mayor grado de vulnerabilidad en el enfermo exige al médico actuar con mayor nivel profesional. Ser consciente del respeto que merece el paciente da el nivel profesional del médico.

El tratamiento debido al paciente y ética médica

En este tema subyacen aspectos muy interesantes en la relación médico-paciente. Pensemos, por ejemplo, en una sintomatología tan habitual como el dolor y el tratamiento que éste requiere. El dolor es el causante de un gran porcentaje de alteraciones en los pacientes, y estadísticamente incrementa su frecuencia e intensidad de forma exponencial conforme avanza la edad.

Hoy en día no se puede concebir que un enfermo mantenga un estado de dolor sin un tratamiento lo suficientemente eficaz. La escala analgésica debe ser dominio de todo facultativo para aplicarla según las características y sintomatología del paciente.

Pero de la mano de la sintomatología del dolor y su atención se se abre un abanico de otras cuestiones notables en clínica y, por lo tanto en ética, también importantes junto a la atención que se le debe al dolor, como es que el dolor incida en un enfermo con demencia, o con una expectativa de vida acortada.

Merece la pena considerar, por ejemplo, que un enfermo terminal puede evolucionar a ese estado desde la cronicidad, o desde un corto especio de tiempo. El que se haya precipitado la evolución de forma rápida hacia la irreversibilidad no justifica que descienda el grado de atención a ese paciente, ya que la dignidad del paciente no está sujeta a variación sintomática. El quedar solo bajo un ajuste de tratamiento analgésico por la precipitación de una evolución clínica tórpida no es sinónimo de reducción de la debida y completa atención clínica.

Cada enfermo tiene derecho a percibir que recibe un trato particular por parte de su médico, aunque su tratamiento o su atención esté muy protocolizada. En realidad, la forma de expresar el dolor es muy personal y no es el mismo en cada paciente, en uno puede tener más contenido de ansiedad, en otro presentar una cadencia distinta, etc. Así, el dolor se pude manifestar envuelto en variadas expresiones, tantas como distintas son

las personalidades de los pacientes, y todas reclaman, de cara a la eficacia, una específica forma de ser tratada.

Cada paciente posee unos rasgos específicos que hay que tener en cuenta si se quiere ser eficaz en su evolución y tratamiento. Un ejemplo muy claro lo proporciona la enfermedad alcohólica. La historia clínica del enfermo alcohólico es distinta en cada uno, y exige distinta orientación y tratamiento. Aunque el efecto de la ingesta abusiva del alcohol tenga una organicidad similar y paralela en cada enfermo, si se quiere conducir y tratar adecuadamente al enfermo de esa patología, no se debe aplicar la interpretación clínica común de la enfermedad alcohólica. En la enfermedad alcohólica cobra especial relieve la verdad de que no existen enfermedades sino pacientes. Cada paciente siempre es particular, aunque comparta muchos datos comunes respecto al mismo tipo de enfermedad, y exigirá una adaptación médica precisa y distinta.

En definitiva, la enfermedad en cada paciente constituye un desafío para el médico, que le empuja a procurar una esmerada formación, y saber adaptarla a cada enfermo particular. Sin olvidar el componente prevención de la enfermedad en curso, que le llevará a alertar al enfermo de posibles complicaciones añadidas. Un buen número de enfermedades, incluso contando con un grado de componente genético, se pueden prevenir en mayor o menor medida. No tener en cuenta ese factor de prevención es, desde el punto de vista médico, cuando menos imprudente.

La conducta profesional del médico, no puede ser puramente aséptica. Debe saber explicar al enfermo, y a sus familiares si es al caso, todas las implicaciones humanas que supone el padecer dicha enfermedad y en concreto en dicha persona, sin quedarse satisfecho con una explicación puramente técnica, ya que el enfermo contempla su enfermedad como algo complica su "modus viviendi", y le supone un freno que le limita su campo de acción. Por eso, el médico debe ser para él algo más que un buen profesional de perfil esencialmente técnico. Todo enfermo siempre guarda para sí tres preguntas, que puede explicitarlas o no, pero que siempre busca con interés sus respuestas: ¿qué me ocurre?, ¿qué solución tengo?, y ¿qué sentido tiene que me ocurra? Las dos primeras buscan una resolución técnica, la tercera busca sin duda una respuesta que nunca es técnica sino humana.

Es importante que el médico vaya haciendo considerar al paciente que la enfermedad forma parte de su persona, y que no es un mero accidente externo del que uno se puede deshacer fácilmente. La enfermedad siempre interroga el fondo de la persona, y esa respuesta personal puede provocar una actitud de rechazo, cosa lógica, sobretodo al principio, o provocar una actitud de aceptación. En ese momento la actuación del médico es crucial para que el enfermo se enfrente a la realidad, ayudándole a considerar que existen ciertamente aspectos negativos, pero también puntos positivos de esperanza, aunque sean mínimos. En todo mal pronóstico siempre hay lugar para abrigar una cierta esperanza que si no surge de lo biológicamente previsible, al menos puede surgir de considerar que su dignidad como persona, y como persona enferma, no está en absoluto arruinada por la enfermedad.

No se puede soslayar la tarea del médico frente a los familiares del enfermo, ya que si éstos, en cierta medida, lograran asumir la enfermedad, se convierten automáticamente en agentes importantes que influyen positivamente en la relación médico-paciente a través de la cooperación, facilitación, y ayuda de cara a la evolución del enfermo.

El médico debe involucrarse especialmente cuando hay que resolver situaciones límite que presenta la enfermedad. No es fácil conducir una enfermedad terminal. Ahí, tras el esfuerzo baldío por buscar el mejor tratamiento curativo, hay que rendirse a la evidencia que sólo cabe unos depurados cuidados médicos o cuidados paliativos, que deben tener el mismo nivel profesional que si fueran curativos. El enfermo terminal, y su familia, sigue confiando en el médico, aún cuando el motivo de su esperanza haya variado drásticamente. En esas situaciones las decisiones que se adopten marcarán un fiel índice de la calidad de la medicina que se practica. En los cuidados paliativos, el adecuado ajuste de tratamiento, y el detallado cuidado que se presta al paciente, denotan, como en pocas ocasiones, la verdadera calidad y nivel profesional del personal sanitario.

Frente al enfermo terminal, es frecuente que el médico oiga, de parte de los familiares, expresiones como: "doctor, lo que queremos es que no sufra". Ciertamente, ese debe ser uno de los principales cometidos de su actuación médica, pero sin olvidar, por otra parte, que gran parte del sufrimiento del paciente puede provenir básicamente de no tener cubierta adecuadamente un estado de soledad en sus múltiples versiones. Efectivamente en todo paciente es importante la cercanía profesional y humana del médico, pero en la enfermedad terminal reviste una especial relevancia. Toda la asistencia médica que se presta en esa situación no sólo tiene que intentar conseguir la eficiencia en paliar y, en la medida de lo posible eliminar, la variada sintomatología de dolor, nauseas, y demás sintomatología, sino que debe estar envuelta en una atención de especial calidad en los cuidados sanitarios, lo que supone un procurar adelantarse o estar atentos a previsibles necesidades, prevenir fáciles descompensaciones, y atender los límites de sus lógicas fluctuaciones de ánimo. En definitiva, una vez que se ha garantizado que el dolor que causa la enfermedad está cualificadamente cubierto, hay que emplearse también en una profesional asistencia médica paliativa.

El enfermo terminal, mientras lo permita su nivel de conciencia, nunca retirará la vista al médico y a la enfermera. Ciertamente con ello no buscará ni reclamará curación, pero siempre reclamará que la calidad de su confianza y esperanza que él depositó en el médico esté correspondida en hechos prácticos y tangibles, como es que se le acompañe y se le cuide con la dignidad que merece.

Los cuidados humanos elementales es una exigencia básica para cualquier ser humano, esté enfermo o no, y por eso con mucha mayor razón deben estar cubiertos en el enfermo terminal. Así, la hidratación y la factible nutrición, es un cuidado básico que es exigible por toda persona sea cual sea su estado y condición, y deben estar siempre garantizados en el enfermo terminal por su simple condición de persona[11].

Contracepción y ética médica

Hoy en día está ampliamente difundido el concepto de que el embrión antes de llegar a constituirse como tal, necesita pasar por una fase que se ha venido a denominar "preembrión". Esa sorprendente afirmación, y corriente de opinión, viene a decir que sólo se le puede adjudicar la categoría de embrión humano cuando, trascurridos los 14 días, se produzca la definitiva anidación en el útero. Antes no existiría embrión y, por lo tanto, sólo cabe dirigirse a él llamándolo con el termino "preembrión"[12].

Esa idea puramente conceptual sin base biológica que lo confirme, se apoya en varios argumentos biológicos que son pura elucubración, sin comprobación científica alguna,

para concluir dogmáticamente que hasta los 14 días en que ocurre la total anidación en el útero no se puede hablar de vida embrionaria humana.

Una vez que no se le reconoce al embrión su condición de existencia hasta la anidación uterina a los 14 días, se ha aprovechado esa tergiversación de las palabras sin base biológica que la sustente para así, una vez aceptado el término "preembrión", sea sencillamente ese concepto el que facilite la administración de los compuestos contraceptivos, ya que según ese razonamiento todo lo que ocurra antes de esos 14 días no supondría actuación alguna sobre un embrión sino, en todo caso, sobre un "preembrión".

Así, en el mundo médico, coincidiendo con la creación de ese artificial termino de "preembrión", desde hace unas siete décadas hemos asistido al progresivo afianzamiento llegando a la ordinaria normalización e incluso recomendación de los contraceptivos por buen número de médicos, haciendo oídos sordos y negándose a ver lo que la evidencia muestra palmariamente sobre efectos fisiológicamente más que comprobados del perfil abortivo de dichas sustancias, junto a sus efectos anovulatorios. Esos compuestos, es de dominio general, que esencialmente provocan la alteración hormonal precisa para que se dificulte la ovulación y también el suficiente desajuste hormonal para que provoque en el útero las alteraciones precisas para que imposibiliten la anidación embrionaria si se hubiese producido la previa fecundación. Así la misión contraceptiva siempre está garantizada por el efecto abortivo.

Los preparados anticonceptivos clásicos contienen ambas hormonas, estrógeno y progestina, o sólo progestina. También, desde hace unas décadas se asiste a la puesta en el mercado de la píldora anticonceptiva de emergencia elaborada con altas dosis de levonorgestrel, consiguiendo un mecanismo de acción múltiple, de una parte, impedir la fertilización del óvulo (acción anticonceptiva), y de otra, si fracasa ésta, impedir su implantación o anidación en el útero (acción abortiva) del posible embrión recién concebido. Ese es el diseño y mecanismo de acción de los así llamados anticonceptivos modernos, tanto en los anticonceptivos hormonales orales, como en los dispositivos intrauterinos[13].

La prescripción de contraceptivos, o DIUs con o sin contraceptivos añadidos, dificultan y/o impiden cualquier anidación embrionaria, asegurando o, al menos, facilitando, la pérdida de todo embrión o vida humana que se haya podido concebir en una previa fecundación. Este último efecto abortivo, que es deliberadamente perseguido y de mucha mayor eficacia fisiológica que el efecto anovulatorio, asegura la alta tasa del éxito de anticoncepción de las sustancias contraceptivas.

Sin sombra de sospecha y con prescripción de efecto primario abortivo también nos encontramos actualmente con el compuesto de mifepristona, que busca de forma explícita terminar un embarazo en curso, aunque lleve unos dos meses. Esta droga actúa bloqueando la provisión de progesterona al útero, esencial para mantener el embarazo, provoca que la placenta se separe del revestimiento uterino y, junto a la ayuda del misoprostol genera contracciones con el fin que el útero expulse el embrión.

Conviene subrayar, por último, que la mentalidad contraceptiva en quien la practica va modelando, de forma progresiva, un carácter de independencia y de exclusividad en la persona, o personas, de la pareja, precisamente al subrayar una fuerte carga individualista que facilita la desconexión y soledad entre ellos[14]. Desgraciadamente no

son raros la aparición de cuadros depresivos, que también buscan falsos refugios como, por ejemplo, el alcoholismo.

La cultura del error en la práctica médica

Que el error es inevitable, y que hay que contar con él en la actividad sanitaria, no constituye una sorpresa. Es más, incluso es conveniente que exista, pues al asumirlo con afán de resolverlo constituye una fuente inapreciable de enseñanza y progreso.

Al hablar del error, no se está hablando de negligencia profesional que no tiene semejanza con el error ni en el origen ni en el motivo, y que, como tal negligencia, exige un tratamiento diferente por la connotación de delito que conlleva.

El error puede ser de muchos tipos. Desde el banal, que no tiene entidad de consideración, hasta el que supone seria distorsión en la evolución del paciente. Evidentemente el error de entidad no puede, ni debe, pasar desapercibido y exige ser afrontado y resulto adecuadamente. Conviene muy mucho que el médico autor del error responda de forma pronta una vez que es consciente de haberlo cometido. Hacerlo así tiene aspectos muy positivos, como es fortalecer la relación médico-paciente. Sino, lo que en un principio puede ser un error comprensible por inadvertencia, inhabilidad, o falta de atención, si se oculta, puede adquirir conforme pase el tiempo proporciones de una responsabilidad no satisfecha con el enfermo.

Es fundamental, especialmente frente al enfermo, que el error cometido se reconozca sin ambages, desde el principio, y evitando escusas. Todo error tarde o temprano acaba aflorando, y más si se tiene acceso a la abundante, aunque muchas veces tergiversada, información que proporcionan los medios digitales.

El paciente siempre podrá aceptar la disculpa sincera, lo que nunca aceptará es la ocultación y el disimulo. Con la ocultación o el disimulo, se pone al paciente en la difícil tesitura de no tener casi más remedio que optar por la vía judicial. La judicialización de la actividad médica no es nunca una solución óptima para el médico, ya que es difícil que la verdad del acto médico, cometido u omitido, salga bien perfilada por la variedad de matices y precisiones que le acompañan[15].

Ciertamente, el error reconocido va siempre inseparablemente unido a la sincera disculpa y al propósito de poner los medios para que no vuelva a producirse.

Para que el médico afronte de modo adecuado el error cometido, es imprescindible que se desprenda del lastre de la mentalidad autodefensiva o del mal entendido corporativismo, que le ciega para reconocerlo y asumirlo, cometiendo así doble error, ya que, por una parte, con esa actitud se hace refractario a aprender de los propios errores, que a buen seguro los cometerá con más frecuencia, y por otra, pondrá en evidencia una actitud insincera con el paciente.

Es recomendable que el médico adquiera también la ciencia de ser buen comunicador, exigiéndose para que la información que proporcione al enfermo, o a los familiares, sea siempre inteligible, tanto en referencia a los resultados, como a los procedimientos puestos en marcha. No pocas veces, las "malas explicaderas" del facultativo son fuente de falsos errores cometidos, por dar información incompleta o no ser sus argumentos

cabalmente inteligibles.

Esa cultura del error, que hay que fomentar en la práctica médica no sólo tiene su terreno de aplicación entre el médico y el enfermo, sino que es muy conveniente que se practique entre los profesionales de la medicina. No se puede desaprovechar la riqueza que encierra el error cometido. Sería un malgastar una fuente importante de sabiduría. El error que se asume inmuniza frente a nuevos errores, y consigue un abundante y rico acúmulo de ciencia práctica. En las sesiones clínicas, se aprende mucho más de los errores que de los aciertos. Este es un tema fundamental en la formación continuada de todo facultativo, pero especialmente de los nuevos especialistas en periodo de formación, para que vayan adquiriendo y haciendo suya la cultura del error, que la asumirán si de ordinario la ven hecha realidad en sus maestros[16].

Relaciones interprofesionales en Medicina

Los pacientes tienen derecho ha recibir el mejor trato profesional de parte de los facultativos. Para que eso sea posible se deben salvaguardar unos requisitos básicos. Uno de ellos es que los enfermos se encuentren envueltos en una atmosfera laboral favorable y sin desavenencias entre los colegas que les lleve a una pérdida de energía asistencial.

La calidad de las relaciones entre colegas de una Entidad sanitaria, Hospital o en un Servicio médico, es de vital importancia. Hay gran diferencia en cuanto a la eficacia de la asistencia que se presta cuando esas relaciones son óptimas, que cuando se impone un ánimo de desencuentro entre colegas, que normalmente lleva anexo el peligro de fractura en el normal desarrollo de toma de decisiones de cara al enfermo, facilitando retrasos, descontroles, imprecisiones, etc., que precipitan al enfermo en el deterioro de una evolución no prevista y, a veces, irreversible.

La degradada relación entre los facultativos, promoviendo rencillas, murmuraciones, rivalidades, etc., no puede dar otro resultado que una merma en la calidad del ejercicio de la medicina. La eficacia de los tratamientos sufrirá con toda seguridad un déficit significativo, que no lo subsana el supuesto prestigio, publicaciones, premios, etc., a nivel individual[17].

En ese sentido, es especialmente importante la responsabilidad del que asume la dirección del grupo. Quizás no haya tarea más importante para él que la coordinación eficaz de sus componentes. Esa coordinación eficaz tiene como raíz no admitir ni cobijar rencillas, ni murmuraciones entre los colegas, con el fin de preservar un nivel de calidad básico en la atención de los pacientes. Evidentemente, tendrá que asumir, de ordinario, quejas de uno u otro, pero siempre para darles cauce de solución en beneficio del conjunto, y así no amenazar la calidad de atención asistencial que se debe prestar.

Ciertamente, hay que favorecer la diversidad de enfoques ante los problemas que surgen, y dar por bien venidas la diversidad de soluciones que se aportan con la variedad de adhesiones que suscitan en el grupo. Pero es muy importante que esas diferencias de puntos de vista estén superadas por la visión integradora global del conjunto, que es la que debe primar frente a particularismos.

Si se ha recibido de la sociedad el encargo de ser médico es para que el trabajo asistencial sea el más eficaz posible, aspecto que viene facilitado por una relación de

colaboración entre los colegas. Este es un tema que no hay que dar por supuesto, y requiere un esfuerzo diario para defender el necesario engarce de colaboración por parte de todos, y que no se socaven por las lógicas tensiones que fuerzan los particularismos. El desacuerdo y los distintos puntos de vista entre los integrantes no son peligrosos, el peligro está en considerar que las propias soluciones propuestas tienen una excelencia superior a la de los demás, haciéndose patológicamente refractario a aceptar otras opiniones.

Los colegas entre sí, también deben evitar un mal entendido corporativismo. Ahí, la piedra de toque siempre será extremar el cuidado de los derechos del paciente para que nunca estén bajo sordina o se silencien. Pero también es cierto que sería igualmente incorrecto, e incluso a veces claramente injusto, dejar a un compañero médico que dirima sólo, por ejemplo, una sospecha infundada lanzada sobre él, o que haya sido blanco de opiniones parciales de parte de terceros que proyectan dudosas sombras de mala praxis en su labor. En esas circunstancias lo ético es prestarle, sin ningún tipo de dudas, explícito apoyo.

Para facilitar las buenas relaciones entre el resto de los médicos, y aunque en apariencia puede parecer un aspecto secundario, tiene cierta importancia práctica, tener establecido pequeños momentos informales que sirvan para distender el ambiente, muchas veces excesivamente cargado con presiones de todo tipo, dando cabida al buen humor y al desahogo, y fomentar la relación informal entre los componentes. Con frecuencia, esos ratos de buen humor deshacen nudos difíciles de soltar por otros medios.

A nadie le sorprende que conseguir una aceptable cohesión entre los integrantes de un equipo médico es siempre fruto del esfuerzo habitual de cada uno por considerar como valiosas las aportaciones o puntos de vistas de los otros colegas. De esa forma, además, se está más cerca de acertar en la toma de decisiones.

Relación médico-enfermera

La relación médico-enfermera puede considerarse el hábitat ordinario y natural donde descansa la relación-médico paciente. Por lo tanto, es de gran transcendencia que esa relación del médico con la enfermera sea óptima para que el paciente se vea beneficiado de toda la eficacia médica que se le pueda otorgar.

El cometido del médico y de la enfermera es, evidentemente, distinto, pero a la vez, necesariamente complementario. El médico sin la enfermera está impedido para ejercer su labor con la eficacia que le demanda el paciente. El trabajo de la enfermera es insustituible por muchos motivos: desde prestar un servicio altamente cualificado en la atención al paciente (recogida de datos, calibrar la evolución, valorar la prudencia de actuación), hasta la aplicación de un amplio abanico de cuidados sanitarios imprescindibles. La enfermera desarrolla por su trabajo una especial cercanía al enfermo, y ésta es una circunstancia de gran valor, pues le capacita para potenciar la eficacia general en beneficio del paciente[18].

La enfermera es el perfecto puente entre el paciente y el médico. Sin ese puente se hace muy difícil, por no decir imposible, la adecuada relación médico-paciente. Innumerables veces, la excelencia del trabajo de la enfermería es ejemplo del nivel al que debe llegar el médico en su trato con el paciente.

Para un correcto funcionamiento sinérgico debe existir una necesaria delimitación de cometidos entre la labor de enfermería y de la medicina. Lógicamente la enfermera sabe de su cometido mucho más que el médico, y con frecuencia, es más consciente de ciertos problemas prácticos, que aunque con frecuencia son pequeños, pero de gran relevancia. No obstante, no es bueno hacer demasiado énfasis en la separación de esos cometidos, pues puede llevar a una rígida casuística que prefijan rígidos límites de responsabilidad, que son siempre contraproducente para el enfermo. El enfermo precisa la eficacia que surge de la flexible y conjunta coordinación de enfermería y el equipo médico. En definitiva, la coincidencia del trabajo médico y el de la enfermería, es el resultado de compartir el mismo objetivo, que garantiza en el enfermo un trato de respeto y consideración a su dignidad.

Es cierto que entre las competencias que asumen y desarrollan el personal de enfermería y el equipo médico pueden producirse ciertas tensiones ocasionadas con frecuencia por la escasez de tiempo y acumulo de trabajo. Son sucesos de ordinaria administración que hay que contar con ello. Lo que sí debe preocupar seriamente es que puedan surgir el distanciamiento, la indiferencia, las rivalidades, y el abandono desleal de ayuda, que tendrían repercusión inmediata y directa en la calidad de atención que exige el enfermo.

Entre el trabajo de la enfermería y del médico también surgirán inevitablemente errores. Muy distintos en su naturaleza de las negligencias. Esos errores constituyen, de por sí, una riqueza que hay que saber aprovechar. Hay que aceptar con naturalidad que la fuente más frecuente y abundante de aprendizaje viene precisamente de reconocer y estudiar los errores cometidos, ya que error reconocido y reparado, siempre revierte en ganancia.

REFERENCIAS

1. Herranz, G. El papel de la enseñanza de la ética médica en la formación del médico, en Desde el Corazón de la Medicina. Libro Homenaje. Organización Médica Colegial, 2013: 256-258.

2. Herranz, G. La obligación deontológica del estudio. Estar al día y estarlo en la ortodoxia, en Desde el Corazón de la Medicina. Libro Homenaje. Organización Médica Colegial, 2013: 244-255.

3. Herranz, G. Error y negligencia en la práctica médica. Aspectos éticos, en Desde el Corazón de la Medicina. Libro Homenaje. Organización Médica Colegial, 2013: 220-228.

4. Herranz, G. La obligación deontológica del estudio. Estar al día y estarlo enla ortodoxia, en Desde el Corazón de la Medicina. Libro Homenaje. Organización Médica Colegial, 2013: 246.

5. Herranz, G. Idem, 248.

6. Manuel de Santiago. Identidad de la medicina en el pensamiento de Edmund D. Pellegrino. Cuadernos de Bioética 2016; 27: 46.

7. Herranz, G. Los enfermos, ¿son personas o cosas? Sobre la cosificación del enfermo, en Desde el Corazón de la Medicina. Libro Homenaje. Organización

Médica Colegial, 2013: 229-243.

8. Herranz, G. Error y negligencia en la práctica médica. Aspectos éticos, en Desde el Corazón de la Medicina. Libro Homenaje. Organización Médica Colegial, 2013: 220-228.

9. Herranz, G. Fase final de la vida (entrevista), en Desde el Corazón de la Medicina. Libro Homenaje. Organización Médica Colegial, 2013: 125.

10. Sgreccia, E. Manual de Bioética II. Ed BAC, 2014: 15-24.

11. Astudillo, W., Mendinueta, C., Astudillo, E. Cuidados del enfermo en fase terminal y atención a su familia. Ed EUNSA, 202: 47-49.

12. Herranz, G. El embrión ficticio. Historia de un mito biológico. Ed Palabra, 2013.

13. Errasti, T. Planificación familiar, en Obstetricia y Ginecología; 2017: 321-332.

14. Rhonheimer, M. Sexualidad y responsabilidad, en Ética de la Procreación. Ed Rialp, 2004: 27-145.

15. Herranz, G. Error y negligencia en la práctica médica. Aspectos éticos, en Desde el Corazón de la Medicina, Libro Homenaje. 2013: 220-228.

16. Herranz, G. La ética en los estudios universitarios: Educar éticamente a los médicos para educar a la sociedad. Conferencia en el Consejo Social Universidad de Alicante. Ciclo "Ética, Universidad y Sociedad Civil", 2002.

17. Herranz, G. Relaciones interprofesionales en la asistencia sanitaria, en Desde el Corazón de la Medicina, Libro Homenaje. 2013: 349-363.

18. Herranz, G. La relación médico-enfermera: lealtad, cooperación e independencia, en Desde el Corazón de la Medicina, Libro Homenaje. 2013: 364-374.

CORRESPONDENCIA:
Juan Llor Baños, MD.
Medicina Interna.
Valladolid. España
Email: juan.llor.b@gmail.com

Comentario de la revisora Prof. Socorro Fernández García PhD. Directora del Área de Filosofía del Departamento de Derecho Público de la Universidad de Burgos. España

En este artículo se aborda de modo correcto algunos principios éticos que deben estar

presentes en los distintos ámbitos de la práctica médica como son, la relación médico paciente, la necesaria formación del Facultativo, la prescripción de contraceptivos o la adecuada postura ante el error médico.

Es valioso que en el artículo se recojan en conjunto estas posturas porque permiten hacerse un juicio global de esta dimensión ética de la profesión sanitaria.

Comentario de la revisora Dra. María Jesús Coma MD, PhD Emérita en la Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Burgos. Burgos, España.

Esta revisión de conceptos de Ética Médica, aborda con con un enfoque personalista aspectos clásicos de esta materia, como son la valoración de la debilidad del enfermo, la obligación de la formación médica actualizada o la contracepción, e introduce temas emergentes en este ámbito como las relaciones interprofesionales en Medicina, la relación médico-enfermera, la cultura del error en la práctica médica y otros, con un planteamiento amplio y riguroso.

Revista Electrónica de Biomedicina
Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

PORFIRIA CUTÁNEA TARDÍA

Ornella Agnese, Rocio Macarena Sueiro-Lopez, Iara Yamila Taito-Vincenti, Sabrina Bassi
Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires,
Argentina

Email: ornella.agnese @ hospitalitaliano.org.ar

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2019;2:53-61.

Comentario de la revisora Dra. Paula A. Enz MD.Dermatóloga y Geriatra. Sub-Jefa del Servicio de Dermatología del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Comentario de la revisora Dra. Anita Amalia Rossi MD Dermatóloga consultora del Hospital de Niños de La Matanza. Provincia de Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

Las porfirias son un grupo de enfermedades metabólicas raras generadas por bloqueos en la vía de síntesis del hemo que generan aumento de la excreción de porfirinas o sus precursores. La porfiria cutánea tardía se genera por una falla en la enzima "Uroporfirinógeno decarboxilasa", que generaría de decarboxilación del uroporfirinógeno III en Coproporfirinógeno III.

Esta porfiria puede dividirse en tres tipos: Tipo I o esporádico, que se manifiesta con un nivel de enzima del 50% en el hígado; Tipo II o familiar que se caracteriza por una deficiencia del 50% en la actividad de la misma enzima en varios tejidos como hígado y eritrocitos; y el Tipo III o porfiria hepatoeritropoyética.

El diagnóstico de la misma se basa en los antecedentes clínicos y familiares, el examen físico, y análisis de laboratorio como espectrofotometría, una biopsia hepática, y el análisis del Gen URO-D para buscar mutaciones que condicionen su malfuncionamiento. Este análisis se realiza a través de amplificación por PCR y utilizando métodos de secuenciación como Illumina, SOLiD, Ion Torrent y PacBio.

El tratamiento de la porfiria cutánea tardía es sintomático para las lesiones cutáneas y reduciendo los niveles de hierro circulante utilizando flebotomías o medicación. Posteriormente teorizamos como podría llegar a aplicarse una terapia génica en esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: porfiria cutánea tardía, diagnóstico, tratamiento

---

ABSTRACT: PORPHYRIA CUTANEA TARDA

Porphyrias are a group of rare metabolic diseases generated by blockages in the heme synthesis pathway that lead to increased excretion of porphyrins or their precursors. The porphyria cutanea tarda is generated by a failure in the enzyme "uroporphyrinogen decarboxylase", which would generate decarboxylation of uroporphyrinogen III in coproporphyrinogen III.

This porphyria can be divided into three types: sporadic (type I), which manifests itself with an enzyme level of 50% in the liver; family (type II) that is characterized by a 50% deficiency in the activity of the same enzyme in various tissues such as liver and erythrocytes; and hepatoerythropoietic porphyria (type III).

Its diagnosis is based on the clinical and family history, the physical examination, and laboratory analysis such as spectrophotometry, liver biopsy, and URO-D Gene analysis to look for mutations which condition its malfunction. This analysis is performed through PCR amplification and using sequencing methods such as Illumina, SOLiD, Ion Torrent and PacBio.

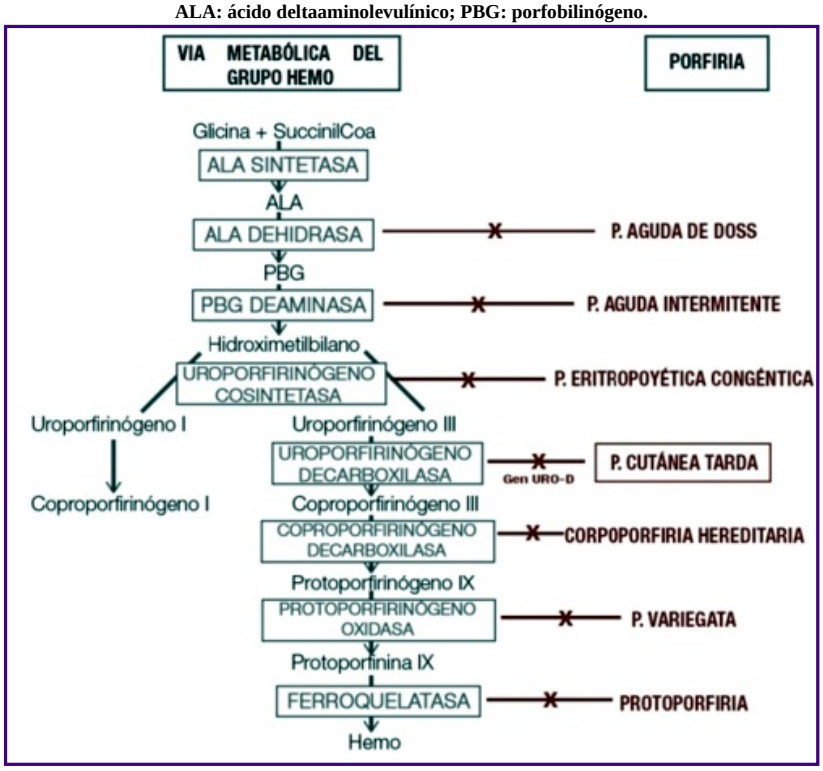
Treatment of porphyria cutanea tarda is symptomatic for skin lesions and by reducing circulating iron levels using phlebotomies or medication. Later we theorize how gene therapy could be applied in this disease.

KEY WORDS: porphyria cutanea tarda, diagnosis, treatment

INTRODUCCIÓN

Las porfirias son un grupo de enfermedades metabólicas raras caracterizadas por aumento de la excreción de porfirinas o sus precursores, que se genera por bloqueos en la vía de síntesis del hemo. Las mismas pueden ser hereditarias o adquiridas, afectando a personas en distintos rangos etarios dependiendo del tipo específico de porfiria [1,2].

Fig 1:Vía metabólica de la síntesis del hemo,
con las enzimas participantes y el tipo de porfiria generada si estas se ven afectadas.
ALA: ácido deltaaminolevulínico; PBG: porfobilinógeno.



Podemos clasificar las porfirias en: agudas, cutáneas o mixtas[3]. También pueden ser clasificadas según el sitio principal de acumulación de los intermediarios del hemo, en: hepáticas, eritropoyéticas y hemato-eritropoyéticas[1,4].

Las porfirias no son prevalentes, por esto son consideradas como enfermedades raras. Su prevalencia varía entre 0,5 a 10 por 100.000 personas en diferentes poblaciones (presenta una incidencia de 1:5000 en República Checa y Eslovaquia pero en Estados unidos es de 1:25000) [1,5,6]. La porfiria más frecuente en argentina es la Porfiria Aguda Intermitente (PAI) con una prevalencia de 1:100.000, seguida de la Porfiria Variegata, con una frecuencia de 1:600.000. Sin embargo, la porfiria más frecuente en la Argentina es la

Porfiria Cutánea Tardía, con una prevalencia de 1:37.000. [3,7].

Todas las porfirias tienen origen en desórdenes genéticos, a excepción de la porfiria cutánea tipo I, aunque varían en su dominancia, pudiendo ser autosómicas dominantes o recesivas (Tabla 1).

Tabla 1: patrón de dominancia de las porfirias

AUTOSÓMICA DOMINANTES	AUTOSÓMICAS RECESIVAS
Aguda intermitente	Nueva porfiria aguda
Variegata	Porfiria congénita eritropoyética
Cutánea tardía	Hepatoeritropoyética
Coproporfiria hereditaria	
Protoporfiria eritropoyética	

En este trabajo se desarrollará la Porfiria Cutánea tardía, la cual se debe a la deficiencia parcial, tanto hepática como eritrocitaria, de la enzima uroporfirinógeno III descarboxilasa. La misma participa como la quinta enzima del proceso de síntesis del hem, encargada de la remoción de átomos de oxígeno y carbono del intermediario uroporfirinógeno III para formar coproporfirinógeno III[8]. Se profundizará más sobre los tipo II y III ya que son aquellos en los que existe un componente genético en el desarrollo de la enfermedad.

PORFIRIA CUTÁNEA TARDÍA En 1978 se clasificó la porfiria cutánea tardía en dos tipos. El tipo I o esporádico, que se manifiesta con un nivel de enzima del 50% en el hígado, y el tipo II o familiar que se caracteriza por una deficiencia del 50% en la actividad de la misma enzima en varios tejidos como hígado y eritrocitos, generado por un defecto genético[6]. Actualmente también se hace referencia a la porfiria hepatoeritropoyética como porfiria cutánea tardía tipo III.

TIPO II O FAMILIAR El tipo II o familiar solo representa el 20% del total de los casos de porfiria cutánea tarda. La causa de este tipo es la presencia, en heterocigosis, de una alteración en el gen URO-D, ubicado en el brazo corto del cromosoma 1, en la posición 34.1 (1p34.1), el cual posee 10 exones en un total de 3kb [9] y codifica para una proteína de 367 aminoácidos y una masa molecular de 40.8 kD[9]. Dicha proteína es la enzima uroporfirinógeno descarboxilasa, que genera la conversión uroporfirinógeno a coproporfirinógeno a través de la eliminación de las cuatro cadenas laterales de carboximetilo[10].

Se han identificado 50 mutaciones diferentes asociadas a esta enfermedad y también factores ambientales desencadenantes[13]. El ARNm mensajero es el la variante del transcripto número 2 (identificada como NR_036510.1)[14], y a partir del mismo se indican los en la proteína. En Argentina, la mutación más hallada fue H63D, que produce una mutación missense de Histidina por Aspartato en la posición 63 de la proteína. Esto significa que los codones CAU, CAC que codifican para histidina, cambian su primera base de una citocina a una guanina, para dar los codones codificantes para aspartato GAU, GAC[15].

Por otro lado presenta una penetrancia incompleta[3], por lo que solo un 10% de los portadores de esta alteración manifiesta la enfermedad[8]. Dicha expresión fenotípica puede verse influenciada por otros factores ambientales, entre los que podemos mencionar el uso de alcohol y tabaco, exceso de hierro, exposición a químicos aromáticos polihalogenados, estrógenos, hepatitis, infecciones por VIH y hemocromatosis hereditaria por mutaciones en el gen HFE [5,6,10,14]. Estos desencadenan la enfermedad ya que reducen la actividad de la enzima uroporfirinógeno III descarboxilasa del 50% al 20%, y generan así la acumulación de porfirinas[10].

En Argentina, la porfiria cutánea tardía del tipo I es más frecuente en hombres (4:1), probablemente debido a la mayor exposición a factores desencadenantes, siendo el virus de la hepatitis C el más prevalente (35,2 %)[15]. Por otro lado, la variante tipo II se cree que afecta a hombres y mujeres en igual proporción[8].

En la porfiria cutánea tardía el principal síntoma es la fotosensibilidad cutánea, manifestándose en ampollas y

lesiones de la piel ante la exposición a la luz[1]. Otro signo de la enfermedad es la coloración rojiza o café de la orina, generada por la eliminación de las porfirinas a través de la misma[1,6]. Este tipo de porfiria no posee manifestaciones neuro viscerales[6].

TIPO III O HEPATOERITROPOYÉTICA Anteriormente se mencionó que si la mutación en el gen URO-D se encuentra en heterocigosis se desarrolla PCT tipo II, pero también existe la posibilidad que la alteración se presente en ambos alelos (homocigosis). Este es el caso de la denominada porfiria cutánea tardía tipo III o porfiria hepatoeritropoyética. En estos pacientes la actividad enzimática es extremadamente baja (7-8%), tanto en el tejido hepático como en los eritrocitos, por lo que se manifiesta en los primeros años de vida y de manera más grave que el tipo II[5,6,10]. En Argentina solamente se han identificado alrededor de 30 casos de este tipo[5].

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico en general puede establecerse al considerar los antecedentes clínicos y familiares, el examen físico, y análisis de laboratorio apropiados, como espectrofotometría o una biopsia hepática[6,15].

El diagnóstico de la porfiria cutánea tardía de tipo familiar se establece en el caso índice mediante los indicadores nombrados anteriormente y mediante la identificación de una variante patogénica en heterocigosis en el gen URO-D. Para esto se utilizan distintas técnicas de diagnóstico genético, las cuales pueden ser de un solo gen o de un panel multi genético.

Primero se amplifica en el gen por medio de la técnica de PCR y luego se procede al análisis del mismo mediante secuenciación, preferencialmente Next generation sequencing como se explicará en el próximo párrafo. Si ninguna variante patológica fue encontrada se procede a un análisis de deleción o duplicación en el gen, en el cual se pueden utilizar varios métodos como PCR cuantitativa, PCR de largo rango (que permite la amplificación de longitudes de ADN que generalmente no se pueden amplificar por métodos de PCR rutinarios)[16], MLPA ("multiplex ligand probe amplification", que suele utilizarse para amplificar simultáneamente los exones de un gen utilizando primers para cada uno) o microarray[17]. En la actualidad, debido a los bajos costos, se está reemplazando la secuenciación clásica por la tecnica de next generation sequencing[18]. Estas técnicas incluirían Illumina, SOLiD, Ion Torrent y PacBio.

En el caso de la detección del Gen URO-D, existe un estudio (GTR000519417.9) que usando Next generation Sequencing (NGS) cubre la región codificante del gen, incluyendo 10 bases de ADN no codificante flanqueando cada exón que se amplificará. El ADN se extrae de la muestra y se secuencia utilizando el método Illumina. Esta técnica utiliza oligonucleótidos unidos a una matriz y terminadores-marcados de unión reversible. Los fragmentos se unen a los oligonucleótidos y son ampliados, pero los terminadores que se remueven luego de cada ciclo para reutilizarse. Los resultados se comparan a través de programas computacionales, y las variantes patogénicas (clase V), probablemente patogénicas (clase IV) y de significado incierto (variante III) se confirma utilizando secuenciación Sanger. Se analizan además polimorfismos de repeticiones en tándem ya que ciertos podrían relacionarse con la funcionalidad de la enzima, estos se confirman con aCGH, MLPA, o PCR antes de ser reportados[19].

Dentro del panel multigenético no solo se incluye el gen UROD sino también otros de interés que pueden aportar a un diagnóstico diferencial. Este panel podría ser el "Panel de secuenciación para porfirias cutáneas/crónicas con detección de CNV (variación del número de copias)" (dicho código de pedido es GTR000552988.4), que incluye además de la detección de la porfiria cutánea tardía del tipo II (del Gen UROD del cromosoma 1p34.1), la protoporfiria eritropoyética ligada al X (gen ALAS 2 del cromosoma Xp11.21); la porfiria eritropoyética congénita (gen UROS del cromosoma 10q26.2); la protoporfiria eritropoyética (gen FECH del cromosoma 18q21.31); la Coproporfiria hereditaria (gen CPOC del cromosoma 3q11.2) y la porfiria variegata (gen PPOX del cromosoma 1q23.3)[20].

Por su carácter de penetrancia incompleta, el diagnóstico presintomático en las familias afectadas es fundamental para la detección de los portadores asintomáticos y su asesoramiento para evitar la exposición a compuestos porfirinogénicos a fin de prevenir el desencadenamiento de la enfermedad[3].

En argentina existe un centro dedicado exclusivamente al diagnóstico tanto genético como bioquímico de todas las porfirias. Es el Centro de Investigaciones sobre Porfirinas y Porfirias (CIPYP) dependiente del Hospital de Clínicas y del CONICET[21].

TRATAMIENTO

Actualmente el tratamiento de la porfiria cutánea tardía es sintomático para las lesiones cutáneas[14]. Además, se busca la reducción de los niveles de hierro circulante a través de flebotomías [22,23] o del tratamiento con medicación, como la cloroquina y la deferoxamine. La fotoprotección tanto física con ropa como en la forma tópica con protectores que tengan filtros UVB y UVA de alta protección son parte importante de estos tratamientos.

La cloroquina bloquea las porfirinas y ayuda a su excreción, reduciendo así sus niveles en el organismo. Se debe indicar con sumo cuidado ya que incluso en las dosis normales puede generar necrosis hepática aguda[24]. Sin embargo, la respuesta al tratamiento de cloroquina depende del perfil genético del paciente: aquellos que tienen un polimorfismo C282Y heterocigota en el gen HFE, (codificante para la proteína homónima encargada de la regulación de la absorción del hierro) responden a este medicamento; mientras que si se es homocigota padece de hemocromatosis hereditaria, y no responde[2]. Otra alternativa para el tratamiento es la deferoxamina, que es un agente quelante que promueve la remoción del exceso de hierro. Del mismo se realizó un estudio piloto en fase 3 (código identificador: NCT00599326) como tratamiento para la porfiria cutánea tardía[25].

Propuesta de terapia génica

Al deducir que los desencadenantes de la expresión de esta enfermedad son la sobrecarga de la vía metabólica (por exceso de hierro) y la disminución de actividad de esta enzima (por ejemplo, por lesión hepática durante hepatitis); suponemos que un método posible para la mejoría de esta condición es la terapia génica de adhesión de un gen nuevo funcional, o bien la reparación del alelo mutado.

Para la transfección del nuevo material genético dispondremos de vectores virales, sin embargo el más utilizado es el Virus Adeno-Asociados recombinante debido a su excelente perfíl de seguridad en comparación al Adeno-Virus. Además al incorporarse al torrente sanguíneo el primer sitio de transfección es el hígado[26].

Adenovirus (AV) Virus Adeno-Asociados (AAV)

Transfecta células en división y células quiescentes.

Se deposita episomalmente, no se integra al genoma. Mayoritariamente se deposita episomal. Puede integrarse al genoma (preferencias por el brazo q13.4-ter del cromosoma 19)

Generan una respuesta inmune. Activa linfocitos citotóxicos, linfocitos CD4+; que destruyen las células transfectadas. Activa linfocitos B, cuyos anticuerpos dificultan una consiguiente administración de más virus. Respuesta inmune menor. Puede erradicarse al inhibir la expresión del toll-receptor 9.

Tabla 2: Comparación entre Adenovirus y Virus Adeno-Asociados (27,28).

Adenovirus (AV)	Virus Adeno-Asociados (AAV)
Transfecta células en división y células quiescentes.	
Se deposita episomalmente, no se integra al genoma.	Mayoritariamente se deposita episomal. Puede integrarse al genoma (preferencias por el brazo q13.4-ter del cromosoma 19)
Generan una respuesta inmune. Activa linfocitos citotóxicos, linfocitos CD4+; que destruyen las células transfectadas. Activa linfocitos B, cuyos anticuerpos dificultan una consiguiente administración de más virus.	Respuesta inmune menor. Puede erradicarse al inhibir la expresión del toll-receptor 9.

Si bien el virus adeno-asociado es el más seguro, también presenta ciertas desventajas.

Para su obtención requiere una co-transfección con dos plásmidos un plásmido helper que contenga el transgen flanqueado por repeticiones terminales invertidas (ITRs) y otro que codifique para genes de replicación, de cápsula y proteínas adenovirales (ya que requiere de una "infección conjunta" con adenovirus)[28].

El serotipo a utilizar es controversial. En modelos murinos el serotipo 8 logró un 40% de transfección, y mostró una eficacia mayor que los serotipos 2 y 5[26,27]. Sin embargo se cree que en los humanos sería más eficiente una cápside quimera que transporte 5 cápsides parentales de Virus adeno-asociados diferentes[28].

Una vez discutido el vector, dentro de su genoma podríamos incluir una copia del gen URO-D. Este podría recombinarse homólogamente con el alelo mutado de la célula transfectada y repararlo[28], o mantenerse episomal y ser transcripto para aumentar la cantidad de enzima funcional. Otro enfoque para la reparación del ADN podría ser integrar un método para reparar la mutación puntual que posee. Podría el mismo ser incorporado dentro de la célula usando un vector viral.

Actualmente está en desarrollo una nueva estrategia experimental para corregir enfermedades metabólicas generadas por la mutación de un solo nucleótido, que se basa en un quimeróplasto[27]. Los quimeroplastos son oligonucleótidos que combinan ADN y ARN (en la zona de oligonucleótidos target), metilados para resistir las endonucleasas. Estos poseen mayor actividad de recombinación y están diseñados para hibridar con el ADN target en el genoma. Una vez unido, induce un cambio missmatch y se utiliza el quimeroplasto como molde para la reparación de la mutación puntual[28].

Utilizando como ejemplo la mutación más común en Argentina (H63D) podría crearse un quimeroplásto que indique un missmatch en la primera base del codón que codifica para la posición 63, que sería una guanina, para que al repararse volviese a incluirse una citosina y se recupere el aminoácido histidina. Siguiendo este ejemplo, podrían corregirse otras mutaciones de este gen que se deban a un cambio de base que genere una mutación missense o una mutación puntual que modifique el sitio de splicing de un intrón.

Por último, el sistema CRISP/Cas9 podría servir al momento de corregir una mutación. Este se basa en una endonucleasa guiada por ARN, que constituye un sistema de defensa inmune adaptativo contra fagos, virus y plásmidos de bacterias y archea. Incorporando ADN codificante para la endonucleasa Cas9, y un ARN guía para el sitio a cortar, el sistema puede ser utilizado para generar un corte de la doble hebra en el sitio puntual de la mutación e inducir una reparación por recombinación homóloga[28]. Ese ARN guía puede variar según la mutación que se busca reparar.

CONCLUSIÒN

El diagnóstico para esta enfermedad está en constante avance, como puede verse en las nuevas técnicas basadas en paneles de genes estudiados por next generation sequencing. Sin embargo, consideramos que el tratamiento podría mejorar. Si bien están investigando nuevos medicamentos que funcionen como quelantes de hierro (deferoxamina), los mismos siguen basándose en reducir síntomas o buscan reducir los niveles de hierro, que es el factor ambiental predisponente.

Creemos que es necesario desarrollar una terapia correctiva,que serviría no solo para la Porfiria Cutánea Tardía sino también para la porfiria hepato-eritropoyética, cuya mutación se encuentra en el mismo gen (URO-D) pero en homocigosis.

REFERENCIAS

1.- Blanco A, Blanco G. Medical biochemistry. Academic Press, an imprint of Elsevier; 2017.

2.- Handler NS, Handler MZ, Stephany MP, Handler GA, Schwartz RA. Porphyria cutanea tarda: an intriguing genetic disease and marker. Int J Dermatol. 2017;56(6):e106-e117

3.- ¿Sabe Ud. qué son las Porfirias? [Internet]. IntraMed. Disponible en: http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=55921 [fecha de último acceso: 08/05/2018]

4.- Porphyria cutanea tarda as the most common porphyria. - Acta dermatovenerologica Croatica: ADC. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18093456 [fecha de último acceso: 05/06/2018]

5.- Melito VA, Rossetti MV, Parera V E, Batlle A. Porfirias poco frecuentes: Casos detectados en la población argentina. Rev. argent. dermatol. [Internet]. 2006 Dic. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2006000300003&lng=es. [fecha de último acceso: 08/05/2018].

6.- McKusick VA, #176100 Porphyria Cutanea Tarda [Internet]. 6/2/1986. [Updated 07/09/2016]. In: O'Neill MJF, editors. OMIM . Disponible en: https://www.omim.org/entry/176100 [fecha de último acceso: 05/06/2018]

7.- Méndez M, Rossetti MV, Batlle AM del C y Parera VE. The role of inherited and acquired factors in the development of porphyria cutanea tarda in the Argentinean population. J Am Acad Dermatol 2005; 52: 417-424

8.- Sánchez MF, Navarrete J, Buchroithner C. Porfiria cutánea tarda: Revisión de la literatura a propósito de un caso. Rev. Chilena Dermatol. 2015; 31(3): 265-271. Disponible en: https://www.sochiderm.org/web/revista/31_3/7.pdf [fecha de último acceso: 08/05/2018]

9.- Bocchini CA. * 613521 Uroporphyrinogen decarboxylase;[Internet]. 8/6/2010 [Updated 09/11/2013]. In: Al-Aama J, editors.OMIM. Disponible en: http://omim.org/entry/613521 [fecha de último acceso: 05/06/2018].

10.- UROD gene - Genetics Home Reference [Internet]. U.S. National Library of Medicine. National Institutes of Health; Disponible en: https://ghr.nlm.nih.gov/gene/UROD#conditions [fecha de último acceso: 05/06/2018]

11.- Ramanujam V-MS, Anderson KE. Porphyria Diagnostics-Part 1: A Brief Overview of the Porphyrias. Current Protocols in Human Genetics. 2015 Jan;

12.- Pilot Trial of Deferasirox in the Treatment of Porphyria Cutanea Tarda - Full Text View [Internet]. Home - ClinicalTrials.gov. Disponible en: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00599326 [fecha de último acceso: 05/06/2018]

13.- Iribas J L, Weidmann J, Reyes M A, Korol V, Coronica M, Sixto M et al . Porfiria cutánea tardía: Reporte de 5 casos. Rev. argent. dermatol. [Internet]. 2008; 89(1): 45-52. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2008000100007&lng=es. [fecha de último acceso: 05/06/2018]

14.- Batlle AM; Porfirias y Porfirinas. Aspectos clínicos, bioquímicos y biología molecular. Actualizaciones Médico Bioquímicas. La Plata: Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires; 1997.

15.- Rodwell VW. Harper: bioqui?mica ilustrada. McGraw-Hill; 2015.

16.- Biolabs, New England. "Long Range PCR." New England Biolabs: Reagents for the Life Sciences Industry, www.neb.com/applications/dna-amplification-pcr-and-qpcr/specialty-pcr/long-range-pcr

17.- Liu LU, Phillips J, Bonkovsky H; Porphyrias Consortium of the Rare Diseases Clinical Research Network. Familial Porphyria Cutanea Tarda. 2013 Jun 6 [Updated 2016 Sep 8]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK143129/ [fecha de último acceso: 05/06/2018]

18.- Wallace SE. Educational Materials - Genetic Testing: Current Approaches [Internet]. GeneReviews® [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2018. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279899/#app5.Multigene_Panels [fecha de último acceso: 05/06/2018]

19.- Porphyria Cutanea Tarda Type II/Hepatoerythropoietic Porphyria via UROD Gene Sequencing with CNV Detection - Tests - GTR - NCBI Advances in pediatrics. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/tests/519417/methodology/ [fecha de último acceso: 05/06/2018]

20.- Chronic/Cutaneous Porphyria Sequencing Panel with CNV Detection - Tests - GTR - NCBI. Advances in pediatrics. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/tests/552988/ [fecha de último acceso: 05/06/2018]

21.- CENTRO DE INVESTIGACIONES SOBRE PORFIRINAS Y PORFIRIAS [Internet]. Google Sites. Disponible en:https://sites.google.com/site/cipypconicet/Home[fecha de último acceso: 08/05/2018].

22.- Porfiria Cutánea Tarda (PCT) (internet) | European Porphyria Network Disponible en: http://porphyria.eu/es/content/porfiria-cutanea-tarda-pct#6[fecha de último acceso: 08/05/2018].

23.- Bonkovsky HL. Porfiria cutánea tardía - Trastornos endocrinos y metabólicos - Manual MSD versión para profesionales. MSD Manual Consumer Version. Disponible en: https://www.msdmanuals.com/es-ar/professional/trastornos-endocrinos-y-metab%C3%B3licos/porfirias/porfiria-cut%C3%A1nea-tard%C3%ADa#v8380733_es [fecha de último acceso: 05/06/2018]

24.- Motswaledi M. The diagnosis and management of porphyria cutanea tarda (PCT). South African Family Practice. 2009;51(3):186-187.

25.- Pandya, A. Pilot Trial of Deferasirox in the Treatment of Porphyria Cutanea Tarda (internet) - ClinicalTrials.gov Disponible en: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00599326?cond=Porphyria+Cutanea+Tarda&rank=1[fecha de último acceso: 05/06/2018]

26.- Conlon TJ, Cossette T, Erger K, Choi Y-K, Clarke T, Scott-Jorgensen M, et al. Efficient Hepatic Delivery and Expression from a Recombinant Adeno-associated Virus 8 Pseudotyped ?1-Antitrypsin Vector. Molecular Therapy. 2005;12(5):867-875.

27.- Zern MA, Kresina TF. Hepatic drug delivery and gene therapy. Hepatology. 1997;25(2):484-491

28.- Aravalli RN, Belcher JD, Steer CJ. Liver-targeted gene therapy: Approaches and challenges. Liver Transplantation. 2015;21(6):718-737.

CORRESPONDENCIA:
Ornella Agnese
Instituto Universitario

Hospital Italiano de Buenos Aires,
Argentina
Email: ornella.agnese @ hospitalitaliano.org.ar

Comentario de la revisora Paula A. Enz Dermatóloga y Geriatra. Sub-Jefa del Servicio de Dermatología del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Es importante interrogar a estos pacientes acerca de la existencia de una ingesta excesiva de alcohol, así como evaluar la posible presencia de diabetes mellitus, ya que una intervención sobre estas patologías, junto con la fotoprotección, puede contribuir mucho a la mejoría de las lesiones

---

Comentario de la revisora Dra. Anita Amalia Rossi MD Dermatóloga consultora del Hospital de Niños de La Matanza. Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Otras manifestaciones que deben buscarse en un paciente con sospecha de porfiria cutánea tardía, es la hipertricosis facial, y la hiperpigmentación de zonas fotos expuestas, siendo un signo muy interesante el oscurecimiento o la desaparición de las canas. También puede observarse en algunos casos induración esclerodermiforme de la piel, al punto de poder llegar a ser diagnóstico diferencial con la escelrodermia sistémica.

Revista Electrónica de Biomedicina
Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

Letters to the Editor / Cartas al Editor

CONCEPTO DE SALUD EN EL ANCIANO FRÁGIL

Ángela María Benjumea Salgado, MD.
Especialista en Medicina Interna y Geriatría. Universidad de Caldas. Manizales. Colombia

Email: angela.benjumea @ ucaldas.edu.co

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2019;2:62-67.

Señor Editor:

La conceptualización de la salud es un tema de debate permanente, diciendo su actual definición de la OMS (Organización Mundial de la Salud) que "la salud es un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de dolencias o enfermedades, a fin de permitir a las personas llevar una vida social y económicamente productiva (OMS, 1948)".

Sin embargo, dicha definición está actualmente sujeta a cambios y proposiciones, debido a centrarse en la ausencia de enfermedad y no en la salud en su sentido amplio, pues se observa en ella la confluencia de perspectivas de salud negativa y positiva, la ausencia de enfermedad sigue vigente, sobretodo en el ámbito de la asistencia profesional médica y en todos los campos de salud, donde ninguna persona bajo este concepto querrá tener una enfermedad médica.

Desde este concepto de salud negativa la valoración social interpreta la disfunción como perjudicial y existe circularidad entre disfunción y desorden; incorpora síndromes clínicos, desviaciones estructurales, funcionales, mecanismos etiológicos y patogénicos que dan a este concepto múltiples interpretaciones y lo alejan de su interpretación única. La ausencia de enfermedad no garantiza la salud, el concepto de salud positiva incluye dimensiones como salud física, social, espiritual, emocional, moral (percepción de su vida y bienestar) y entiende la salud como propiedad de la persona no solo en el nivel inferior orgánico, sino también la vivencia de estar sano, tener salud, y estar saludable como concepto diferente en cada persona[1]; y es acá donde se quiere reflexionar con respecto al concepto de salud del paciente anciano, quien la mayoría de las veces tiene carga de comorbilidad y le preocupa menos su salud y más sus aspectos sociales, familiares y personales.

Resulta entonces que, ¿es posible estar severamente discapacitado, con dolor, cerca de la muerte y sentirse saludable? Si, podría ser así! Esto invita a reconocer que la adaptación y la resiliencia son factores individuales en cada ser humano que moldean al propio

concepto de salud y bienestar. Las personas responden de forma diferente a las lesiones, de modo que existen personas con problemas de salud menores que se sienten discapacitados y otros con problemas de salud severos que se sienten satisfechos[2,3].

Concepto de salud en el anciano y envejecimiento saludable

El concepto de salud tiene una interpretación múltiple y de carácter cambiante, lo cual abandona la seguridad que proporciona un concepto unificado. Se necesita una conexión teórica entre las diferentes aproximaciones proporcionando una justificación epistemológica y base teórica de reconstrucción contenida en los diferentes modelos de salud, que pueden ser todos ellos de utilidad según el momento del proceso salud-enfermedad[1].

El modelo biopsicosocial, propuesto por Engel (1977), enmarca la salud dentro de la teoría general de sistemas que asume de manera explícita la multiplicidad de causas de la salud, es una propuesta integradora, comprehensiva y sistémica de los niveles, biológico, psicológico y social del individuo; este modelo proporciona una gran flexibilidad en la aproximación a la salud. Si bien es cierto que carece de una estructura consolidada de factores o dimensiones, esto mismo otorga al modelo libertad suficiente como para explorar las múltiples causas presentes en los problemas de salud[1].

En este modelo se sitúa la construcción del concepto de salud en el anciano y de envejecimiento saludable, desde el nivel biológico centrado en evadir el daño celular y molecular durante el periodo más largo posible del curso de la vida y desde un nivel molar que involucra el proceso biomédico y las habilidades comportamentales y lo define como la demora máxima de enfermedad, discapacidad y mortalidad, es en este nivel molar donde el interés científico ha desarrollado una propuesta de modelo integrativo entre teorías del envejecimiento saludable comprobado con proposiciones y evidencia emergente como se explica a continuación[4].

Proposición n. 1: proceso de promoción de la salud: factores psicosociales positivos predicen mejor la regulación biológica.

Más allá de la visión positiva en el concepto de salud se requiere un abordaje de múltiples aspectos de bienestar (como las relaciones positivas con otros, propósito de vida, interacción con el medio ambiente) en la vida de las personas y luego sondear circuitos neuronales y sistemas fisiológicos que subyacen a estas fortalezas psicosociales, al respecto está documentado en la literatura cómo personas con altos niveles de bienestar y afecto positivo han mostrado baja morbilidad, menor dolor, incremento de la longevidad, disminución en la incidencia de ataque cerebrovascular y mejores controles glucémicos.

Hábitos saludables como el ejercicio incrementan los niveles séricos de IGF-1 (factor de crecimiento insulina tipo 1), que es un protector vascular y de enfermedad coronaria. La importancia de ésta vía biológica deriva de hallazgos en ancianos centenarios saludables con altos niveles de IGF-1.

Proposición n. 2: Proceso de resiliencia: factores psicosociales positivos protegen contra los efectos nocivos de la adversidad externa.

Niños que vivieron en condiciones adversas como pobreza extrema y maltrato intrafamiliar, demostraron ser competentes, confidentes y cuidadosos en la vida adulta con atributos en sus personalidades, habilidades intelectuales y redes sociales externas construidas.

En el otro extremo de la vida, ha habido énfasis considerable en la capacidad de reserva de las personas mayores, definida como el potencial de cambio y crecimiento continuo relacionada con funcionamiento psicológico positivo en múltiples dominios (cognición, autodominio e interacciones sociales) pero con capacidad limitada en los desafíos de la vida real.

Cómo la resiliencia psicológica está relacionada con la biología es aun campo de investigación, se ha descrito 11 patrones de respuesta neuroquímica al estrés agudo en personas con personalidad resiliente (cortisol, DHEA-dehidroepiandrosterona, hormona liberadora de corticotropina, sistema norepinefrina- locus coeruleus, neuropéptido Y, galanina, dopamina, serotonina, receptores de benzodiacepinas, testosterona y estrógenos), muchos de estos relacionados con psicopatología, pero con conexión a mecanismos neurales del proceso de motivación y recompensa (hedonia, optimismo), respuesta y adaptación al miedo y comportamiento social adaptativo (altruismo, unión y trabajo en equipo), todas ellas características de resiliencia.

Proposición n. 3: proceso de recuperación y reparación: factores psicosociales positivos facilitan la recuperación de las capacidades funcionales y biológicas.

Las expectativas positivas predicen mejor estado de salud, los optimistas tienen mejor recuperación postquirúrgico. A nivel biológico, la tasa de reparación de DNA (ácido desoxirribonucléico) es dependiente de varios factores como el tamaño de la célula, su edad y el medio ambiente extracelular; una célula que ha acumulado una cantidad de lesión en el DNA o un DNA que ha perdido la capacidad de reparar daños, entra en 3 posibles estados: senescencia, apoptosis, división celular descontrolada; estudios han encontrado asociación entre pobres redes de apoyo parenteral y lesiones en el DNA, posiblemente el eje simpático- adreno- medular media efectos de estrés en el DNA si éste eje se activa por largo tiempo y vía inducción de estrés oxidativo genere lesión; por ejemplo la hostilidad incrementa niveles de norepinefrina y esta induce lesión en el DNA.

No hay evidencia suficiente en el lado positivo de la influencia psicosocial y su rol en promover reparación del DNA; pero la restricción calórica, fenómeno implicado en el incremento de la esperanza de vida puede alterar favorablemente la reparación.

Proposición n. 4: proceso de compensación: las fortalezas psicológicas o biológicas pueden compensar las consecuencias negativas de la debilidad bilógica o psicológica.

Interacción entre factores psicosociales y biológicos positivos y negativos, un factor positivo minimiza el negativo. Mujeres ancianas con eficiencia del sueño e interacciones sociales positivas ha evidenciado niveles séricos de IL-1 (interleucina- 1) normales al contrario que quienes presentan trastornos del sueño y pobre interacción social.

Proposición n. 5: proceso de expresión genética: factores psicosociales como mitigantes de lo negativo y promotores de lo positivo.

Factores psicosociales que previenen la expresión de marcadores genéticos de enfermedad como en las personas portadoras del gen apolipoproteina E para enfermedad de Alzheimer, nonagenarios o centenarios sin expresar la enfermedad a pesar de tener la carga genética, se propone que trayectorias genéticamente determinadas pueden ser modificadas por nuevas influencias o señales medio ambientales. Se ha propuesto una teoría en la cual el genoma es programado por el epigenoma, el cual es estimulado por vías de señalización en el cerebro y a su vez activado por estímulos medioambientales, que determinan la accesibilidad a la maquinaria de transcripción, la cual transcribe los genes en mensajeros RNA (acido ribonucleico), y el destino de un gen es determinado por la manera en que es marcado y programado por la modificación de cromatina, metilación DNA y el RNA no codificado; esto es que se comporta como un polimorfismo genético, que promueve o silencia la expresión génica[4].

Es claro que se carece de una teoría científica de salud en el envejecimiento saludable, los campos de la ciencia que estudian aspectos biológicos del envejecimiento y la longevidad como la biogerontología, se sitúan entre unos enfoques antienvejecimiento dirigido en gran medida al tratamiento de las enfermedades y otros enfoques hacia el campo del mantenimiento, promoción y mejora de la salud; se requiere una integración filosófica y científica dentro de las ciencias del envejecimiento y la salud que proporcione un marco integrativo explicativo similar al de otras teorías científicas[5].

Fragilidad

La fragilidad física es definida por el consenso de fragilidad como un síndrome médico con múltiples causas y contribuyentes que se caracteriza por disminución de la reserva y función fisiológica que incrementa la vulnerabilidad en los individuos para desarrollar dependencia y/o muerte. La fragilidad puede ser física, psicológica o tener los dos componentes, es una condición dinámica que puede empeorar o mejorar en el tiempo[6].

El concepto de fragilidad está en constante cambio en la literatura, y existe un debate progresivo acerca de cómo definirlo, lo cierto es que a la fecha y desde 2001 se ha propuesto dos modelos para definir fragilidad física, el propuesto por Rockwood, consiste en un modelo de déficits fisiológicos acumulados o factores de riesgo cuantificados que constituyen el índice de fragilidad y predisponen a una condición de salud y resultados adversos como hospitalización y/o muerte y el otro modelo propuesto por Fried y Watson, basado en el fenotipo de fragilidad, constelación de 5 componentes: pérdida de peso no intencionada, auto reporte de agotamiento o debilidad, marcha lenta, baja fuerza de agarre y bajo nivel de actividad física y se constituye como un síndrome médico o geriátrico; sea cual sea el modelo y el abordaje se coincide en tres aspectos: uno, la fragilidad es multidimensional, con factores físicos y psicosociales involucrados en su desarrollo; dos, su prevalencia incrementa con la edad y es la consecuencia extrema del proceso normal de envejecimiento y tres, la fragilidad es dinámica, un individuo puede fluctuar entre estados de severidad de la fragilidad[7].

Las personas con fragilidad tienen peores desenlaces en su salud, riesgo de mayor uso de servicios de salud comunitario y hospitalario, institucionalización y muerte[6,7]. La fragilidad es potencialmente prevenible, hasta el punto de no retorno como la fase pre muerte, es por esto que la estrategias para prevenir y disminuir la progresión de la fragilidad es ahora una prioridad.

¿Cómo podemos definir salud en el anciano frágil?, ¿cómo podemos definir fragilidad con el concepto de salud modificado?

En el año 2011, en la conferencia danesa un grupo de expertos interesados en el tema de redefinir el concepto de salud hasta la fecha propuesto por la OMS, propuso el cambio hacia un concepto dinámico ligado a la resiliencia y capacidad de afrontamiento, con énfasis en la capacidad de adaptación y autogestión en los niveles social, mental y físico[7]. Bajo ésta perspectiva, se podría definir fragilidad agregando el término "debilidad de", así: salud es la resiliencia o capacidad de afrontamiento para mantener y restaurar la integridad, el equilibrio y el sentido de bienestar en tres dominios: físico, mental y social, y fragilidad es la debilidad de (salud es la resiliencia o capacidad de afrontamiento para mantener y restaurar la integridad, el equilibrio y el sentido de bienestar en tres dominios: físico, mental y social).

En esta propuesta conceptual, la salud es vista como un tetraedro con tres aristas y estructuras de soporte secundarias, una o más de las aristas puede debilitarse y ser parcialmente compensada por estructuras de soporte secundario. El tetraedro conserva su estructura (el paciente mantiene la integridad y afrontamiento) pero es debilitado, con menor capacidad de soportar agresiones (estresores). La debilidad o agotamiento de una o más de las aristas cuando las estructuras de soporte son pobres o inexistentes, debilita la estructura hasta el punto de su colapso (eventos adversos de salud) que puede ser reversible o irreversible[8].

Abordar salud en el anciano es complejo, la fragilidad es el punto extremo final común del envejecimiento que puede acelerarse por la coexistencia de comorbilidad inestable o no compensada, con resultados adversos funcionales, sociales y económicos conocidos. El concepto de salud en el anciano frágil obedece una mirada multidimensional que permita entender como a pesar de los déficits en los sistemas fisiológicos, la integridad o satisfacción en los aspectos sociales, económicos y familiares le permiten sentirse saludable.

En conclusión, no hay una teoría científica que explique el envejecimiento saludable, se plantea un modelo biopsicosocial propositivo que abarca la naturaleza múltiple y dinámica del proceso salud-envejecimiento- enfermedad. Se requiere de investigación futura para dilucidar si el incremento de la sobrevida en personas frágiles resultará en expansión de la morbilidad y discapacidad con resultados negativos en la esperanza de vida saludable.

Más allá de la teorización, que es indispensable y la espera del fruto de las investigaciones y construcciones en curso y futuras, en los último años, diferentes grupos de estudios y de expertos como la conferencia internacional de enfermedad y envejecimiento (ICAD), sociedades nacionales e internacionales de gerontología y geriatría, han centrado su interés en profundizar el conocimiento del envejecimiento y la enfermedad relacionada con la edad y cómo mantener a los ancianos saludables y activos; el mantenimiento de la calidad de vida es la principal meta de la medicina moderna y se invita a trasladar los conceptos hacia envejecimiento exitoso, saludable y óptimo, lo cual implica asegurar el mantenimiento de la función física y cognitiva, así como mantener a los pacientes activos y empoderados con la vida y sus necesidades.

Queda siempre abierta la invitación para estudiar la complejidad del proceso del envejecimiento y mejorar el conocimiento de las transiciones y trayectorias del

envejecimiento exitoso que permitan en cada población mejorar la salud a través de políticas que generen un sistema más fortalecido y receptivo en cuanto a las necesidades de los ancianos y que brinden información acerca de temas específicos como: determinantes en los cambios biológico, físico y psicosocial en el tiempo de vida, factores genéticos y epigenéticos en el proceso de envejecimiento, la variabilidad entre individuos que experimentan o no un envejecimiento saludable.

REFERENCIAS

1. Juarez, F. El concepto de salud: Una explicación sobre su unicidad, multiplicidad y los modelos de salud. International Journal of Psychological Research, 2011;4(1), 70-79.

2. Smith R, O'Grady L, Jadad AR. In search of health. J Eval Clin Pract. 2009;15(4):743-744

3. Huber M, Knottnerus JA, Green L, van der Horst H, Jadad AR, Kromhout D, Leonard B, Lorig K, Loureiro MI, van der Meer JW, Schnabel P, Smith R, van Weel C, Smid H. BMJ. 2011;343:d4163.

4. Vern L. Bengtson, Merril Silverstein, Norella M. Putney, Daphna Gans. Handbook of Theories of Aging. Chapter 7 Understanding Healthy Aging: Key Components and Their Integration. Second edition, 2009.

5. Sholl J. The sciences of healthy aging await a theory of health. Biogerontology. 2020; 21:399–409

6. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, Cesari M, Chumlea WC, Doehner W, Evans J, Fried LP, Guralnik JM, Katz PR, Malmstrom TK, McCarter RJ, Gutierrez Robledo LM, Rockwood K, von Haehling S, Vandewoude MF, Walston J. J Am Med Dir Assoc. 2013;14(6):392-397.

7. Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, Kowal P, Onder G, Fried LP. Frailty: implications for clinical practice and public health. Lancet. 2019;394(10206):1365-1375.

8. Boers M, Cruz Jentoft AJ. A New Concept of Health Can Improve the Definition of Frailty. Calcif Tissue Int 2015; 97:429-431.

CORRESPONDENCIA:

Ángela María Benjumea Salgado, MD.
Especialista en Medicina Interna y Geriatría.
Universidad de Caldas.
Manizales. Colombia
Email: angela.benjumea @ ucaldas.edu.co