



Médicos Eficientes para el Siglo XXI

El siglo XXI se halla *ad portas*. Faltan escasos siete años para que se de inicio a una nueva era, esperada por todos con gran expectación. No habrá, por supuesto, un cambio brusco entre lo que viene aconteciendo en estos años finiseculares y lo que comenzará a ocurrir en el centenio que se avecina. Lo que ha de suceder será consecuencia de lo que las generaciones pasadas y presentes han venido haciendo, como también de lo que han dejado de hacer. Muy pocos serán los acontecimientos, producto del querer del hombre, que escapen a lo que se tiene previsto. La ciencia y la tecnología, que son las que avanzan con botas de siete leguas, serán las encargadas de asombrar al igual que lo han hecho en el presente siglo, convirtiendo en realidad muchos sueños tenidos como fantasiosos o como engendros de la ficción.

En los dominios de la medicina habrá, de seguro, increíbles adelantos. El conocimiento a fondo de lo que ocurre en la intimidad de la célula, hará posible la manipulación de los fenómenos fisiológicos y patológicos que permiten a la humanidad vivir y morir. El inicio y final de la vida seguirán ocupando la atención de los biólogos, y la ciencia los hará cada vez más suyos. Descifrado el genoma humano quedará abierto un anchuroso espacio donde irán a moverse fascinados y atrevidos los expertos en ingeniería genética. Por esta vía llegará a su plenitud la geneterapia, como también la derrota de muchas enfermedades adquiridas. Nuevos instrumentos y aparatos seguirán apareciendo con el propósito de explorar con más profundidad y precisión el organismo y corregir sus dolencias, dejando de lado procedimientos clínicos y técnicas quirúrgicas que durante siglos sirvieron para reconocer y tratar al enfermo. En fin, la medicina seguirá su marcha ascendente, impulsada por la ciencia y la tecnología.

No obstante todo lo que logren deparar la ciencia y tecnología juntas, la humanidad no podrá sacudirse de muchos de sus males. Continuarán las guerras, la pobreza, las hambrunas, las enfermedades... El mundo proseguirá su marcha y el hombre seguirá siendo el mismo: el lobo de su congénere, pese a los intentos de alejar a la bestia de su espíritu.

Colombia irá a progresar considerablemente en todos los terrenos. Así lo presagian los encargados de interrogar de manera técnica el futuro. En el ámbito de la salud, que es el que nos interesa ahora, habrá avances notables. El crecimiento de su población, de efectos tan deletéreos cuando se hace de manera desbordada, mantendrá el ritmo prudente que ha adquirido en los últimos años. De ser así, el país ingresará al siglo XXI con una población cercana a los 40 millones de habitantes, escasa si se compara con la extensión territorial que poseemos. El problema demográfico colombiano no será pues cuantitativo, sino producto del despoblamiento del campo con la consiguiente superpoblación de las ciudades. Este fenómeno migratorio, evidenciado en los últimos cuatro o cinco lustros, aparejará, como es fácil comprender, situaciones sanitarias especiales, a las que habrá que acomodar no sólo los programas de asistencia, sino también los de formación del personal de salud.

En los inicios del año 2000 habrá cerca de 45 mil médicos en ejercicio, localizados mayoritariamente en las grandes urbes, en virtud del fenómeno demográfico mencionado atrás, como también del imperativo tecnológico que caracteriza a la nueva medicina. Los médicos, de ser formados en moldes predominantemente técnicos y dependientes de sofisticadas y costosas tecnologías, se asentarán en sitios donde les sea más propicio ejercer la medicina que aprendieron, pues no estarán capacitados para hacerlos en medios de escasos o corrientes recursos. De seguro irá a acentuarse la tendencia hacia la especialización y superespecialización, con el consecuente estrechamiento del espectro de conocimientos. Esta tendencia reduccionista, vivida ya en los tiempos actuales, no es difícil explicarla, pues el cúmulo apabullante de conocimientos, que cada día enriquecen el patrimonio de las ciencias médicas, es tan grande que su cultor, el médico, para sentirse seguro, opta por conocer bien una ínfima cantidad de ellos.

Con las reformas que el Congreso Nacional habrá de imprimir a la seguridad social, se espera que para el año 2000 el cubrimiento de servicios de salud involucre a la totalidad de la población colombiana. Teniendo en cuenta las características de esa nueva seguridad social, habrá de establecerse una lógica competencia entre los prestadores de servicios públicos y privados, encaminada a captar afiliados. La cantidad de usuarios y la calidad de atención irán, por lo tanto, a constituirse en un gran desafío para la medicina y los médicos colombianos.

Es de suponer que los gobiernos que han de venir pugnarán por erradicar los factores que obligan al campesino a abandonar las zonas rurales. De lograrse ese propósito, la población del campo habrá de equiparse numéricamente a la urbana. Los médicos entonces, huyendo de la implacable competencia que acareará la concentración en las ciudades, se desplazarán en busca de más y mejores oportunidades para ejercer su profesión, pues la seguridad social estará obligada a velar también por el bienestar de los hombres del agro y de sus familias.

Dado que la atención que prestan los médicos especialistas y superespecialistas apareja mayores costos, será el médico general el llamado a atender las primeras consultas, constituyéndose en un agente básico para el éxito de la seguridad social en cuestiones de salud. Además de corresponderle resolver de primera intención el grueso de las consultas, será el encargado de remitir al especialista los casos que se escapen a su competencia. Así las cosas, se vislumbran buenos tiempos para el médico general, y mejores para aquellos cuya preparación les permita ser considerados "médicos de familia". Sin duda, éstos serán más importantes que los especialistas puros y, por ello, bien cotizados. Las instituciones prestadoras de servicios, oficiales o privadas, que cuenten en sus directorios profesionales con médicos de familia calificados, no solo ahorrarán recursos, sino que también aumentarán sus afiliados, pues el médico de confianza es alguien a quien la sociedad está extrañando. Su resurgimiento le daría un toque más humano al ejercicio de la profesión y permitiría rescatar valores que el reduccionismo y la mecanización han ahuyentado.

Es inobjetable que en la actualidad el ejercicio de la medicina entre nosotros se ha convertido en algo de verdad conflictivo, como el que el médico está expuesto a ser juzgado por tribunales de distinto orden: penales, civiles, administrativos, ético-disciplinarios y hasta eclesiales. A los anteriores hay que añadir un tribunal oculto, que siempre ha existido y que delibera y falla en silencio: la conciencia. A esa situación de conflicto que será de ocurrencia mundial, se ha llegado como consecuencia de la autonomía que en el acto médico le fue reconocida al paciente. Recuérdese que el comportamiento médico, desde los orígenes mismos de la medicina, fue paternalista y dogmático, en tanto que el del enfermo fue pasivo. De este reconocimiento surgió la promulgación de los derechos del enfermo, tutelados por instancias jurídicas. Además, la perspectiva de que el médico pueda ser demandado con miras a resarcir económicamente al paciente afectado por una mala práctica, ha excitado la acuciosidad de los profesionales del Derecho. Tal como van las cosas, a la vuelta de unos pocos años el médico en ejercicio, deberá estar cubierto por una costosa póliza que lo proteja de las eventuales demandas de carácter civil, que contra su patrimonio puedan entablarse. Sin embargo, ese seguro no será suficiente. La forma más efectiva y práctica de ampararse contra cualquier tipo de demandas, habrá de ser el cumplimiento de las normas y disposiciones que la sociedad, llámese Estado, Iglesia, institución científica o asistencial ha establecido y seguirá estableciendo para beneficio del individuo y la comunidad. Esas normas constituyen lo que algunos llaman la "moral objetiva", debiendo cumplirse con carácter de imperativo categórico, pues sirven de guía para el cumplimiento correcto del deber.

Vislumbrando así el panorama que se avecina para el médico colombiano, surge la pregunta: ¿De qué manera pueden contribuir las escuelas de medicina a que el profesional que formen logre adelantar con éxito y sin sobresaltos su misión? La respuesta es sencilla: asegurando la idoneidad científica y la idoneidad moral de los alumnos. La estrategia para conseguirlo, que es lo difícil, es responsabilidad del cuerpo directivo de cada escuela.

La idoneidad científica no es, como puede pensarse desprevenidamente, el atiborramiento de conocimientos de nuevo cuño, muchos de ellos aún no bien comprobados. La idoneidad científica en medicina hace relación a la disposición y capacidad del médico para afrontar y resolver (o contribuir a ello) satisfactoriamente los problemas de salud de las personas y la comunidad que le rodean. En otras palabras, a lo que debe aspirarse académicamente es a formar el "médico eficiente", vale decir, un buen médico general, sujeto clave, como ya dije, dentro del esquema de seguridad social que va a tener el país. Aún más, las facultades de medicina, antes de pretender ofrecer programas de especialización en disciplinas escogidas, de alcance limitados, deberá im-

ponerse la meta de estructurar uno de medicina familiar, pues esta, a no dudarlo, irá a ser la especialización del siglo XXI, no solo en Colombia, sino también en países de avanzada, los mismos que producen la ciencia y la tecnología. No sería descabellado ofrecer, junto al pénsum tradicional de 12 semestres, otro de 16 para aquellos que quieran complementar el título de “Médico” con el de “Médico de familia”. De esa manera se estaría a tono con los cambios que habrá de experimentar el país en cuestiones de salud.

Pero aquí no termina el compromiso de las escuelas de medicina. Su obligación no es únicamente la de responder por la idoneidad científica, es decir, por el virtuosismo técnico de sus estudiantes. Si bien es cierto que un médico preparado técnicamente no se verá muy expuesto a demandas por pecar de imperito o de imprudente, su falta de idoneidad moral lo habrá de llevar, en cambio, a responder con frecuencia por otro tipo de deslices. De ahí que sea obligación de las buenas instituciones modeladoras de médicos contribuir, asimismo, a la formación ética de los iniciados.

Hay quienes sostienen que la ética no es objeto de enseñanza, pues es algo del fuero interno de la persona. Tal postura ha conducido a que se incumpla la norma que obliga a mantener la cátedra de ética médica en todas las facultades de medicina (Ley 23 de 1981). De esa manera se está favoreciendo el extravío de los futuros médicos. Téngase presente que el actuar ético no es intuitivo; es el producto de un proceso inteligente, consciente, reflexivo, y la inteligencia, que es la misma conciencia, es susceptible de modelación. En otros términos, la conciencia, que es la “moral subjetiva”, puede y debe ser objeto de cultivo, de ejercitación para el bien. Por eso, grave responsabilidad cabe a los educadores si sólo se interesan por la idoneidad científico-técnica de sus alumnos, desdeñando la idoneidad ética, pues aquella sin ésta hace, médicos a medias. Y la tarea que espera al médico del siglo XXI requiere profesionales completos.

FERNANDO SANCHEZ TORRES

Profesor Honorario,
Exdecano de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional,
Presidente del Tribunal Nacional de Ética Médica.



Desarrollo y Pruebas de Campo de la Vacuna Sintética Contra la Malaria SPf66

- Doctores Mauricio Rojas, Roberto Amador, Mario Alberto Posada y Manuel Elkin Patarroyo
Instituto de Inmunología, Hospital San Juan de Dios, Universidad Nacional
de Colombia, Santafé de Bogotá.

De acuerdo a estadísticas recientes de la Organización Mundial de la Salud, se estima que 2100 millones de personas habitan en cerca de 100 países donde la malaria es una enfermedad endémica, afectando cerca de 270 millones de individuos anualmente y siendo la causa directa de por lo menos dos millones de muertos al año, especialmente de niños menores de cinco años de edad. Las medidas de control del vector y del parásito con insecticidas y quimioterapia parecían ser suficientes para la erradicación, pero a lo largo del tiempo se ha demostrado la poca eficacia de estas medidas, haciendo que el desarrollo de una vacuna sea esencial como un componente efectivo para el control y erradicación de la malaria especialmente en los países del tercer mundo.

Los primeros esfuerzos encaminados al desarrollo de una vacuna contra la malaria, se llevaron a cabo en la década de 1940 y por los siguientes 40 años se han centrado en el estudio de una vacuna contra los estadíos pre-eritrocíticos del parásito, especialmente el esporozoito. Solamente el desarrollo de las técnicas de cultivo en laboratorio del parásito a mediados de los setentas y a principios de los ochentas permitió el estudio de los antígenos de los estadíos sanguíneos asexuales y recientemente los antígenos de los estadíos hepáticos, sanguíneos sexuales y los mecanismos de interacción del parásito con el glóbulo rojo (21).

Desafortunadamente el desarrollo de la vacuna antimálica ha sido manejado más por intereses económicos en el desarrollo intelectual que por la necesidad real de aquellas poblaciones a las cuales estaría dirigida. Es por ello que la mayor parte de la investigación básica se lleva a cabo en países en los cuales la malaria no es un problema de salud. En los países donde la malaria es endémica generalmente se carece de los recursos, la infraestructura y el conocimiento

en las ciencias básicas para llevar a cabo un proyecto de esta naturaleza. Adicionalmente los escasos recursos económicos, las malas condiciones de vías e infraestructura de comunicaciones, como la condiciones ecológicas, hace que los métodos tradicionales de diagnóstico y fumigación no se implementen adecuadamente, lo que ha llevado a un aumento de la resistencia en las cepas del vector y del parásito a lo largo del mundo.

Con estas consideraciones en mente, nuestro grupo inició la investigación en el área de la inmunología de la malaria a principios de la década pasada, la cual ha llevado al desarrollo de la vacuna híbrida polimérica y sintética SPf66 cuyos ensayos de campo se han realizado en América, África y Asia.

La vacuna SPf66 es la primera generación de vacunas, con eficacia demostrada en estudios de campo, que combina el concepto de multiantigenicidad y multiestadío.

El camino para llegar a estas conclusiones no ha sido fácil; es por eso que en esta corta revisión queremos contar algunas de nuestras experiencias, que creemos con seguridad servirán a grupos futuros que tomen este mismo camino.

Vacunas antimálicas

Como es conocido, el parásito de la malaria presenta un ciclo de vida muy complejo en dos diferentes hospederos, el hombre y el mosquito, en cada uno de los cuales pasa por diferentes estadíos con características antigénicas diferentes (15, 16). Existen diferentes puntos en los cuales el sistema inmune puede atacar al parásito, y cada grupo de investigación en el mundo ha centrado sus esfuerzos en uno de los estados para desarrollar su vacuna.

Vacunas anti-esporozoito

Los esporozoitos son inyectados en la sangre, con la picadura de mosquito, permaneciendo en el torrente circulatorio por escasos segundos antes de invadir al hepatocito. Los primeros logros para inducir una inmunidad protectora se llevaron a cabo en los años 40 con la inducción de protección a la infección en aves luego de la inmunización con esporozoitos irradiados con luz ultravioleta. Posteriormente los esposos Nussensweig demostraron la generación de una inmunidad protectora en ratones luego de la inmunización con esporozoitos irradiados de *P. berghei*.

Estos ensayos condujeron a la realización de los primeros ensayos de protección en humanos en 1975, lográndose protección en seis de los trece participantes. Con estos experimentos se hizo evidente que es posible inducir una inmunidad en el individuo susceptible, lo que hace de éste un método potencialmente efectivo en el control de la enfermedad.

El conocimiento de la biología del parásito hizo posible disecar al esporozoito en cada uno de sus componentes antigénicos y conocer el papel de cada uno de ellos dentro de la biología del parásito. Cerca del 30% de la superficie del esporozoito está conformado por la proteína CS, una molécula que posee una región central inmunodominante que consta de 40 grupos de secuencias repetitivas de cuatro aminoácidos (Asn-Ala-Asn-Pro; NANP). Se han llevado a cabo varios intentos de vacuna con estas secuencias; dos de ellos en humanos (6, 11, 17). El primero utilizó la molécula R32tet₃₂, un antígeno recombinante (4) que contiene treinta copias de la secuencia NANP acoplada a la proteína para la resistencia a la tetraciclina. El segundo ensayo se llevo a cabo con (NANP)₃-TT, una molécula sintética que contiene tres copias de la secuencia NANP acoplada al toxoide tetánico. En ambos casos, y a pesar de generar una respuesta inmune contra la molécula en los individuos vacunados, no se logró conferir protección (19).

Vacunas contra los estadios hepáticos.

La fase hepática dentro del desarrollo del parásito, conocido como estadio exoeritrocítico, ha sido pobremente caracterizado. Guerin-Marchand (10) ha reportado el clonaje del gen de una proteína específica de este estadio. Esta proteína contiene varias repeticiones compuestas por 17 aminoácidos. En el modelo murino, en los momentos iniciales del estadio hepático se ha demostrado que el gamma interferon y los anticuerpos producen una inhibición del desarrollo del parásito dentro del hepatocito. Igualmente, se ha demostrado recientemente que los antígenos exoeri-

trofíticos específicos son realmente productos de degradación de la proteína CS del esporozoito (12), y que la inmunidad citotóxica generada por la inmunización con esporozoitos irradiados se conserva en este estadio. En la actualidad se han identificado las proteínas LSA-3 y SALSA cuya importancia biológica está siendo estudiada.

Vacunas contra los estadios sanguíneos asexuales.

Cuando el merozoito invade al glóbulo rojo se da inicio al ciclo de replicación que llevará a la generación de ocho a veinte merozoitos hijos, los cuales eventualmente lisarán al glóbulo rojo hospedero para invadir a los eritrocitos adyacentes.

La vacuna contra los estadios sanguíneos asexuales pretende estimular el control, por parte del sistema inmune de los individuos, del nivel de parásitos en la sangre, similar a lo que ocurre en los habitantes de áreas endémicas. Con una inmunidad parcial se logra un control de la parasitemia y a su vez un control de la sintomatología. Con la vacuna anti-esporozoito con porcentajes inferiores al 99% de inhibición del crecimiento del parásito, únicamente se logra postergar por algunos días la aparición de la enfermedad, pero sin lograr una reducción de la severidad. Una vacuna dirigida contra los estadios sanguíneos asexuales, con solamente un 80% de la inhibición del crecimiento, prolonga marcadamente el tiempo de aparición y la severidad de la sintomatología y el curso clínico de la enfermedad. Con un 95% de inhibición, se puede lograr una progresiva disminución de la parasitemia con una eventual resolución de la infección.

El trabajo desarrollado por Trager y Jensen (42) en el desarrollo del cultivo continuo para los estadios sanguíneos del *Plasmodium falciparum* ha permitido el aislamiento de grandes cantidades de merozoitos, permitiendo así disecar los mecanismos moleculares de interacción del parásito con el glóbulo rojo, al igual que ha permitido el aislamiento y purificación de gran número de proteínas. Uno de los antígenos mejor estudiados es el MSA-1 (antígeno mayor de superficie-1), también conocido como la proteína 190 kD, glicoproteína 195, gp 185, PSA y PMMSA (32). Este antígeno es procesado durante la maduración de merozoito a esquizonte, generándose así la mayor cantidad de los antígenos de la superficie del parásito (13, 14). Durante la invasión uno de los productos de degradación de MSA-1, la proteína de 83 kD, es expuesta por el parásito en la roptria, que es el elemento de contacto del parásito con el glóbulo rojo. La localización de la proteína de 83 kD aquí nos indica que está jugando un papel activo dentro del proceso de

interacción parásito-glóbulo rojo previo a la invasión a la célula roja. Los micos *saimiri* han desarrollado inmunidad protectora en ensayos en los cuales se ha utilizado la proteína 195 kD (39). La proteína 83 kD purificada o péptidos sintéticos derivados de la secuencia N-terminal, produjeron que los anticuerpos específicos, detectados por ELISA E IFI, que indujeron una protección parcial de los animales retados (34). Otro de los productos de degradación es la proteína de 19 Kd, cuya secuencia ha demostrado alta homología con los factores de crecimiento epidermal, y que en los ensayos iniciales en roedores ha inducido niveles de protección a la infección importantes.

La proteína de 42 Kd se encuentra en la superficie de la célula roja infectada. Existen evidencias que sugieren que esta proteína o sus derivados pueden desarrollar una inmunidad protectora por lo que han sido extensamente utilizadas tanto en su forma nativa como mediante la utilización de la proteína recombinante como con péptidos sintéticos en ensayos en animales induciéndose una inmunidad pero ésta confiere protección limitada a la infección.

El antígeno parasitario que aparece en la superficie del eritrocito, "antígeno de superficie del eritrocito infectado con anillos" (RESA), ha sido investigado, ya que los anticuerpos dirigidos contra el antígeno, logran producir *in vitro* un alto porcentaje de inhibición del crecimiento del parásito. Se pensó que RESA, se podía utilizar en el desarrollo de una vacuna, pero en los ensayos en el modelo animal de los *Aotus* demostró grados parciales de protección (7).

Otros antígenos que han sido candidatos para el desarrollo de una vacuna contra los estadios sanguíneos asexuales, son las proteínas SERP (18) y SERP-H ambas de gran homología y ricas en serina. Estudios moleculares adelantados con ambos antígenos sugieren que son precursores de proteinasas que son activadas por clivaje proteolítico. Para la proteína SERP se ha evidenciado el desarrollo de inmunidad protectora en micos *Saimiri* (9).

Vacunas contra los estadios sanguíneos sexuales.

Las vacunas que se desarrollen contra estos estadios, se han llamado vacunas bloqueadoras de la transmisión, las cuales no tienen ningún valor profiláctico en el individuo inmunizado, pero sí confieren protección a la población residente en las zonas endémicas ya que se previene la infección del mosquito luego de la picadura en un individuo infectado, deteniendo así el ciclo de vida del parásito. Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra las proteínas de los estadios

sexuales, confieren inmunidad pasiva cuando son inoculados en animales infectados.

Otro tipo de vacunas

Las vacunas no-tradicionales están siendo desarrolladas en la actualidad, con reportes preliminares de las primeras fases de los ensayos clínicos (6). Mediante la manipulación de la estructura terciaria de los péptidos sintéticos (36) o mediante el desarrollo de nuevos adyuvantes (41), dando la posibilidad de estimular al sistema inmune e induciendo la liberación de altos niveles de citoquinas (38), que a su vez estimulan la producción de óxido nítrico el cual puede ser responsable de la fisio-patología sistémica que ocurre en el individuo con malaria. La posibilidad de bloquear estos exoantígenos con anticuerpos como ocurre en el caso de la difteria o el tétanos, permitiría desarrollar una vacuna preventiva de la enfermedad mas no de la infección, lo que es la base de la vacuna anti-enfermedad como preventiva de la severidad de la infección, o alternativamente una vacuna contra el TNF.

Como se ve una vacuna contra un antígeno particular de cualquier estadio del parásito confiere solamente una protección parcial, es por eso que el concepto de la vacuna multiantigénica y multiestadio es necesario en malaria. La vacuna SPf66 desarrollada por nuestro grupo es la primera proteína híbrida polimérica y sintética, en la cual se incluyen tres diferentes epitopes de proteínas de merozoitos intercalados con el motivo NANP de la proteína CS del esporozoito.

Desarrollo y pruebas de campo de la vacuna SPf66

Fase 0

Las fases iniciales de la investigación se centraron en la determinación de aquellas proteínas importantes en el proceso de desarrollo de una respuesta inmune protectora. Para esto se procedió a partir de cepas de parásitos aisladas de pacientes maláricos, al aislamiento y purificación de las proteínas 195, 155, 115, 112, 105, 97, 96, 95, 90, 83, 63, 60, 55, 54, 50, 40, 35, 30 y de 23 Kd de las cuales se purificaron entre 200 a 400 ug de cada una de ellas.

En malaria existe el modelo del mico *Aotus trivirgatus* el cual es altamente susceptible a la infección por *Plasmodium falciparum* requiriendo de tratamiento para sobrevivir a la infección. Las proteínas 155, 115, 105, 90, 83, 60, 55, 50, 40, 35, 30 y 23 Kd, fueron inoculadas cada una en dos o tres animales en tres ocasiones. Cada uno de los animales fue retado con un millón de glóbulos rojos infectados con mala-

ria. Luego del reto los animales inmunizados con la proteína 155 y 55 mostraron un retraso significativo en la aparición de las parasitemias, sugiriendo una protección parcial. Los animales inmunizados con las proteínas 83 Kd y 35 Kd, no presentaron parásitos en sangre o con parasitemias bajas que autocontrolaron la infección.

El siguiente paso fue la síntesis de 12 péptidos de la región aminoterminal de las moléculas 35 Kd y 55 Kd y diferentes péptidos que correspondieron al 47% de la molécula 83 Kd (20). Estos péptidos se acoplaron a albúmina bovina sérica y fueron utilizados para inmunizar otro grupo de *Aotus* en cinco ocasiones. Al día 90 los animales fueron retados con cinco millones de glóbulos rojos infectados. La mayor parte de los péptidos utilizados en el ensayo no mostraron ninguna protección. Los péptidos 83.1, 35.1, 83.2, 83.26, 83.18, 83.30 y 83.23 mostraron un retardo importante en la aparición de los parásitos en los animales inmunizados, lo que sugería que cada uno de estos en forma individual solamente era capaz de generar una respuesta inmune parcial (28). El paso siguiente fue el tomar un nuevo grupo de animales e inmunizarlos con mezclas de dos o tres péptidos que generaron una respuesta parcial. De los seis animales inmunizados con la combinación de los péptidos 83.1, 55.1 y 35.1 tres presentaron parasitemias leves y con un retardo importante en la aparición de la parasitemia y los tres restantes no desarrollaron ningún nivel de parásitos en sangre (29). Este mismo ensayo fue repetido en 25 animales de los cuales 18 fueron inmunizados con la mezcla de péptidos y los siete restantes sirvieron de controles. De este grupo nueve presentaron protección completa, cinco tuvieron parasitemias leves que autocontrolaron y los cuatro restantes se comportaron en forma similar a los controles.

Con toda esta información se diseñó la proteína híbrida, polimérica y sintética SPf 66, la cual está compuesta por las secuencias de los péptidos 55.1, 83.1 y 35.1 intercaladas por la secuencia repetitiva de NANP, proveniente de la proteína CS de esporozoito. Su seguridad, inmunogenicidad y protectividad fueron demostradas en los micos *Aotus* donde no se observaron alteraciones histopatológicas ni alteraciones en las pruebas de laboratorio clínico en ninguno de los animales inmunizados con respecto al grupo control.

Fase 1

El objetivo de esta fase es evaluar la tolerancia local y sistémica de la vacuna en el humano inmunizado, así como las características de la respuesta inmune generada por aquellos antígenos probados durante la fase 0 (43, 44).

Para la selección de aquellos voluntarios que participaron en esta fase fueron importantes las siguientes tres consideraciones: primero, la facilidad de la aplicación de las tres dosis y su subsecuente monitoreo. Segundo era importante que se tratase de adultos masculinos sanos y tercero debían provenir de áreas no endémicas y sin antecedentes de exposición al parásito. Por todas estas razones nuestro grupo decidió iniciar el trabajo con soldados de la Fuerzas Militares de Colombia. Inicialmente, 109 soldados voluntarios ingresaron al estudio, no se ofreció ningún incentivo económico o de promoción. Cada uno de los voluntarios fue examinado por un médico para determinar su salud física y mental, y determinar los antecedentes médicos, quirúrgicos o familiares de importancia. Quedaron solamente 30 del total de voluntarios para la siguiente fase, que consistió en una serie completa de laboratorios que fueron, parcial de orina, química sanguínea, recuento de células, determinación de anticuerpos anti-merozoito por IFI (inmuno fluorescencia indirecta) y la presencia de autoanticuerpos. Finalmente 9 individuos fueron seleccionados para el reto.

Los voluntarios fueron divididos en cinco grupos:

Dos voluntarios con tres dosis de 2 mg/dosis de SPf 66 los días 0, 60 y 80; tres recibieron 2 dosis de 2 mg/dosis de la misma molécula los días 0 y 60, tres voluntarios que sirvieron de controles se les aplicó solución salina los días 0, 20 y 45 y un voluntario sirvió de receptor nativo para hacer el pase de la cepa de *P. falciparum* con la cual se efectuó el reto.

Cada uno de los vacunados fue retado con la inoculación intravenosa de un millón de glóbulos rojos infectados con *P. falciparum* provenientes del voluntario en el cual se realizó el pase de la cepa.

Los resultados de esta fase mostraron que la vacuna es bien tolerada, presentándose ocasionalmente algunas reacciones locales menores. Ninguno de los voluntarios presentó alteraciones significativas en el cuadro hemático, la química sanguínea y el parcial de orina en los días -1, 1, 3 y 5 después de cada inmunización. Todas las pruebas de autoinmunidad fueron sistemáticamente negativas (factor reumatoideo, anticuerpos antinucleares, *test* de Coombs y anti miocardio).

Los estudios de la cinética de la respuesta inmune humoral y celular, analizada a partir de muestras de sangre tomadas los días -1 y 15 y prereto, se realizaron mediante la técnica del ELISA convencional, utilizando como antígeno la molécula SPf 66 y ensayos de linfoproliferación con células mononucleares perifé-

ricas. Todas las pruebas fueron negativas en el pre-inmune y a partir de la primera dosis y hasta completar el esquema de vacunación se observó un incremento importante tanto en los títulos de anticuerpos como en los índices de proliferación celular (23).

Fase II

Fase IIA. Durante esta fase la eficacia de la inmunidad protectora conferida por la aplicación de la molécula SPf 66, fue evidenciada a través del reto, mediante la aplicación de un millón de glóbulos rojos infectados en individuos sin antecedentes de exposición al parásito, quienes recibieron el esquema de vacunación. Esta fase del desarrollo de la vacuna se realizó bajo una estricta supervisión médica que incluía la disponibilidad de una unidad de cuidados intensivos. Nosotros elegimos el Hospital Militar Central de Bogotá, lo cual fue aceptado por las fuerzas militares y por el comité de Ética constituido por el ministerio de Salud Pública de Colombia.

Cada uno de los soldados voluntarios fue inoculado con un millón de glóbulos rojos infectados con una cepa salvaje de *P. falciparum*. Cada una de las formas infectantes tiene la capacidad de generar 16 merozoitos que son liberados al torrente circulatorio. A cada voluntario, para determinar la parasitemia, se le tomó control de gota gruesa y naranja de Acridina cada 12 horas. Siempre permanecieron bajo cuidados médicos y de enfermería las 24 horas del día. Cuando los niveles de parasitemia subían por encima 0.5 % se inició tratamiento igualmente cuando fue por ellos solicitado, como fue el caso de uno de los individuos inmunizado con la molécula SPf 66.

La Tabla 1 muestra el desarrollo de las parasitemias de los vacunados. De los cinco vacunados con SPf66, tres se protegieron, uno se retiró en la mitad del estudio y solamente uno requirió tratamiento. La eficacia de la vacuna mostró una tendencia cercana al 75% (30).

Fase IIB. De acuerdo a las guías proporcionadas por la OMS, la eficacia de la vacuna debe ser ensayada por exposición natural al parásito en áreas endémicas. Para esta fase del estudio, 399 voluntarios hombres, entre 18 y 21 años pertenecientes a la Fuerzas Armadas de Colombia, fueron escogidos. De estos, 85 fueron vacunados con el polímero híbrido sintético SPf66 y los restantes, 214 individuos, sirvieron como controles. Los soldados, quienes tenían muy poca exposición previa al parásito, estaban en misiones de patrullaje en una vasta área endémica en la costa Pacífica de Colombia. Esta área presenta un índice anual parasitológico (API) de 12 +/- 2%, con una incidencia de 80 - 90% de *P. falciparum*.

Los voluntarios vacunados fueron cuidadosamente monitoreados, y cualquiera que desarrollara síntomas febriles fue evacuado al centro de salud regional para que se le hicieran exámenes clínicos y de laboratorio. Las gotas gruesas de estos individuos fueron ciega e independientemente leídas por los miembros del centro médico de la base de infantería de marina de Tumaco y por los microscopistas del servicio de erradicación de la malaria (SEM) de Tumaco. Los resultados fueron confirmados por el personal del laboratorio central de control de calidad del SEM en Santafé de Bogotá, quienes confirmaron o descartaron el diagnóstico original.

Para evaluar la seguridad de la vacuna, a cada uno de los voluntarios se les llevó a cabo un examen clínico detallado a la primera hora después de la inmunización, y luego a las 24 y 48 horas después de la inmunización y se realizaron pruebas de autoinmunidad y química sanguínea, para cada vacunado 10 días después de cada inmunización. Los resultados demuestran que no existe ninguna diferencia estadística cuando se comparan los grupos control y vacunados, y que la eficacia de la vacuna fue calculada en 82.3% contra *P. falciparum* y 60.6% contra *P. vivax* (1).

La cinética de producción de anticuerpos IgG contra la vacuna SPf66 fue establecida en un estudio paralelo. Se vio que el nivel de estos anticuerpos se incrementaba 15 a 30 días después de la segunda y tercera dosis, mostrando claramente un efecto de refuerzo después de la tercera dosis. Se demostró también, por Western blots, que los anticuerpos reconocían proteínas nativas del parásito. Sin embargo, la respuesta no fue igual en todos los individuos. Después de la segunda inmunización, se observó por FAST-ELISA un patrón característico de la respuesta IgG, mediante el cual los vacunados se clasificaron en tres grupos. El primer grupo, los altos respondedores, presentaron títulos de anticuerpos que variaban entre 1:1.600 y 1:25.600. Un segundo grupo de respondedores intermedios presentó títulos entre 1:200 y 1:800, y un tercer grupo, los bajos respondedores, en donde se clasificaron todos los individuos con títulos menores a 1:100 (37).

Un estudio posterior mostró una distribución bimodal de estos anticuerpos en la población vacunada, sugiriendo un control genético de la respuesta inmune a esta proteína. Por esta razón se llevó a cabo la tipificación de los alelos HLA A, B, DR y DQ de 105 individuos vacunados y 47 controles (31). La distribución de los alelos DQ y DR de los altos respondedores fue similar a la del grupo control. Sin embargo, la población de individuos HLA DR4 dentro del

Desarrollo de las Parasitemias Post-Reto en Voluntarios Vacunados (Porcentaje de Parasitemias en los Días Post-Reto)																	
Voluntarios Vacunados con SPf66																	
	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
W.B.	0	0	.007	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
W.G.	.036	.002	.289	0	.368	.006	.120	.166	.094	.072	.001	0	.020	.030	0	.020	0
L.C.	.034	0	.142	.002	.465	.006	.175	.013	.242	ND	.020	.116	.064	0	0	0	0
D.A.	.010	.011	.400	.007	0	.014	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
J.C.	.006	0	.171	.002	2.150*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Controles																	
A.C.	.032	.007	.270	0	1.600*												
J.D.	.033	.005	.870	.017	4.260*												
C.B.	.120	0	2.300*														
J.E.	.100	.010	3.600*														

* Voluntarios tratados con droga antimalárica

Tabla 1. Parasitemias de voluntarios vacunados con tres dosis de la vacuna SPf66. El día del reto los voluntarios fueron inoculados por vía intravenosa con una cepa silvestre de *P. falciparum*. Los globulos rojos infectados fueron obtenidos de un voluntario control en quien la cepa había sido previamente inoculada. El inóculo inyectado consistía en un millón de eritrocitos infectados con anillos del parásito diluidos en 4 ml de solución salina. Las parasitemias se determinaron cada 12 horas a partir del tercer día por gota gruesa teñidas con coloraciones de Giemsa, Field y Naranja de Acridina. Voluntarios con parasitemias mayores al 0.5% recibieron tratamiento inmediato con cloroquina, seguida de sulfadoxina y pirimetamina. Debido a su excelente condición clínica, J.D. no fue tratado sino 24 horas después que el nivel de parasitemia alcanzó el 0.5%.

grupo de los bajos respondedores (68%) se incrementó significativamente cuando se comparó con el grupo control (36.2%) y el grupo de los altos respondedores (25%). Utilizando métodos de oligotipificación después de la amplificación del exon DR4 B-1, se procedió a la subtipificación de 20 voluntarios DR4 clasificados como altos, intermedios o bajos respondedores. No se halló correlación entre el subtipo DR4 y la respuesta inmune de los vacunados (24).

Por lo tanto, nuestro grupo decidió investigar si la restricción genética a la vacuna se encontraba presente a nivel del receptor de células T (RCT). Veinte clones de células T fueron analizados, 12 de los cuales correspondían a voluntarios clasificados como altos respondedores, y los ocho restantes como bajos respondedores. Se encontraron preferencias específicas y para los arreglos Variable Beta (VB) del RCT en cada uno de los grupos. El VB ha sido asociado con el proceso de reconocimiento del antígeno, y varios reportes han demostrado asociaciones preferenciales de ciertos genes VB como respuesta a antígenos específicos. Nuestros resultados muestran que los clones de células T de los altos respondedores se asocian preferiblemente con los rearrreglos VB 8, aunque también con los genes 2, 5, 6 y 7. En contraste, los clones de células T de los bajos respondedores no involucran ninguno de los genes asociados con los altos

respondedores. Se encontró que expresaban principalmente los genes VB 10, y con una frecuencia más baja, los genes VB 3 y 11 (25). Los mecanismos moleculares involucrados en esta restricción genética están siendo actualmente estudiados por nuestro grupo (5, 22).

Los siguientes ensayos de fase IIB fueron nuevamente llevados a cabo por nuestro grupo en soldados jóvenes y voluntarios provenientes de zonas no endémicas, quienes fueron llevados a patrullar áreas endémicas después de inmunización. El objetivo de estos estudios fue definir el número de dosis requeridas, el intervalo entre las aplicaciones de cada dosis, la concentración de la vacuna y el adyuvante a utilizar. Los resultados de los ensayos de Tumaco A, B, C y D muestran que, en nuestras manos, el mejor esquema de inmunización para los adultos consistía en tres dosis de la vacuna (en los días 0, 30 y 180), cada uno con 2 mg del polímero sintético SPf66 absorbido a 1 mg de hidróxido de aluminio (35).

Debido a que los estudios de campo previos habían sido llevados a cabo con números pequeños de individuos originarios de áreas no endémicas, se planeó un estudio bajo condiciones más representativas, con individuos residentes en áreas endémicas. Se escogió el municipio de Majadas, en el estado de Bolívar, en

el oriente de Venezuela, para este estudio. El área es endémica para *P. falciparum*, con un IPA de 22%, y una fórmula parasitaria de 55% para *P. falciparum*. Siguiendo las consideraciones éticas, se decidió no excluir ningún individuo mayor de 11 años (excepto las mujeres embarazadas) que manifestara el deseo de recibir la vacuna. 976 habitantes fueron inmunizados tres veces con la vacuna SPf66, y el resto de la población (938) se tomó como un grupo control. El objetivo inicial era evaluar cualquier cambio en las características epidemiológicas de la población vacunada al compararla con el grupo control, y describir la diferencia en los efectos de la vacunación. Ningún otro grupo de investigación había reportado un estudio de campo tan grande utilizando péptidos sintéticos como vacunas, y como consecuencia no existían experiencias previas, salvo la nuestra, y muy pocas guías internacionales de ética médica para vacunas contra la malaria, sobre las cuales diseñar un protocolo de vacunación. Los resultados preliminares indican que la vacuna es, como esperado, atóxica e inmunogénica para la mayoría de la población y al realizar un análisis estadístico de casos y controles se observa una protección contra la infección por *P. falciparum* de 60% (datos sin publicar).

Antes de poder aplicar la vacuna indiscriminadamente a individuos de cualquier edad, se llevó a cabo un estudio en niños entre 1 y 14 años, habitantes de la zona rural de Tumaco, Colombia (27). 94.6% de los niños que recibieron las tres dosis de la vacuna no mostraron ningún tipo de reacción secundaria atribuible a la vacuna. El resto, 12 niños, presentaron reacciones locales leves que no persistieron en chequeos subsecuentes. No se detectó ninguna reacción adversa en los 62 niños que se evaluó un año después de la primera dosis. El suero obtenido de estos niños 20 días después de la tercera inmunización muestra que el 93.7% desarrolló altos títulos contra la vacuna, variando entre 1:100 y 1 en 12:800. En ambos estudios, la reactividad a las proteínas nativas fue alta, como se presenció por Western Blot, especialmente contra las proteínas de 135, 115 y 83 kDa. Los resultados de estos estudios establecen, fuera de toda duda, la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna SPf66. Con este resultado, el grupo se sintió confiado en llevar a cabo un estudio grande con una vacunación universal, aunque se excluyó a las mujeres embarazadas. 9.957 personas, todas ellas mayores de un año, habitantes de la municipalidades de Tumaco y Francisco Pizarro, fueron vacunadas con tres dosis de la vacuna bajo el esquema previamente establecido. 95.7% de los vacunados no presentó reacciones adversas a la vacuna. En el restante 4.3% la induración local y el eritema fueron las reacciones más frecuentes. De un

grupo de vacunados escogidos al azar, los títulos de anticuerpos anti-SPf66 fueron medidos por FAST-ELISA, demostrando que el 55% de estos individuos presentó títulos por encima de 1:1.600. Es interesante anotar que en este estudio las mujeres de edad fértil mostraron el más alto número de reacciones adversas. Nosotros creemos que una combinación entre los sistemas inmune y endocrino en las mujeres causa estos efectos indeseados (2). Este aspecto necesita ser mejor estudiado en futuros ensayos.

Fase III

Como resultado de una reunión celebrada en Bogotá, Colombia, entre nuestro grupo de investigación y el grupo consultor de la OMS (40), se vió la necesidad de iniciar ensayos doble ciego placebo bajo diferentes condiciones epidemiológicas de malaria. Estos se están llevando a cabo en conjunto con otros grupos de investigación internacionalmente reconocidos, en Colombia, Venezuela, Ecuador, Brasil, Tanzania, Gambia y las Filipinas, los cuales involucran entre 500 y 30.000 personas. Se observa una eficacia de la vacuna cercana al 70% aplicada a diferentes poblaciones, e inclusive a subgrupos distintos dentro de una misma población, debido a las inherentes diferencias en el estado inmune de cada individuo, el mecanismo de transmisión e intensidad de la enfermedad, las diferentes cepas del parásito, etc. Por esta razón es esencial llevar a cabo estudios duplicados bajo diferentes condiciones epidemiológicas.

Algunos de los aspectos de la manera como se han conducido estos estudios, y que son el resultado de nuestra previa experiencia en ensayos de campo, merece ser mencionada.

Determinación de la población a estudiar: Inicialmente, varias localidades son escogidas en las cuales se puede conducir los estudios, de acuerdo a criterios tales como el comportamiento de la enfermedad durante los años previos, los índices malariométricos (IPA para *P. falciparum* y *P. vivax*), los cuales necesitan ser suficientemente altos para que se pueda observar una diferencia entre los grupos vacunados y control, la infraestructura de la localidad, el acceso, el deseo de la comunidad de participar en un ensayo de esta naturaleza, etc. Es un hecho ampliamente conocido que, para muchas áreas remotas en los países de Sur América, los casos de malaria son altamente subregistrados. Por esta razón, en muchos casos nuestro grupo, o el grupo que lleva a cabo la vacunación, escogió la localidad que mejores registros llevara, con el ánimo de determinar una línea de base epidemiológica adecuada. Sin embargo, como en algunos casos esta información no se encontraba disponible, nos

vimos obligados a hacer proyecciones que semejaran la realidad basados en esta información incompleta.

Con los líderes de la comunidad nosotros determinamos la importancia que los habitantes daban a la enfermedad. Debe notarse que Colombia es líder en los programas ampliados de inmunización (PAI) organizados por la OMS, y por lo tanto la vacunación es vista por la mayoría de las comunidades de manera positiva. Una vez que alguna de las localidades se seleccionaba, los trabajadores sociales, en contacto estrecho con los líderes de la comunidad, lograban la participación de la comunidad entera. La importancia de los trabajadores sociales y su interacción con la comunidad no debe ser subestimada. Estos individuos, habían tenido entrenamiento extensivo en malaria, al igual que en las características socioeconómicas.

Para el estudio de La Tola en el departamento de Nariño, se tomaron ocho localidades, en la rivera del río La Tola. Para Agosto de 1990 se determinó la población en 2942 habitantes (mujeres el 52.2%). Los indicadores malariométricos mostraban un IPA de 19.2 x 1000 habitantes desde 1984 con un incremento para 1989 de 130.4 x 1000 habitantes.

El estudio fue aleatorizado, doble ciego placebo. Los voluntarios recibieron las tres dosis los días 0, 30 y 180. Cada dosis era de 2 mg de la molécula SPf66 absorbida a 1 mg de gel de hidróxido de aluminio, en un volumen final de 0.5 ml. El grupo control recibió en la primera dosis toxoide tetánico y en las siguientes hidróxido de aluminio en solución salina.

La detección de los casos se realizó en forma continua durante un año luego de la administración de la tercera dosis, mediante la combinación de búsqueda pasiva y búsqueda activa. La búsqueda activa fue realizada por el personal del estudio mediante la visita a cada una de las casas mensualmente y una verificación visual de cada uno de los individuos vacunados y la toma de la temperatura para la detección de un caso febril. Se tomó gota gruesa a cada individuo con temperatura igual o mayor a 37.5°C

La detección de casos en forma pasiva se realizó a través de cuatro puestos de control localizados en el área de estudio. Estos puestos son atendidos por colaboradores voluntarios de la comunidad. El episodio de malaria se definió entre la asociación de signos clínicos unidos al diagnóstico microscópico de las formas asexuales de *P. falciparum* o *P. vivax*.

El total de láminas positivas para *P. falciparum* fue de 168 dentro de los 738 vacunados y de 297 en los 810 del grupo control. El estimativo crudo de la eficacia fue de 38.8%. Las eficacias variaron según el grupo de edad de uno a cuatro años 77.2, de cinco a nueve 23.9, de 10-14 23.5, de 15-44 21.8, de más de 45 fue de 67.

Un segundo estudio fase III que ya se finalizó, se realizó en la localidad de la T, una comunidad rural, altamente endémica para malaria en la provincia de Esmeraldas, al nor-orienté del Ecuador. Para este estudio fueron inmunizados aleatoriamente 468 individuos de ambos sexos mayores de un año, con la molécula SPf66 y con solución salina, con el esquema 0, 30 y 180, quedando finalmente 230 con la molécula SPf66 y 237 del grupo control. La detección de los casos se realizó en forma similar a la realizada en la Tola, Tumaco. La protección a la infección por *P. falciparum* para este estudio dio una eficacia de 66.8% (3).

Con los resultados obtenidos en estos estudios de campo se confirmó que la molécula SPf66 es protectora contra la malaria producida por *P. falciparum* en una población seminmune de una área malárica. Por esto la vacuna SPf 66 es la primera generación de las vacunas multiantigénicas, multiestadío y sintética contra la malaria e igualmente la primera para controlar una infección parasitaria en los humanos, lo que constituye en una nueva herramienta para las campañas de control y erradicación de la malaria de nuestros países del tercer mundo e igualmente se constituye en un ejemplo de las capacidades con que contamos para solucionar nuestros propios problemas.

REFERENCIAS

1. Amador R, Moreno A, Valero V, Murillo LA, Mora A, Rojas M, Rocha C, Salcedo M, Guzmán F, Espejo F, Nuñez F, and Patarroyo ME. 1992a. The first field trials of the chemically synthesized malaria vaccine SPf66: safety, immunogenicity and protectivity. *Vaccine* 10; 179 - 184.
2. Amador R, Moreno A, Murillo LA, Sierra O, Saavedra D, Rojas M, Mora AL, Rocha CL, Alvarado F, Falla JC, Orozco M, Coronell C, Ortega N, Molano A, Velásquez JF, Valero MV, Franco L, Guzmán F, Salazar LM, Espejo F, Mora E, Frafán R, Zapata N, Rosas J, Calvo JC, Castro J, Quiñones T, Nuñez F, and Patarroyo ME. 1992b. Safety and immunogenicity of the synthetic malaria vaccine SPf66 in a large field trial. *J Infect Dis* 166; 139-44.
3. Sempértegui F., Estrella B., Moscoso F., Piedrahita L., Hernandez D., Gaybor J., Naranjo P., Mancero O., Arias S., Bernald R., Espinoza M., Suarez J., Zicker F. 1993. Safety, immunogenicity and protectivity effect of the SPf66 malaria synthetic vaccine against *P. falciparum* infection in a randomized double-blind placebo-controlled field trial in a endemic area in Ecuador. Submitted to *Vaccine*.
4. Ballou WR, Sherwood JA, Neva FA, Gordon DM, Writz RA, Wasserman GF, Diggs CL, Hoffman SL, Hollingdale MR, Hockmeyer WT, Schneider I, Young JF, Reeve P, and Chulay JD. 1987. Safety and efficacy of a recombinant DNA *Plasmodium falciparum* sporozoite vaccine. *Lancet* i; 1277 - 1281.
5. Calvo M, Guzmán F, Perez E, Segura CH, Molano A, and Patarroyo ME. 1991. Specific interactions of synthetic peptides derived from *P. falciparum* merozoite proteins with human red blood cells. *Peptide Res.* 4; 324 - 332.
6. Clyde DF, McCarthy VC, Miller RM, and Woodward WE. 1975. Immunization of man against *falciparum* and *vivax* malaria by use of attenuated sporozoites. *Am J Trop Med Hyg* 24; 397 - 401.
7. Collins WE, Anders RF, Papaioanou M, Campbell GH, Brown GV, Kemp DT, Coppel RL, Skinner JC, Andrysiak PM, Favaloro JM, Corcoran LM, Broderon JR, Mitchell GF, and Campbell CC. 1986. Immunization of Aotus monkeys with recombinant proteins of an erythrocyte surface antigen of *Plasmodium falciparum*. *Nature* 323; 259 - 262.
8. Deres K, Schild H, Wiesmuller K-H, Jung G, and Rammensee H-G. 1989. In vivo priming of virus-specific cytotoxic T lymphocytes with synthetic lipopeptide vaccine. *Nature* 342; 561 - 564.
9. Cheung A, Leban J, Shaw, A, Merkli B, Stocker J, Chizzolini C, Sander C, and Perrin LH. 1986. Immunization with synthetic peptides of a *Plasmodium falciparum* surface antigen induces antimerozoite antibodies. *Proc Nat Acad Sci USA* 83; 8328 - 8332.
10. Guerin-Marchand C, Druilhe P, Galey B, Londoño A, Patarapotikul J, Beaudoin RL, Dubeaux C, Tartar A, Mercerau- Puijalon O, and Langsley G. 1987. A liver-stage-specific antigen of *P. falciparum* characterized by gene cloning. *Nature* 329; 164- 169
11. Herrington DA, Clyde DF, Losonsky G, Cortesia M, Murphy JR, Davis J, Baqar S, Felix AM, Heimer EP, Gillessen D, Nardin E, Nussenzweig RS, Nussenzweig V, Hollingdale M, and Levine MM. 1987. Safety and immunogenicity in man of a synthetic peptide malaria vaccine against *Plasmodium falciparum* sporozoites. *Nature* 328; 257 - 259.
12. Hoffman SL, Isenbarger D, Long GW, Sedegah M, Szarfman A, Waters L, Hollingdale MR, van der Meide PH, Finbloom DS, and Ballou WR. 1989. Sporozoite vaccine induces genetically restricted T cell elimination of malaria from hepatocytes. *Science* 224; 1078 - 1081.
13. Holder AA and Freeman RR. 1984. The three major antigens on the surface of *Plasmodium falciparum* merozoites are derived from a single high molecular weight protein. *J Exp Med* 160; 624 - 629.
14. Holder AA, Freeman RB, and Nicholls SC. 1988. *Parasite Immunol.* 10; 607 - 618.
15. Institute of Medicine. 1991. Vaccines. In "Malaria: Obstacles and Opportunities" (Oaks CS, Pearson GW, Carpenter CCJ, eds.). National Academy Press, Washinton, DC.; 169 - 256.
16. Kemp DJ, Coppel RL, Stahl HD, Bianco AE, Corcoran LM, McIntyre-Crewther PE, Brown GV, Mitchell GF, Culvenor JG, and Anders RF. 1986. The Wellcome Trust Lectures. Genes for antigens of *Plasmodium falciparum*. *Parasitol.* 91; 583.
17. Khusmith S, Charoenvit Y, Kumar S, Sedegah M, Beaudoin RL, and Hoffman SL. 1991. Protection against malaria by vaccination with sporozoite surface protein 2 plus CS protein. *Science* 252; 715 - 718.
18. Knapp B, Nau U, Hundt E, and Küpper HA. 1991. A new blood stage antigen of *Plasmodium falciparum* highly homologous to the serine-stretch protein SERP. *Mol. Biochem. Parasitol.* 44; 1 - 14.
19. Malik A, Egan JE, Houghten RA, Sadoff JC, and Hoffman SL. 1991. Human cytotoxic T lymphocytes against the *Plasmodium falciparum* circumsporozoite protein. *Proc Nat Acad Sci. USA* 88; 3300 - 3304.
20. Merrifield RB. 1963. Solid phase peptide synthesis. I. Synthesis of a tetrapeptide. *J Am Chem Soc.* 85; 2149 - 2154.
21. Miller LH, Mason SJ, Clyde DF, and McGinniss MH. 1976. The resistance factor to *Plasmodium vivax* in blacks. The Duffy-blood- group genotype, FyFy. *New Eng Jour Med.* 295; 302 - 304.
22. Molano A, Segura C, Guzmán F, Lozada D, and Patarroyo ME. 1992. In human malaria protective antibodies are directed mainly against the Lys-Glu ion

- pair within the Lys-Glu-Lys motif of the synthetic vaccine SPf66. *Parasite Immunol.* 14; 111 - 124.
23. Moreno A and Patarroyo ME. 1989. Development of an asexual blood stage malaria vaccine. *Blood* 74; 537 - 546.
24. Murillo LA, Rocha CL, Mora AL, Kalil J, Goldemberg AK, and Patarroyo ME. 1991. Molecular analysis of each HLA DR4 B-1 gene in malaria vaccinees. Typing and subtyping by PCR technique and oligonucleotides. *Parasite Immunol.* 13; 201 - 210.
25. Murillo LA, Tenjo F, Clavijo O, Orozco M, Sampaio S, Kalil J, and Patarroyo ME. 1992. A specific T-cell receptor genotype preference in the immune response to a synthetic *Plasmodium falciparum* malaria vaccine. *Parasite Immunol.* 1992 14; 87 - 94.
26. Murphy VF, Rowan WC, Page MJ, and Holder AA. 1990. Expression of hybrid malaria antigens in insect cells and their engineering for correct folding and secretion. *Parasitol.* 100(Pt. 2); 177 - 183.
27. Patarroyo G, Franco L, Amador R, Murillo LA, Rocha CL, Rojas M, and Patarroyo ME. 1992. Study of the safety and immunogenicity of the synthetic malaria SPf66 vaccine in children aged 1-14 years. *Vaccine* 10; 175 - 178.
28. Patarroyo ME, Romero P, Torres ML, Clavijo P, Andrew D, Lozada D, Sanchez L, del Portillo P, Pinilla C, Moreno A, Alegria A, and Houghten R. 1987a. Protective synthetic peptides against experimental *P. falciparum* induced malaria. In "Vaccines '87" (Chanock RM, Lerner RA, Brown F, and Ginsberg H, eds.). Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY, USA; 117.
29. Patarroyo ME, Romero P, Torres ML, Clavijo P, Moreno A, Martínez, Rodríguez R, Guzmán F, and Cabezas E. 1987b. Induction of protective immunity against experimental infection with malaria using synthetic peptides. *Nature* 328; 629 - 632.
30. Patarroyo ME, Amador R, Clavijo P, Moreno A, Guzmán F, Romero P, Tascón R, Franco A, Murillo LA, Pontón G, Trujillo G. 1988. A synthetic vaccine protects humans against challenge with asexual blood stage of *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature* 332; 158 - 161.
31. Patarroyo ME, Vinasco J, Amador R, Espejo F, Silva Y, Moreno A, Rojas M, Mora AL, Salcedo M, Valero V, Goldberg AK, and Kalil J. 1991. Genetic control of the immune response to a synthetic vaccine against *Plasmodium falciparum*. *Parasite Immunol.* 13; 509 - 516.
32. Peterson MG, Coppel RL, McIntyre P, Langford CJ, Woodrow G, Brown GV, Anders RF, and Kemp JD. 1988. Variation in the precursor to the major merozoite surface antigens of *Plasmodium falciparum*. *Mol. Biochem. Parasitol.* 27; 291 - 302.
33. Playfair JHL, Taverne J, Bate CAW, and de Souza JB. 1990. The malaria vaccine: anti-parasite or anti-disease? *Immunol Today* 11; 25 - 27.
34. Perrin LH, Merkli B, Loche M, Chizzolini C, Smart J, and Richle R. 1984. Antimalarial immunity in saimiri monkeys. *J Exp Med.* 160; 441 - 451.
35. Rocha CL, Murillo LA, Mora AL, Rojas M, Franco L, Cote J, Valero MV, Moreno A, Amador R, Nuñez F, Coronell C, and Patarroyo ME. 1992. Determination of the immunization schedule for field trials with the synthetic malaria vaccine SPf66. *Parasite Immunol.* 14; 95 - 109.
36. Salcedo M, Barreto L, Rojas M, Moya R, Cote J, and Patarroyo ME. 1991. Studies on the humoral immune response to a synthetic vaccine against *Plasmodium falciparum* malaria. *Clin Exp Immunol.* 84; 122 - 128.
37. Satterthwait AC, Chiang LC, Arrhenius T, Cabezas E, Zavala F, Dyson HJ, Wright PE, Lerner RA. 1990. The conformational restriction of synthetic vaccines for malaria. *Bull. WHO* 68(Suppl); 17 - 25.
38. Schoefield L, Nussenzweig R, and Nussenzweig V. 1988. Immunity to malaria sporozoites requires CD8+ (suppressor / cytotoxic) T cells and gamma-interferon. In "Vaccines '88" (Chanock RM, Lerner RA, Brown F, and Ginsberg H, eds.). Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY, USA; 71.
39. Siddiqui W, Tam L, Kramer J, Hui GS, Case S, Yamaga K, Chang EB, and Kan SC. 1987. Merozoite surface coat precursor protein completely protects Aotus monkeys against *P. falciparum* malaria. *Proc Nat Acad Sci. USA* 84; 3014 - 3018.
40. Smith PG, and Hayes RJ. 1991. Design and conduct of field trials of malaria vaccines. Paper presented in the First Annual Public Health Forum at the London School of Hygiene and Tropical Medicine on "Malaria: waiting for the vaccine". 14 - 17 April.
41. Takahashi H, Takeshita B, Morein B, Putney S, Germain RN, and Berzofsky JA. 1990. Induction of CD8+ cytotoxic T cells by immunization with purified HIV-1 envelope protein in ISCOMs. *Nature* 344; 873 - 875.
42. Trager W and Jensen JB. 1976. Human malaria parasites in continuous culture. *Science* 193; 673.
43. World Health Organization. 1985a. Principles of malaria vaccine trials. WHO, Geneva. Document TDR/IMMAL-FIELDMAL/VAC/85.3.
44. World Health Organization. 1985b. Report of the Informal Consultation on Stratification for Planning Antimalaria Action. WHO, Geneva. Document INF.CON.S./WP/85.0



Citogenética del Retinoblastoma

- Doctor Oscar Oliveros G., B.S.; M.Sc., Profesor Asistente, F. Medicina, U. Nacional.
- Doctora Josefina Cano C., B.S.; M.Sc..
- Doctor Emilio Yunis T., M.D., Profesor Titular, F. Medicina, U. Nacional.

Palabras Claves: Retinoblastoma, rearreglo cromosómico, progresión tumoral, gen supresor tumoral.

El retinoblastoma se ha constituido en un paradigma de la genética de los tumores sólidos, principalmente por permitir el hallazgo de una nueva categoría de genes vinculados con procesos neoplásicos: los genes supresores tumorales o antioncogenes. El presente trabajo es un amplio análisis citogenético de 38 retinoblastomas primarios, e informa acerca de los rearreglos cromosómicos comunes y sus frecuencias: polisomías de 1q (66%), copias adicionales de 6p (47%), delección de 13q (21%), delección de 16q (66%), delección de 17p (26%), y presencia de regiones cromosómicas amplificadas (11%). Se discute el posible papel de cada uno de estos rearreglos en consideración a recientes hallazgos moleculares de genes mapeados en los segmentos cromosómicos implicados.

delección del cromosoma 13 a nivel constitucional, proponen que el gen RB1 se ubica en la banda 13q14 y su mutación es la responsable del desarrollo del retinoblastoma (2). Posteriormente, este hecho se demostró mediante el análisis de ligamiento entre los genes RB1 y Esterasa-D: se detectó ausencia de la enzima marcadora en el tejido tumoral, lo que permitió postular que el gen RB1 se comporta de manera recesiva a nivel celular. A la vez, se sugirió que los dos eventos mutacionales que desencadenan la neoplasia corresponden a la pérdida de los dos alelos normales del gen RB1 (3-5).

INTRODUCCION

El retinoblastoma es un tumor intraocular de los primeros años de la vida. La teoría de la doble mutación, propuesta por Knudson en 1971 (1) es el resultado del análisis de la incidencia de este tumor, y explica las diferentes formas de su presentación: hereditaria, esporádica, y constitucional. La condición hereditaria se manifiesta por bilateralidad del tumor, o mejor por multifocalidad, surge como resultado de una primera mutación a nivel germinal o de aparición temprana, en tanto que el segundo evento mutacional es somático. En la forma constitucional del retinoblastoma la mutación germinal se evidencia como una delección del brazo largo del cromosoma 13 que involucra la banda 13q14 (2-5), y la segunda mutación es siempre somática. El retinoblastoma esporádico es unilateral, o mejor, unifocal y se origina por dos eventos mutacionales a nivel somático, es decir sólo se produce en un retinoblasto (1).

La hipótesis de Knudson recibió sustentación por varias vías experimentales.

Análisis cromosómico y enzimático: Yunis y Ramsay en 1978, al estudiar los casos que presentaban la

Análisis molecular: la utilización de fragmentos de restricción de longitud polimórfica -RFLPs- del cromosoma 13, permitió identificar pérdida de heterociguidad y postular los mecanismos cromosómicos que conducen a la inactivación del gen RB1 (6, 7). Así, se han encontrado en orden descendente de frecuencia los siguientes mecanismos a nivel del cromosoma 13, que conducen a la pérdida del alelo silvestre: no disyunción/duplicación cromosómica, mutación restringida al gen RB1, recombinación mitótica, y pérdida del cromosoma con el alelo RB1 normal (8).

Aislamiento del gen RB1: a partir de una sonda de DNA del cromosoma 13 obtenida por Dryja y col, tres grupos clonaron el gen RB mediante la técnica de caminar sobre el cromosoma. En 1986 Friend y col, aislaron un gen que se transcribe en un mRNA de 4,7 Kb, ubicado en 13q14, cercano al gen Esterasa-D (9). A la vez, Lee y col aislaron un clón de cDNA que contiene el gen RB y que al evaluarse en seis retinoblastomas presentó anomalías en la transcripción, consistentes en ausencia total de mRNA o en copias de tamaño menor (10). Por procedimientos similares Fung y col, aislaron un fragmento de cDNA que contiene el gen RB y estudiaron 40 retinoblastomas, en-

contrando deleciones o alteraciones en su expresión (11). Han sido identificados varios mecanismos de alteración del gen RB1 en células de retinoblastomas, siendo un fenómeno común a todos (12, 13).

Es un hecho conocido que la mayoría de las células cancerosas, si no todas, poseen rearrreglos genómicos evidenciables como alteraciones cromosómicas (14). Tales rearrreglos se consideran la expresión de la mayor inestabilidad genómica de la célula tumoral, y permiten explicar el surgimiento de nuevas variantes celulares, de las cuales se seleccionaran las más agresivas (15, 16). El análisis citogenético de las células de retinoblastoma ha permitido establecer la constancia de algunos rearrreglos cromosómicos: deleciones totales o parciales del cromosoma 13, copias supernumerarias del brazo largo del cromosoma 1, pérdidas del brazo largo del cromosoma 16, copias adicionales del brazo corto del cromosoma 6, regiones homogéneamente coloreadas (RHCs) y minidiplo-cromosomas (MDCs) (17-27).

Presentamos los resultados del análisis citogenético directo realizado en 38 retinoblastomas, la serie individual más amplia de la literatura. Comparamos las frecuencias de los diferentes rearrreglos con los informes de otros autores, y discutimos el significado de dichas alteraciones en los procesos de la evolución tumoral.

MATERIALES Y METODOS

Inmediatamente después de la enucleación, el tejido tumoral se colocó en medio de cultivo estéril (MEM o Dulbecco). Se segmentó en pequeños pedazos que fueron disgregados hasta obtener una suspensión celular. La suspensión celular se sometió a vortex, se lavó dos veces en PBS y se procesó para la obtención de cromosomas mediante el método directo (28), con algunas modificaciones. Las células se resuspendieron en 5 ml de medio Dulbecco que contiene EDTA (0,04 %), colcemid (2 µg/ml) y bromuro de etidio (10 µg/ml), y se incubaron durante 30 minutos a 37°C. Se centrifugaron y el sedimento se resuspendió en 5 ml de solución hipotónica (suero bovino fetal : KCl-0.05 M, 1:4) durante 15 minutos. La fijación se hizo en frío (metanol : ácido acético, 7:3).

Los extendidos metafásicos fueron procesados para la obtención de bandas Q (29), C (30), G (31), y R (32). Se elaboraron y analizaron entre cuatro y treinta cariotipos para cada caso.

La caracterización electroforética de la Esterasa D se realizó en el tejido tumoral y en sangre periférica

según el método de Hopkinson (33). Tejido tumoral: la suspensión de células tumorales se lavó en medio de cultivo y se resuspendió en solución de lisis (triton X 1%, 0,2 ml de mercaptoetanol, 50 mg EDTA). Eritrocitos: aproximadamente 1 ml de sangre periférica se lavó dos veces en solución isotónica y se centrifugó para obtener el paquete de células rojas. La lisis total de las células tumorales y sanguíneas se realizó mediante un proceso de congelación-descongelación. Entre 10-20 µl de lisado tumoral y 5 µl del hemolisado se colocaron en un gel de almidón 9%, y se corrió la electroforesis horizontal durante 17 horas, a 85 voltios y 5 mA. El gel se reveló con acetato de 4-metilumberiferil 0,02% disuelto inicialmente en acetona (10 ml) y posteriormente en acetato de sodio pH 5,2, en un volumen final de 100 ml. La fotografía se tomó con película plus X pan (Kodak) bajo luz ultravioleta.

RESULTADOS

Se analizaron citogenéticamente por el método directo (pocas horas después de la enucleación) 38 retinoblastomas procedentes de 36 pacientes. La tabla 1 resume la información clínica y citogenética de los pacientes.

En cuanto al número de cromosomas, la mayoría de los retinoblastomas fueron diploides o pseudodiploides, siendo la excepción los tumores 034U y 080U que fueron cercanos a la tetraploidia, y el caso 122U que presentó un número modal de 75 cromosomas. El caso 031B tenía dos poblaciones celulares, una de ellas poliploide y la otra con un número modal cromosómico de 51. El cultivo *in vitro* de este tumor durante un año mostró el predominio total de la población poliploide.

Los casos 043U y 046U presentaron, cada uno, dos poblaciones celulares con dos cariotipos claramente diferentes y que designamos como a y b: **043U-a:** 46, XY, -16, +der(16)t(1;16)(16pter → 16qh::1q32 → cen-?), y **043U-b:** 44, XY, -10, +der(10)t(1;10)(10pter → 10qter::1qh → 1qter), -17, -18.

046U-a: 48, Y, -X, -3, +i(6p), +i(6p), -9, +der(9)t(1q;9q), -14, +der(14)t(1q;14p), -15, -16, -22, +M1, +M2, +M3, +M4, +M5, y **046U-b:** 49, XY, -1, +der(1)(1qter → 1q33::1q11 → 1qter), -5, +der(5)(5pter → 5q23::5pter → 5qter), +i(6p), +der(9)t(9pter → 9qter::cen), -16, +M1, +M2; (Figura 1).

La Tabla 2, presenta las frecuencias de los rearrreglos cromosómicos comunes en nuestra serie y las obtenidas por varios autores en 82 tumores primarios y en dos líneas celulares de retinoblastoma (27).

Tabla 1: Lateralidad, edad de diagnóstico y número modal de los retinoblastomas analizados.

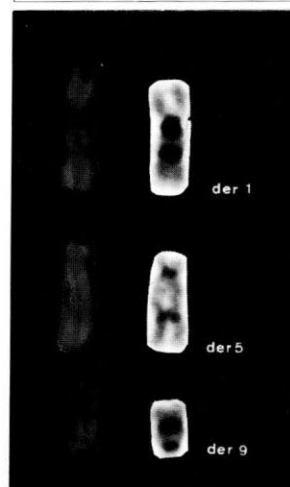
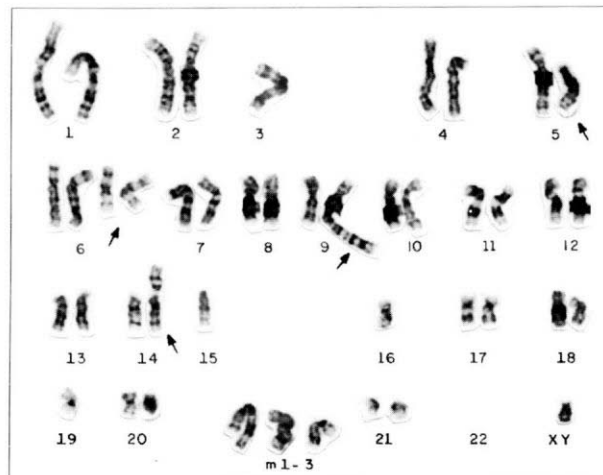
Caso	Edad de diagnóstico* (meses)	Número modal cromosómico	Número de cariotipos analizados
023B	2	46	5
024U	4	45	7
031B	7	51	30
034U	54	86	10
035B	34	47	30
036U	16	47	6
041B	--	44	4
042U	12	47	12
043U-a	12	46	4
043U-b	12	44	4
044B	48	48	8
045B	20	48	5
046U-a	28	48	5
046U-b	28	49	4
048U	45	44	6
050U	5	46	6
051U	24	45	8
060B	8	45	8
062U	10	47	4
064U	10	46	5
065U	40	47	6
070U	24	47	26
071B	8	46	3
072U	12	45	3
080U	9	94	8
089U	--	48	9
090U	18	47	10
093U	23	49	9
096U	10	49	11
098U	--	46	8
099U	20	48	10
103U	20	44	18
108U	13	46	27
111U	26	44	35
115U	6	49	10
118B	--	44	8
122U	48	75	8
123U	4	46	4

*: La edad de diagnóstico en algunos casos es realmente la edad en la cual se practicó la enucleación. En Colombia la edad de diagnóstico es tardía por razones de cubrimiento hospitalario.

--: Información no disponible. -a, -b: subpoblaciones tumorales citogenéticamente diferentes presentes en el mismo retinoblastoma.

Las polisomías del brazo largo del cromosoma 1 (66%) resultaron de ganancia de un cromosoma 1, formación de un isocromosoma 1q, duplicación en tandem de 1q y translocaciones de 1q al mismo cromosoma 1 o a otro cromosoma. En la mayoría de los casos el punto de ruptura se situó en la heterocromatina centromérica (Figura 2).

Las copias adicionales de 6p se encontraron en 47% de los casos y correspondieron a la formación de uno o dos isocromosomas 6p, a tetrasomía 6, a ganancia de un derivado 6q- o a translocaciones de 6p con otro

**Figura 1.**

A. Cariotipo con bandeamiento G del caso 046Ua. Nótese la presencia de dos copias de i(6p) y cuatro copias de 1q.

B. Se ilustran los principales marcadores de la población designada como 046b, del mismo paciente, con bandas Q y **C.** La calidad y los rearrreglos cromosómicos son diferentes.

Tabla 2: Rearreglos cromosómicos específicos en retinoblastomas.

	(1)%	(2)%
Deleción de 13q o monosomía 13	21	21
Copias adicionales de 1q	66	44
Copias adicionales de 6p	47	45
Monosomía 16, deleción 16q	66	18
Monosomía 17, deleción 17p	26	9
Amplificación génica (RHC, MDC)	11	9

(1) Nuestros resultados, basados en el análisis de 38 tumores primarios;
 (2) 82 tumores primarios y dos líneas celulares informados en la literatura (27).

cromosoma (Figura 3). El isocromosoma i(6p) es considerado un rearrreglo casi exclusivo de retinoblastoma, pero hasta el momento no se le ha asignado un papel específico. A este respecto, hemos identificado que copias adicionales de 6p están presentes en retinoblastomas indiferenciados que invaden el nervio óptico, correlación que se discute ampliamente en otro trabajo (34).

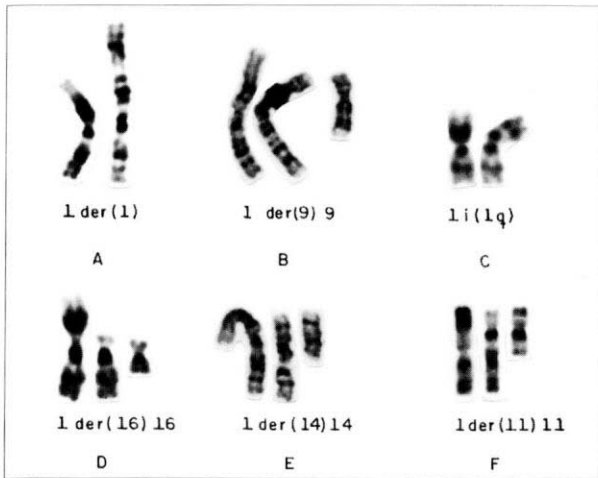


Figura 2. La composición fotográfica ilustra los diferentes rearrreglos cromosómicos que conducen a copias adicionales del brazo largo del cromosoma 1. **A:** der(1): t(1;1)(1qter→1pter::1q25→1qter) del caso 098U. **B:** der(9): t(1q;9q) del caso 046Ua. **C:** Isocromosoma 1q del caso 070U. **D:** der(16): t(1;16)(1qter→1qh::16qh→16pter) del caso 090U. **E:** der(14): t(1q;14p) del caso 046Ua. **F:** der(1): t(1;13) del caso 031B. Tinción con bandas G, excepto F, teñido con bandas R.

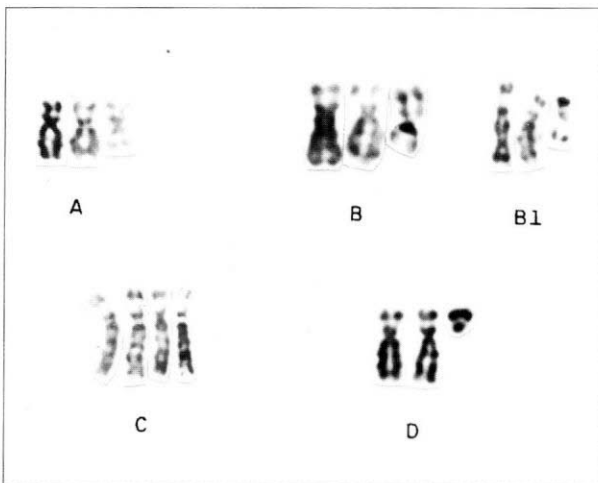


Figura 3. Mecanismos cromosómicos que conducen a copias adicionales del brazo corto del cromosoma 6. **A:** isocromosoma i(6p) del caso 089U. **B:** translocación (6p;16q) del caso 098U. **B1:** translocación (6p;17q) del caso 093U. **C:** tetrasomía 6 del caso 080U. **D:** derivado 6q del caso 090U.

Las pérdidas totales o parciales del cromosoma 13 se encontraron en ocho casos. El caso más interesante para destacar es el 031B, pues la paciente presentó a

nivel constitucional una translocación X:13. El cromosoma X translocado se inactivó en la mayoría de las células y la inactivación se extendió a algunas bandas del cromosoma 13, observación realizada mediante estudio de replicación cromosómica con pulsos terminales de incorporación de bromodeoxiuridina (resultado no ilustrado). El estudio de la esterasa D demostró la presencia de un sólo alelo a nivel constitucional. En tejido tumoral encontramos la misma translocación, un cromosoma 13 citogenéticamente normal, otro cromosoma 13 translocado a un cromosoma 1 y ausencia de alelos de esterasa D (Figura 4).

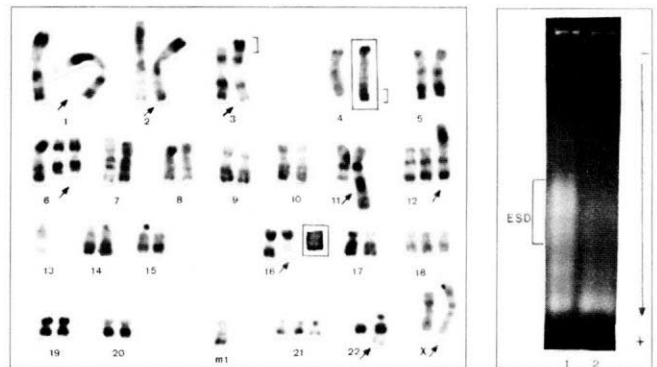


Figura 4.

A. Cariotipo con bandas R representativo del caso 031B: 49, X, -X, +der(X) t(X;13) (p22;p11), -1, +der(1) t(1;13), rea(2p), 3p+RHC, 4q+RHC, -6, +i(6p), +i(6p), -11, +der(11) t(1;11) (q11; q23), +12p+, -13, 16q-, +18, +21, +22q+, +M1. Los cromosomas en el recuadro fueron tomados de otras metafases para resaltar la región homogéneamente coloreada en el cromosoma 5 y la delección del brazo largo del cromosoma 16. Las flechas indican los rearrreglos mencionados; nótese la translocación X;13, causante de la inactivación del cromosoma 13 translocado.

B. Patrón electroforético de la Esterasa D: carril 1 presenta la condición hemizigótica en sangre periférica, y el carril 2 muestra la ausencia de los dos alelos en tejido tumoral.

Los rearrreglos del cromosoma 16 fueron eventos muy frecuentes en los retinoblastomas analizados (66%), consistentes en ausencia de los dos cromosomas 16, pérdida de un cromosoma 16 y delección del brazo largo del homólogo (más frecuentemente a nivel de la banda 16q22), monosomía 16, delección del brazo largo o translocación 1:16 (Figura 2D)

La delección del brazo corto del cromosoma 17 o la monosomía 17 se presentaron con frecuencia del 26%.

Las regiones homogéneamente coloreadas (RHCs) se presentaron en los cromosomas 3 y 4 del caso 031B, y en el cromosoma 5 en el caso 044B. Los casos 035B y 123U presentaron en un 5% de las células un promedio de 10 minidiplocromosomas (MDCs). (Figura 5).

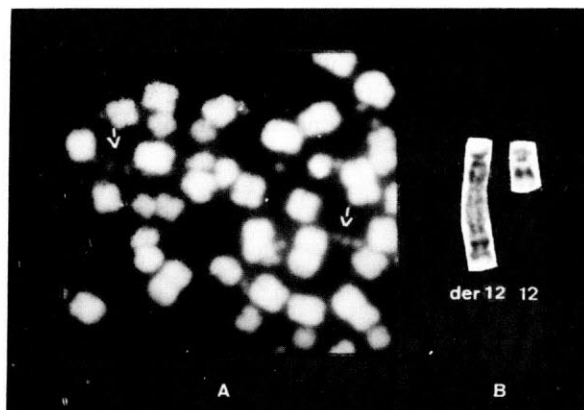


Figura 5. Composición fotográfica para ilustrar la amplificación génica. **A.** Bandeamiento Q del caso 035B que presenta minidiplocromosomas (flechas). **B.** Bandas G del caso 044B señalando una clara región homogéneamente coloreada.

DISCUSION

El retinoblastoma es un tumor que presenta un número cromosómico cercano a la diploidia. Nuestros resultados confirman este hecho pues en su mayoría los tumores tienen entre 45 y 47 cromosomas. Existen excepciones, tales como los casos 034U, 080U y 122U con 86, 94 y 75 cromosomas, respectivamente. Por tratarse de análisis directos podemos sugerir que la condición diploide es inicial y exitosa en la mayoría de los casos.

La existencia de dos poblaciones celulares claramente definidas y sin marcadores comunes en los casos 043U y 046U, nos permite inferir que se trata de dos focos tumorales diferentes. La multifocalidad define un caso como familiar. Sin embargo, en ambos pacientes el tumor se presentó en forma unilateral y sin antecedentes familiares. Debemos suponer entonces que la primera mutación fue transmitida por un progenitor portador asintomático o que se trata de una primera mutación nueva. Por cualquiera de las vías, la primera mutación lesionó todos los retinoblastos, hecho evidenciado en la existencia de dos focos tumorales diferentes, es decir dos tumores. Esta demostración de retinoblastomas familiares en pacientes con presentación unilateral, de gran trascendencia en

la consejería genética, sólo es posible mediante el análisis citogenético, puesto que nos permite identificar rearrreglos cromosómicos específicos de las poblaciones presentes en un tumor.

El porcentaje de tumores con pérdida del brazo largo del cromosoma 13 corresponde a lo informado en la literatura (27). El caso 031 es una interesante demostración de recesividad a nivel del tejido tumoral: la translocación X:13 presente a nivel constitucional es el primer evento mutacional ocasionado por extensión de la inactivación del cromosoma X al segmento autosómico de 13q; el análisis electroforético de la esterasa D - gen ligado al de retinoblastoma-, confirma la hemizigocidad a nivel constitucional. En tejido tumoral, la ausencia de los dos alelos de esterasa D permite inferir la pérdida del segundo alelo del gen RB, a pesar de que exista un cromosoma 13 citogenéticamente normal y de que no haya sido posible realizar ensayos para detectar la pérdida del gen RB1 por hibridización con RFLPs de ésta región. Un hallazgo similar ha sido informado sólo en una ocasión en la literatura (35, 36).

La polisomía del brazo largo del cromosoma 1 es hallazgo común en muchas neoplasias. La frecuencia de trisomía 1q informada para retinoblastoma corresponde a 44%; también se indica una alta frecuencia también para leucemias y otras neoplasias (37,38). Tal parece que no existe especificidad en cuanto a copias adicionales de 1q y que más bien podría pensarse que esta región está involucrada en el mantenimiento del proceso neoplásico, independientemente del tipo celular.

En este estudio la frecuencia de trisomía 1q correspondió a 66%, y la región consenso fue desde 1q25 hasta 1qter. Encontramos diferentes vías cromosómicas que llevan a copias adicionales de esta región. La vía más frecuente es la duplicación total o parcial de 1q sobre el mismo cromosoma 1, ya sea en su brazo corto o mediante la formación de un isocromosoma 1q o duplicación en tandem. Con una frecuencia menor ocurre la translocación 1:16 que produce trisomía 1q y deleción 16q, consiguiéndose así mediante un sólo evento, dos rearrreglos importantes en células de retinoblastoma. Se presentan igualmente translocaciones de 1q con otros cromosomas que en orden de compromiso son 9q, 11q, 8q, 9p, 10q, 12q, 16p, 20p. Este hecho nos señalaría, en principio, que existen sitios del genoma humano más propicios para permitir rearrreglos (bien sea por compartir regiones homólogas que faciliten la recombinación), o que lo observado es el fruto de la selección de movimientos aleatorios de los cromosomas durante la evolución tumoral. Puesto que la trisomía del brazo largo del cro-

mosoma 1 finalmente causa su efecto por el aumento de dosis de una región o banda específica, suponemos que los cromosomas involucrados en dichos rearrreglos se comportarían como aceptores temporales. A estos cromosomas receptores los denominamos cromosomas "trampolines".

El gran número de retinoblastomas con monosomía del cromosoma 16 o delección a nivel de la banda 16q22 (66% en nuestro estudio vs 18% en la literatura) podría deberse al amplio escrutinio realizado en nuestro análisis. La elevada frecuencia de esta alteración en este tumor, sugiere la presencia de un gen supresor tumoral en esa región cromosómica, asociación aún no evaluada.

La delección 17p o monosomía 17, no ha sido presentada hasta el momento como un rearrreglo común en retinoblastoma, a pesar de que en la literatura se describe en 7 de 82 tumores (27). Consideramos que puede ser un rearrreglo de importancia debido a que la encontramos con una frecuencia ligeramente mayor a la delección 13q. Además, el gen supresor tumoral p53 está ubicado en 17p (39), y las pérdidas alélicas de p53 son muy frecuentes en tumores del adulto (40). Por todo esto, sugerimos evaluar la pérdida de heterocigocidad de este antioncogen en retinoblastoma.

Las regiones homogéneamente coloreadas y los mini-diplocromosomas son rearrreglos de amplificación génica (41) que, en algunas neoplasias como neuroblastoma, se asocian con mayor agresividad tumoral (42); en retinoblastoma se ha demostrado que corresponden a copias múltiples del oncogen N-Myc (43), pero se desconoce su implicación en esta neoplasia.

Como se señaló inicialmente, la búsqueda del gen RB1 y su posterior caracterización, se originó en el hallazgo de la delección en el brazo largo del cromosoma 13 en sangre periférica de pacientes con retinoblastoma hereditario, y posteriormente en el tejido tumoral. La trascendencia de los estudios cromosómicos es evidente al encontrarnos en este momento con un amplio conocimiento a nivel molecular de la acción del gen RB1.

La proteína de retinoblastoma está involucrada en el control del ciclo celular a nivel del paso de G1 a S, es decir, permite la entrada a los procesos de proliferación (44-47). Algunas oncoproteínas virales forman complejos con la proteína Rb, fenómeno que la inac-

tiva de manera similar a las alteraciones genéticas por delección que se dan en tumores primarios (48-51). Igualmente interesantes son los hallazgos de formación de complejos entre RB y E2F, este último un factor regulador de la transcripción de genes vinculados con la síntesis del DNA (c-Myc, N-Myc, c-Myb, DHFR, entre otros) (52, 53); RB controlaría la actividad del factor transcripcional E2F. Así, cuando E2F es liberado, este puede activar genes responsables para la entrada al ciclo celular (54). En términos generales, la proteína del retinoblastoma es un regulador del ciclo celular normal en todos los tipos celulares humanos.

Con el presente trabajo, queremos señalar que posteriores estudios moleculares dirigidos a los cromosomas 1, 6, 16 y 17, indicarán vías importantes y desconocidas en la progresión del retinoblastoma, con consecuencias de enorme trascendencia no solo en investigación básica sino también para el pronóstico y el tratamiento de esta neoplasia.

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo se desarrolló, en parte, con la financiación del Fondo de Investigaciones del Banco de la República, y de Colciencias (Cod. 1101-05-240-89).

Su realización fue posible gracias a la colaboración de las siguientes Instituciones o sus Servicios de Oftalmología, mediante el envío de muestras de retinoblastomas: Instituto Barraquer de América, Instituto Nacional de Cancerología, Fundación Oftalmológica de Santander, Hospital San Vicente de Paul de Medellín, Hospital Militar Central, Clínica San Rafael, Clínica de la Policía, Clínica de Colsubsidio, Hospital de la Misericordia.

SUMMARY

Retinoblastoma permitted the description of a new category of genes related to oncogenesis (antioncogenes or tumor suppressor genes) and thus it became paradigmatic in genetics of solid tumors. We have analyzed cytogenetically 38 primary retinoblastoma tumors, and we report chromosomal rearrangements and their frequencies: 1q polysomy (66%), 6p supernumerary (47%), 16q deletion (66%), 17p deletion (26%), 13q deletion (21%), amplification of chromosomal regions (11%). We discuss the probable role of these chromosomal rearrangements in the light of new findings of molecular mapping.

REFERENCIAS

1. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of Retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 820-823.
2. Yunis JJ, Ramsay N. Retinoblastoma and sub-band deletion of chromosome 13. *Am J Dis Child* 1978; 132: 161-163.
3. Sparkes RS, Sparkes MC, Wilson MG, et al. Regional assignment of genes for human esterase D and Retinoblastoma to chromosome band 13q14. *Science* 1980; 208: 1042-1044.
4. Sparkes RS, Murphree AL, Lingua RW, et al. Gene for hereditary retinoblastoma assignment to human chromosome 13 by linkage to esterase D. *Science* 1983; 219: 971-973.
5. Benedict WF, Murphree AL, Banerjee A, et al. Patient with 13 chromosome deletion: evidence that the retinoblastoma gene is a recessive cancer gene. *Science* 1983; 219: 973-975.
6. Dryja TP, Rapaport JM, Joyce JM, Petersen RA. Molecular detection of deletions involving band q14 of chromosome 13 in retinoblastomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 7391-7394.
7. Cavenee WK, Dryja TP, Phillips RA, et al. Expression of recessive alleles by chromosomal mechanisms in retinoblastoma. *Nature* 1983; 305: 779-784.
8. Scrabble HJ, Sapienza C, Cavenee W. Genetic and epigenetic losses of heterozygosity in cancer predisposition and progression. *Advances in Cancer Research* 1990; 54: 25-61.
9. Friend H, Horowitz J, Gerber M, et al. Deletions of DNA sequence in retinoblastoma and mesenchymal tumors: organization of the sequence and its encoded protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 9059-9063.
10. Lee W-H, Bookstein R, Hong F, et al. Human retinoblastoma susceptibility gene: cloning, identification, and sequence. *Science* 1987; 235: 1934-1939.
11. Lee W, Shew J, Hong FD, et al. The retinoblastoma susceptibility gene encodes a nuclear phosphoprotein associated with DNA binding activity. *Nature* 1987; 329: 642-645.
12. Dunn JM, Philips RA, Becker AJ, Gallie BL. Identification of germline and somatic mutations affecting the retinoblastoma gene. *Science* 1988; 241: 1797-1800.
13. Horowitz JM, Park SH, Bogenmann E, et al. Frequent inactivation of the retinoblastoma anti-oncogene is restricted to a subset of human tumor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 2775-2779.
14. Yunis JJ. Genes and chromosomes in human cancer. *Adv Oncol* 1992; 6: 3-7.
15. Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* 1976; 194: 23-28.
16. Kendall WS, Frost P. Genomic instability, tumor heterogeneity and progression. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1988; 233: 1-4.
17. Inoue S, Ravindranath Y, Ottenbreit OJ, et al. Chromosomal analysis of metastatic retinoblastoma cells. *Hum Genet* 1974; 25: 111-118.
18. Hossfeld D. Chromosome 14q+ in retinoblastoma. *Int J Cancer* 1978; 21: 720-723.
19. Balaban G, Gilbert F, Nichols W, et al. Abnormalities of chromosome No. 13 in retinoblastomas from individuals with normal constitutional karyotypes. *Cancer Genet Cytogenet* 1982; 6: 213-221.
20. Gardner HA, Gallie BL, Knight LA, Phillips RA. Multiple karyotypic changes in retinoblastoma tumor cells: normal chromosome No. 13 in most tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 1982; 6: 201-211.
21. Kusnetsova LE, Prigonina EL, Pogozianz HE, Belkina B. Similar chromosomal abnormalities in several retinoblastomas. *Hum Genet* 1982; 61: 201-204.
22. Benedict WF, Banerjee A, Mark C, Murphree AL. Nonrandom chromosomal changes in untreated retinoblastomas. *Cancer Genet Cytogenet* 1983; 8: 311-333.
23. Chaum E, Ellsworth RM, Abramson DH, et al. Cytogenetic analysis of retinoblastoma: evidence for multifocal origin and in vivo gene amplification. *Cytogenet Cell Genet* 1984; 38: 82-91.
24. Squire J, Gallie BL, Phillips RA. A detailed analysis of chromosomal changes in heritable and non-heritable retinoblastoma. *Hum Genet* 1984; 70: 291-301.
25. Squire J, Phillips RA, Boyce S, et al. Isochromosome 6p, a unique chromosomal abnormality in retinoblastoma: Verification by standard staining techniques, new densitometric methods, and somatic cell hybridization. *Hum Genet* 1984; 66: 46-53.
26. Workman ML, Soukup SW. Chromosomes features of two retinoblastomas. *Cancer Gene Cytogenet* 1984; 12: 365-370.
27. Potluri V, Helson, Ellsworth R, et al. Chromosomal abnormalities in human Retinoblastoma. *Cancer* 1986; 58: 663-671.
28. Atkin NB, Baker M. Chromosome preparations from fresh retinoblastoma. *Cancer* 1979; 44: 604-613.
29. Caspersson T, Lomakka G, Zech L. The 24 fluorescence patterns of the human metaphase chromosomes distinguishing characters and variability. *Hereditas* 1971; 68: 89-102.
30. Sumner AT. A simple technique for demonstrating centromeric heterochromatin. *Expt Cell Res* 1972; 75: 304-306.

31. Seabright M. A rapid banding technique for human chromosomes. *Lancet* 1971; 2: 971.
32. Schested JA. A simple method for R banding of human chromosomes, showing a pH depend connection between R and G. *Hum Genet* 1974; 21: 55-58.
33. Hopkinson DA, Mestriner MA, Cortner I, Harris H, Esterase D: A new human polymorphism. *Ann Hum Genet* 1973; 37: 119-137.
34. Cano J, Oliveros O, Yunis E. Additional copies of 6p and malignancy in retinoblastoma. Submitted to *Cancer Genetics & Cytogenetics* 1993.
35. Cross HE, Hansen RC, Morrow G, Davis JR. Retinoblastoma in a patient with a 13pXp translocation. *Am J Ophthalmol* 1977; 84: 548-554.
36. Mohandas T, Sparkes RS, Shapiro LJ. Genetic evidence for the inactivation of a human autosomal locus attached to an inactive X chromosome. *Am J Hum Genet* 1982; 34: 81-817.
37. Douglass EC, Green AA, Hayes FA, et al. Chromosome 1 abnormalities: a common feature of pediatric solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 1985; 75: 51-54.
38. Atkin NB. Chromosome 1 aberrations in cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 1986; 21:279-285.
39. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-767.
40. Baker SJ, Fearon ER, Nigro JM, et al. Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorrectal carcinomas. *Science* 1989; 244: 217-221.
41. Cowell JK. Double minute and homogeneously staining regions. Gene amplification in mammalian cells. *Ann Rev Genet* 1982;16:21- 59.
42. Brodeur GM, Seeger RC, Sather H, et al. Clinical implications of oncogen activation in human neuroblastomas. *Cancer* 1986; 58: 541-545.
43. Lee W-H, Murphree AL, Benedict WF. Expression and amplification of the N-MYC gene in primary retinoblastoma. *Nature* 1984; 309: 458-460.
44. Mihara K, CAO X-R, Yen A, et al. Cell cycle-dependent regulation of phosphorylation of human retinoblastoma gene product. *Science* 1989; 46: 1300-1303.
45. Buchkovich K, Duffy LA, Harllow E. The retinoblastoma protein is phosphorylated during specific phases of the cell cycle. *Cell* 1989; 58: 1097-1105.
46. DeCaprio JA, Ludlow JW, Lynch D, et al. The product of the retinoblastoma susceptibility gene has properties of a cell cycle regulatory element. *Cell* 1989; 58: 1085-1095.
47. Goodrich DW, Wang NP, Qian Y-W, et al. The retinoblastoma gene product regulates progression through the G1 phase of the cell cycle. *Cell* 1991; 67: 293-302.
48. DeCaprio JA, Ludlow JW, Figge J, et al. SV40 large tumor antigen forms a specific complex with the product of the retinoblastoma susceptibility gene. *Cell* 1988; 54: 137-146.
49. Whyte P, Buchkovich, Horowitz M, et al. Association between an oncogene and anti-oncogene: the adenovirus E1A proteins bind to the retinoblastoma gene product. *Nature* 1988; 334: 124-129.
50. Dyson N, Howley PM, Münger K, Harllow. The human papillomavirus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science* 1989; 243: 934-937.
51. HU Q, Dyson N, Harllow E. The regions of the retinoblastoma protein needed for binding to adenovirus E1A or SV40 large T antigen are common sites for mutations. *The EMBO Journal* 1990; 9: 1147-1155.
52. Shirodkar S, Ewen M, DeCaprio JA, et al. The transcription factor E2F interacts with the retinoblastoma product and a p107- cyclin A complex in a cell cycle-regulated manner. *Cell* 1992; 68: 157-166.
53. Cao L, Faha B, Dembski M, et al. Independent binding of the retinoblastoma protein and p107 to the transcription E2F. *Nature* 1992; 355: 176-179.
54. Nevins JR. E2F: A link between the RB tumor suppressor protein and viral oncoproteins. *Science* 1992; 258: 424-429.



Instrumentos de Evaluación en el Diagnóstico del Alcoholismo

- **Ricardo Sánchez P.** Profesor Asistente, Departamento de Psiquiatría, Universidad Nacional de Colombia.
- **Daniel Enrique Suárez A.** Médico Psiquiatra, Universidad Nacional de Colombia

Dirigir correspondencia a Ricardo Sánchez, Unidad de Salud Mental Hospital San Juan de Dios, Santafé de Bogotá.

El alcoholismo es una entidad que no está claramente definida y que no es adecuadamente diagnosticada por el personal médico. Debido a que el reconocimiento de esta patología es fundamentalmente clínico, los autores destacan la utilización de las escalas de evaluación como recursos valiosos dentro de la labor diagnóstica e investigativa de los profesionales de la salud. Se hace una presentación de la evolución histórica de tales instrumentos y se muestran las escalas que, por sus características, han demostrado mayor valor y utilidad dentro del trabajo en salud mental, tanto a nivel clínico como epidemiológico.

INTRODUCCION

Independientemente de cómo sea definido, el alcoholismo es un trastorno que reduce la expectativa de vida de las personas que lo padecen y que es potencialmente letal si no recibe tratamiento (1). No existe un método exacto para diagnosticarlo ya que el mismo concepto de alcoholismo es impreciso. Dentro de esta categoría diagnóstica confluyen diversos estilos de consumo que producen efectos dañinos en la salud física y psicológica de la persona o deterioran su adaptación familiar, laboral o social (2). A esto se agrega el hecho de que el alcohol es una sustancia cuyo consumo es aceptado e incluso promovido socialmente lo que hace que, a diferencia de otras enfermedades, no exista a nivel de la población una concepción clara sobre la característica patológica de la utilización de dicha sustancia. Teniendo en cuenta lo antes anotado, y considerando el carácter estigmatizante que ha adquirido esta enfermedad, debemos reconocer que nos enfrentamos a una patología de difícil diagnóstico. Diferentes estudios a nivel de centros hospitalarios (3, 4), muestran cómo el médico tiende a subregistrar esta entidad, lo cual puede ser debido a fallas en la formación académica, a negación por parte médico de la situación de enfermo que tiene el alcohólico, a considerar que tal diagnóstico no tiene importancia, o a que el médico no piensa en esta patología.

La consecuencia obvia de que el paciente no consulte y el médico no diagnostique es el subregistro de una patología grave, con todas las complicaciones que esto acarrea a nivel epidemiológico. Para solucionar esta situación, diversos autores han desarrollado instrumentos de evaluación que buscan facilitar, afinar y sistematizar la labor diagnóstica en los casos de alcoholismo. Existen alrededor de 200 de tales instrumentos, con tiempos de aplicación que van desde 1/2 minuto hasta 3 horas, y diferencias importantes en su capacidad para diagnosticar como positivos a una gran proporción de alcohólicos (sensibilidad) o para identificar como no alcohólicos a quienes realmente no lo son (especificidad).

Si bien muchos de los instrumentos con buen nivel de sensibilidad no tienen capacidad para discriminar entre Dependencia y Abuso, sí dan un buen índice de la población con problemas con la bebida ("Bebedores Problema"). Desde el punto de vista del laboratorio se están efectuando estudios para encontrar marcadores biológicos que permitan detectar personas con la enfermedad o con riesgo de desarrollarla. A pesar de los adelantos el diagnóstico sigue siendo básicamente clínico.

CONCEPTOS SOBRE EL ALCOHOLISMO:

En 1951 la OMS plantea un concepto biopsicosocial del alcoholismo al describir al adicto como "el bebedor excesivo cuya dependencia alcohólica alcanza tal nivel que genera trastornos mentales o somáticos y conflictos interpersonales, sociales o laborales" (5).

Posteriormente Jellinek [citado por Jarman y Kellet (4)] postula que la definición de alcoholismo debería basarse en dos elementos: la pérdida de control sobre la bebida y la incapacidad para abstenerse.

El anterior concepto es rebatido por autores como Alonso- Fernández (6) que plantean la existencia de diferentes variedades de alcoholismo de las cuales solo algunas presentarían dicha pérdida de control. Más adelante surge la propuesta de definir el alcoholismo con base en la cantidad consumida aduciendo la existencia de límites individuales de tolerancia al alcohol (4).

Las definiciones actuales han abandonado los conceptos estrictamente cuantitativos sobre dosis ingerida, regularidad y frecuencia del consumo, para dar paso a criterios relacionados con tres elementos básicos:

1. Incapacidad para controlar el uso de la sustancia.
2. Deterioro familiar, laboral, social y de la salud individual como resultado del consumo de la sustancia.
3. Desarrollo de síntomas de tolerancia o abstinencia.

Actualmente la OMS define el alcoholismo como un trastorno conductual crónico, manifestado por ingestión de alcohol en forma repetida y excesiva respecto a las normas alimenticias y sociales de la comunidad, que genera una alteración en la salud o en las funciones económicas y sociales del bebedor.

Sistemas de clasificación más recientes, como el DSM III R, omiten el uso del término "Alcoholismo" y en su lugar utilizan los términos "abuso" y "dependencia".

La CIE-10 habla de consumo peligroso, perjudicial y dependencia (9). Con lo anterior se busca, no solo evitar la utilización de un término diagnóstico estigmatizante, sino determinar categorías más específicas relacionadas con el consumo de alcohol.

INSTRUMENTOS DE EVALUACION PARA DIAGNOSTICO DE ALCOHOLISMO

La aplicación de cuestionarios para diagnóstico del alcoholismo ha resultado útil, principalmente en estudios epidemiológicos dirigidos a detectar "bebedores problema". Sus orígenes se remontan a 1949, cuando Manson [citado por González(10)] publica el Test de Adicción al Alcohol que se considera el primer instrumento sistematizado en esta área. En 1960 Block (11) presenta un cuestionario dirigido a detectar bebedores problema, que consta de las siguientes 6 preguntas:

1. Presenta Ud. con frecuencia excesos alcohólicos?

2. Experimenta la necesidad de beber alcohol a diferentes horas del día?
3. Bebe alcohol estando solo?
4. Bebe alcohol en horas de la mañana?
5. Destina tiempo de sus deberes o de su trabajo a consumir alcohol?
6. Ha tenido amnesias estando bajo efectos del alcohol?

Se considera que la respuesta positiva a dos o más preguntas indica problemas con la bebida.

Como crítica a este instrumento puede decirse que, además de la imprecisión de su primera pregunta, solo hace énfasis en la dificultad para controlar el consumo de la sustancia y deja de lado los aspectos de tolerancia y abstinencia.

En 1971 Selzer (12) publica el "*Michigan alcoholism screening test*" (MAST), el cual es uno de los instrumentos de más amplia aplicación en estudios epidemiológicos.

La estructura de dicho instrumento diagnóstico se presenta a continuación:

0. A Usted le gusta tomar de vez en cuando? (no se califica)
1. Considera usted que es un bebedor normal? Si (0), No (2)
2. Se ha despertado alguna vez en la mañana, luego de haber bebido la noche anterior, notando que no podía recordar bien lo ocurrido desde la tarde anterior? Si (2), No (0)
3. Su esposa o sus padres se han quejado por su forma de beber? Si (1), No (0)
4. Puede dejar de beber sin mayores esfuerzos luego de tomar uno o dos tragos? Si (0), No (2)
5. Alguna vez se ha sentido disgustado debido a su manera de beber? Si (1), No (0)
6. Sus amigos o familiares creen que usted es un bebedor normal? Si (0), No (2).
7. Siempre puede dejar de beber cuando usted quiere? Si (0), No (2).
8. Ha asistido a reuniones de alguna organización de manejo de alcohólicos? Si (5), No (0)
9. Ha tenido peleas mientras bebe? Si (1), No (0)
10. Ha tenido problemas con su esposa (o) o pareja a causa del alcohol? Si (2), No (0)
11. Algún familiar o conocido suyo ha buscado ayuda debido a su forma de beber? Si (2), No (0)

12. Ha perdido amistades o parejas amorosas debido al consumo de alcohol? Si (2), No (0)
13. Ha tenido problemas laborales o académicos debido a su consumo de alcohol? Si (2), No (0)
14. Ha perdido su trabajo debido al consumo de alcohol? Si (2), No (0)
15. Ha abandonado obligaciones familiares o laborales dos o más días seguidos por beber? Si (2), No (0)
16. Bebe frecuentemente antes del mediodía? Si (1), No (0)
17. Alguna vez le han dicho que tiene problemas en el hígado (cirrosis)? Si (2), No (0)
18. Alguna vez ha tenido Delirium Tremens o temblores severos, o ha oído voces, o ha tenido visiones después de beber en exceso? Si (2), No (0)
19. Alguna vez ha buscado ayuda debido a su forma de beber? Si (5), No (0)
20. Alguna vez ha estado hospitalizado debido al consumo excesivo de bebidas alcohólicas? Si (5), No (0)
21. Alguna vez ha sido ingresado en un servicio de Psiquiatría donde se considere que la bebida es parte de su problema de salud? Si (2), No (0)
22. Alguna vez ha sido atendido en una clínica psiquiátrica, o buscado ayuda de un profesional o consejero, debido a un problema emocional que tiene que ver con la bebida? Si (2), No (0)
23. Alguna vez ha sido arrestado por conducir luego de beber o estando embriagado? Si (2), No (0)
24. Alguna vez ha sido arrestado, aun pocas horas, debido a conductas derivadas de su embriaguez? Si (2), No (0).

Su forma de calificación es la siguiente:

0 a 3: No presenta problemas con el alcohol.

4: Es sospechoso de presentar problemas con el alcohol.

5 ó más: Presenta problemas con el alcohol (Bebedor problema).

Este mismo autor realizó una versión corta del instrumento llamada Short MAST (SMAST), que incluye solo 13 de las 25 preguntas originales, a saber, las número 1, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 14, 16, 20, 21, 24 y 25. Para la calificación del SMAST se adjudica un punto por cada respuesta indicadora de alcoholismo. Si el puntaje es mayor de tres se considera al paciente como alcohólico.

Otra modificación efectuada sobre el mismo instrumento es la de Pokorny (13) quien identificó las 10 preguntas que con más frecuencia fueron positivas, para luego integrarlas en el Brief MAST (BMAST). En esta prueba una puntuación de cinco o más indica alcoholismo. Las preguntas que incluye este test son las número 1, 6, 9, 13, 14, 19, 20, 21 y 25 del MAST original.

La sensibilidad del MAST como instrumento para detectar alcoholismo se ha calculado en 0.90. Para el SMAST dicha sensibilidad se ha estimado en 0.70 y para el BMAST en 0.60.

La especificidad de las tres pruebas ha sido calculada en 0.80 (14). De lo anterior se desprende que el MAST es un instrumento con buen nivel de sensibilidad y especificidad para detectar alcoholismo; sin embargo las transformaciones que buscan abreviarlo para agilizar su aplicación, afectan su capacidad para detectar verdaderos positivos.

En nuestro medio el anterior cuestionario ha sido modificado y aplicado por investigadores de la Universidad de Antioquia (15) y de la Universidad Nacional de Colombia (16). Estos últimos modificaron la pregunta 10 del instrumento original, convirtiéndola en: "¿Ha tenido problemas de tipo legal por el alcohol?", e introducen la pregunta: "¿Consume guarapo, chicha o cerveza casi todos los días de la semana?", con lo cual se incluyen dentro del diagnóstico de bebedores problema a muchas personas, principalmente trabajadores campesinos de nuestro país, que de otra manera pasarían desapercibidos a pesar de presentar un patrón de dependencia al alcohol; la respuesta positiva a estas preguntas se puntúa con dos y cinco respectivamente.

Un instrumento de gran aplicación es el CAGE, presentado en 1970 por Ewing (17), y compuesto por las siguientes preguntas:

1. Alguna vez ha pensado que debería beber menos?
2. Le ha molestado que la gente critique su manera de beber?
3. Ha sentido culpabilidad o malestar por su forma de beber?
4. Alguna vez ha tenido que tomarse uno o varios tragos en la mañana para controlar sus nervios o para calmar molestias causadas por haber consumido alcohol la noche anterior?

Su nombre proviene de la letra inicial de cada una de las 4 preguntas (**C**ut down, **A**nnoyance, **G**uilty, **E**ye opener). Si dos o más preguntas son contestadas afirmativamente por el paciente se considera que este es un bebedor problema .

En estudios con poblaciones hospitalarias la sensibilidad del CAGE ha sido calculada en 0.93 y la especificidad en 0.95 (18). En nuestro país este instrumento ha sido utilizado en estudios poblacionales aprovechando su facilidad de aplicación (19).

En 1972 se publican dos instrumentos importantes en el campo del diagnóstico del alcoholismo: Edwards presenta su Cuestionario para Problemas Debidos al Alcohol (20) que consta de las siguientes 25 preguntas:

1. Ha pensado alguna vez que debe dejar de beber ?
2. Ha notado alguna vez que gasta más dinero del debido en beber?
3. Ha estado alguna vez un período sin beber para demostrarse que usted puede controlarse ?
4. Ha usado alguna vez el alcohol para atenuar tensiones ?
5. Alguien le ha molestado con críticas por usted beber ?
6. Ha tenido alguna vez discusiones con familiares o amigos después de beber ?
7. Ha tenido alguna vez riñas con familiares o amigos después de beber ?
8. Ha tenido alguna vez problemas financieros debidos a al alcohol ?
9. Ha tenido alguna vez problemas con la policía debido a ofensas determinadas por la embriaguez ?
10. Ha tenido alguna vez problemas con la policía por manejar embriagado ?
11. Ha tenido alguna vez problemas con la policía por alguna otra transgresión debido a la bebida ?
12. Ha estado usted comprometido en algún accidente de tránsito como conductor o peatón debido a la bebida ?
13. Ha estado usted comprometido en otros accidentes en el hogar o en el trabajo relacionados con la bebida?
14. Ha tenido usted dificultades en el trabajo debidas a la bebida ?
15. Ha llegado alguna vez tarde al trabajo como producto de haberse embriagado el día anterior ?
16. Ha perdido alguna vez un día de trabajo como producto de haberse embriagado el día anterior ?

17. Ha perdido alguna vez su empleo debido a la bebida ?
18. Ha recibido alguna vez orientaciones de su médico para que beba menos ?
19. Ha tenido alguna vez problemas de la salud debidos a la bebida ?
20. Le ha ocurrido alguna vez que después de beber no recuerde lo que hizo el día anterior ?
21. Ha notado alguna vez que cuando comienza a tomar no puede detenerse ?
22. Después de beber ha notado alguna vez que sus manos tiemblan a la mañana siguiente ?
23. Alguna vez ha tomado en la mañana para calmar sus nervios o eliminar el guayabo después de haber bebido el día anterior?
24. Alguna vez ha escuchado o visto "cosas" debido a la bebida?
25. Ha recibido alguna vez tratamiento para alcoholismo ?

La respuesta afirmativa a cinco de ellas indica problemas con el consumo de alcohol .

Otro de los instrumentos diagnósticos publicados en ese año fueron los criterios de diagnóstico del Consejo Nacional Americano sobre Alcoholismo (21) que, aunque son bastante completos, son difíciles de aplicar dada su gran extensión (precisamente debido a esto no se transcriben en esta revisión). Según este instrumento la presencia de uno o más de los criterios mayores, o de varios de los menores, hace el diagnóstico de alcoholismo.

En 1977 aparece en Alemania el Test de Alcoholismo de Munich (MALT). Este test incluye dos partes de las cuales una es aplicada y llenada por el médico y la otra es un auto-reporte efectuado por el paciente . Cada item positivo de los correspondientes a la aplicación del médico recibe cuatro puntos.

Los items afirmativos del auto-reporte del paciente se califican con uno. Un puntaje de 11 o más indica certeza de alcoholismo (22).

La estructura del test es la siguiente:

Items que deben ser llenados por el médico:

1. Enfermedades hepáticas. Por lo menos un síntoma encontrado en el examen físico (además de una prueba positiva de laboratorio).
2. Polineuropatía (solo si no existe otra causa).
3. Delirium tremens (puede estar presente al momento del examen o antes)

4. Consumo de 150 ml diarios de alcohol puro durante varios meses seguidos (mujeres 120 ml).
5. Consumo de más de 300 ml de alcohol puro por lo menos una vez al mes (mujeres 240 ml).
6. Aliento alcohólico al momento del examen.
7. La esposa, la familia o los amigos han solicitado ayuda por problemas del paciente, relacionados con el alcohol.

Items que deben ser contestados por el paciente:

1. Ultimamente mis manos han estado temblando bastante.
2. A veces tengo náuseas por la mañana.
3. El temblor y la náusea me pasan tomando un trago.
4. Actualmente me siento miserable a causa de mis problemas y dificultades.
5. Frecuentemente me tomo un trago antes del almuerzo.
6. Después de una o dos copas de alcohol siento que deseo más.
7. Pienso mucho en el alcohol.
8. A veces he bebido a pesar de estar prohibido por el médico.
9. Cuando bebo bastante tiendo a comer menos.
10. En mi trabajo he sido criticado por la bebida.
11. Prefiero beber solo.
12. Mi estado físico ha decaído desde que empecé a beber.
13. A menudo me siento culpable por haber bebido.
14. He tratado de beber solo en ciertas ocasiones o ciertas horas del día.
15. Pienso que debo beber menos.
16. Sin el alcohol, tuviera menos problemas.
17. Cuando tengo preocupaciones tomo alcohol para calmarme.
18. Pienso que el alcohol esta destruyendo mi vida.
19. A veces quiero dejar de beber y a veces no.
20. Las demás personas no pueden entender por qué bebo.
21. Me llevaría mejor con mi esposa si no bebiera.
22. Algunas veces he tratado de permanecer sin nada de alcohol.
23. Estaría contento si no bebiera.
24. A menudo la gente me ha dicho que pueden percibir mi aliento alcohólico.

Como se ve, en este instrumento el médico adopta un papel activo, pues tiene que explorar ciertos síntomas específicos, lo cual implica cierto conocimiento y adiestramiento para su aplicación. En este sentido el instrumento deja de ser un simple cuestionario y se convierte en una herramienta que se aproxima a los criterios operativos de diagnóstico. A pesar de que los instrumentos con diseño de cuestionario tienen ciertas ventajas (facilidad de aplicación y calificación, aplicabilidad por personal auxiliar, bajo costo, adecuados niveles de sensibilidad y especificidad) (18), poseen inconvenientes como la ambigüedad de algunas preguntas, la introducción de sugerencias por parte del evaluador, la exploración de juicios de valor y la posibilidad que tiene el paciente de modificar voluntariamente sus respuestas.

Debido a lo anterior se han diseñado instrumentos con un mejor grado de validez y confiabilidad, que evalúan diferentes aspectos de la conducta de bebida pero que requirieren ser aplicados dentro de una entrevista estructurada por parte de personal con capacitación clínica. Dentro de estos instrumentos se destacan el DSM-III-R y la CIE-10.

La Asociación Psiquiátrica Americana publica en 1987 el DSM- III-R (7). Este instrumento diferencia dos patrones patológicos de consumo de sustancias : el abuso y la dependencia. Los criterios operativos de diagnóstico para cada una de estas variedades se mencionan a continuación:

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE DEPENDENCIA SEGUN EL DSM - III - R

A. Al menos tres de los siguientes:

1. A menudo la sustancia se toma en mayores cantidades o durante un mayor período que el que la persona desea.
2. Existe un persistente deseo o uno o mas esfuerzos fallidos para cortar o controlar el uso de la sustancia.
3. Una gran cantidad de su tiempo lo emplea en actividades necesarias para conseguir la sustancia, consumirla o recobrase de sus efectos.
4. Presenta frecuentes síntomas de intoxicación o abstinencia cuando se espera un completo cumplimiento de sus obligaciones en el trabajo, escuela u hogar, o cuando el uso de la sustancia es físicamente peligroso (como manejar intoxicado).
5. Hay una importante pérdida o reducción de sus actividades sociales, ocupacionales o recreativas por causa del uso de la sustancia.

6. Continúa usando la sustancia a pesar de conocer que tiene un persistente o recurrente problema social, psicológico o físico que es causado o exacerbado por el uso de la sustancia.
7. Existe una marcada tolerancia: necesidad de aumentar marcadamente la cantidad de sustancia (por lo menos un 50% de aumento) para conseguir la intoxicación o el efecto deseado, o marcada disminución del efecto con el uso continuo de la misma cantidad.
8. Presenta síntomas de abstinencia característicos.
9. A menudo la sustancia se toma para disminuir o evitar los síntomas de abstinencia.

B. Algunos de los síntomas han persistido por lo menos un mes o se han dado repetidamente en un período de tiempo mayor.

Criterios para calificar la severidad de la dependencia:

Leve: Cumple pocos de los síntomas requeridos para hacer el diagnóstico y solo hay un leve daño en el funcionamiento laboral o en las actividades sociales usuales o en las relaciones con otros.

Moderada: Los síntomas o las alteraciones funcionales se encuentran entre leves y severas.

Severa: Muchos más de los síntomas mínimos requeridos para hacer el diagnóstico y hay una marcada interferencia con las funciones ocupacionales o con la actividad social usual o con las relaciones con otros.

En remisión parcial: Durante los últimos 6 meses, algún uso de la sustancia y algunos síntomas de dependencia.

En remisión total: Durante los últimos seis meses, o no usó la sustancia, o usó la sustancia pero no hay síntomas de dependencia.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE ABUSO SEGUN EL DSM-III-R.

A. Existe un patrón maladaptativo de uso de la sustancia manifestado por al menos uno de los siguientes:

1. Uso continuo de la sustancia a pesar de saber que tiene un persistente o recurrente problema social, ocupacional, psicológico o físico que es causado

o exacerbado por el uso de la sustancia psicoactiva.

2. Hay un uso recurrente en situaciones en las cuales el uso es físicamente peligroso.

B. Algunos síntomas del disturbio han persistido por lo menos un mes, o han ocurrido repetidamente sobre un largo período de tiempo.

C. No reúne los criterios para dependencia.

Como se ve, dicho instrumento introduce el concepto de grados de severidad, con lo cual se omite la concepción de "todo o nada" de otras definiciones.

La CIE - 10, en forma similar que el DSM III R, presentará en el documento definitivo diferentes variedades de consumo patológico denominadas Dependencia, Consumo Perjudicial y Consumo Peligroso (8). Las pautas propuestas para el diagnóstico de cada una de estas variedades son las siguientes:

CONSUMO PELIGROSO SEGUN LA CEI-10

Se trata de un patrón de consumo ocasional, repetido o persistente de una o varias sustancias psicotropas que lleva consigo un riesgo elevado de producir daños futuros a la salud mental o física del individuo, sin que estos aún se hayan producido.

Pautas Para el Diagnóstico:

Este diagnóstico presupone un patrón de consumo que lleva inherente un cierto riesgo conocido de daño futuro de la salud mental o física del sujeto. Son ejemplos la ingesta de alcohol a dosis que superan los límites del riesgo para que se presente en el futuro una dependencia al alcohol, una cirrosis hepática u otra enfermedad.

El consumo peligroso suele ser criticado y reprobado por terceros, lo que suele llevar a consecuencias sociales negativas tales como problemas con la ley, conflictos domésticos, dificultades financieras, pérdida del empleo o separación matrimonial. Estas formas de presión social pueden ser el motivo de la consulta para evaluación o tratamiento. Estos aspectos deben ser considerados de un modo especial cuando se trata de adolescentes o menores de edad. Se deben tener en cuenta además los antecedentes familiares, cualquier síntoma psicopatológico añadido y las circunstancias en que se consume.

CONSUMO PERJUDICIAL SEGUN LA CIE-10.

Se trata de un consumo que está afectando la salud física o mental, como resultado del consumo excesivo de alcohol.

Pautas Para el Diagnóstico:

Además de cumplir las pautas dadas para uso peligroso, requiere que se haya afectado ya sea la salud mental o física del que consume la sustancia. Las intoxicaciones agudas o las resacas no son en sí mismas evidencia suficiente del daño para la salud requerido para el consumo perjudicial. Tampoco debe diagnosticarse si está presente un síndrome de dependencia, un estado psicótico u otras formas específicas de trastornos relacionados con alcohol o drogas.

SINDROME DE DEPENDENCIA SEGUN LA CIE-10.

Se trata de un patrón de fenómenos fisiológicos, comportamentales y cognoscitivos en el cual el consumo de una droga adquiere una prioridad más alta para un individuo que cualquier otro tipo de los comportamientos que tuvieron en el pasado un valor más elevado. La manifestación característica del síndrome de dependencia es el deseo a menudo fuerte y a veces irresistible de consumir drogas.

Pautas Para el Diagnóstico:

El diagnóstico de dependencia debe hacerse solo si durante algún tiempo en los doce meses previos han estado presentes tres o más de los rasgos siguientes:

1. Un deseo intenso o compulsión a ingerir alcohol.
2. Conciencia subjetiva de disminución de la capacidad para controlar el consumo de la sustancia, bien para el inicio, bien para la terminación, bien para el grado mismo.
3. Consumo de la sustancia con la intención de aliviar síntomas de dependencia, con el convencimiento de que se trata de un método efectivo.
4. Estados fisiológicos de abstinencia.
5. Presencia de tolerancia, de tal manera que se requiere un aumento progresivo de la sustancia para conseguir los mismos efectos que originalmente producían dosis más bajas.
6. Una limitación progresiva del repertorio de los patrones de consumo de la sustancia (por ejemplo ingerir entre semana y en el fin de semana al margen de las normas sociales que regulan el consumo de alcohol).

7. Abandono progresivo de las fuentes de placer o de entretenimientos alternativos, en favor del consumo de la sustancia.
8. Persistencia en el consumo de la sustancia a pesar de que sean evidentes las consecuencias perjudiciales.
9. Evidencia de que la recaída en el consumo de una sustancia, después de un periodo de abstinencia, lleva a la instauración más rápida del resto de las características del síndrome de lo que sucede en individuos no dependientes.

Una característica esencial del síndrome de dependencia es que deben estar presentes, bien el consumo, o bien el deseo de consumir la sustancia. La conciencia subjetiva de la compulsión al consumo suele presentarse cuando se intenta frenar o controlar el consumo de la sustancia.

Tanto el DSM III R como la CIE 10 son instrumentos que para su aplicación consumen tiempo y requieren algún tipo de entrenamiento. La ventaja sobre otros instrumentos radica en su alta especificidad por lo cual resultan útiles en estudios de tipo clínico que requieran mayor uniformidad de los grupos de estudio.

DISCUSION:

Con las más recientes clasificaciones y criterios de diagnóstico, el concepto de Alcoholismo tiende a caer en desuso.

En su lugar se prefiere la utilización de términos como Dependencia, Abuso, Consumo Peligroso y Consumo Perjudicial, que definen de una manera más precisa patrones particulares de consumo de alcohol.

Sin embargo, aunque muchos de los instrumentos presentados no suelen discriminar estos patrones, son métodos efectivos para detectar individuos con estilos patológicos de utilización de alcohol, lo cual puede resultar de gran utilidad en estudios epidemiológicos de proyección masiva, o en la evaluación inicial de pacientes que pueden ser posteriormente derivados a evaluación especializada.

Teniendo en cuenta que los médicos tienden a subdiagnosticar este tipo de patología, nos parece importante recomendar que dentro del esquema de la historia clínica se incluya algún instrumento de fácil y rápida aplicación, con un buen nivel de sensibilidad y especificidad. Los cuestionarios CAGE y MAST nos parecen útiles para tal efecto ya que cumplen con las anteriores características. Por otro lado, el determinar

la existencia de problemas con la bebida puede orientar al clínico a explorar otros sistemas que pueden verse afectados por el patrón patológico de utilización de alcohol, y que de otra manera hubieran podido ignorarse.

Finalmente queremos hacer énfasis en la importancia de desarrollar instrumentos diagnósticos autóctonos, más si tenemos en cuenta que los patrones de consumo de alcohol están influenciados por determinantes socioculturales.

SUMMARY

Alcoholism is neither a clearly defined entity nor a well diagnosed pathology. Since this disorder is primarily diagnosed by clinical methods, the authors emphasize the importance of evaluation scales as useful resources in diagnosis and research. The historic development of such instruments is pointed out, and the most useful ones in clinical and epidemiological mental health are shown.

REFERENCIAS

- Kaplan H I, Sadock B J. Synopsis of Psychiatry. 6 th ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1991; 285
- Meyer R E. Old wine, new bottle. Psychiatric Clin N A 1986; 9: 435-453
- Umbricht-Schneiter A y otros. Alcohol abuse: Comparisson of two methods for assessing its prevalence and associated morbidity in hospitalized patiens. Am J Medicine 1991; 91: 110-118
- Jarman C, Kellett J. Alcoholism in the general hospital. Br Med J 1979; 2: 469-492
- Grau A. Alcoholismo. En Vallejo J. Introducción a la Psicopatología y la Psiquiatría. 2a. edición. Barcelona: Salvat editores, 1985: 817-820
- Alonso-Fernández F. Alcoholdependencia. 2a edición. Barcelona, Salvat Editores, 1988
- Organización Mundial de la Salud. Glosario de trastornos mentales y guía para su clasificación. Ginebra, 1976
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Third edition reviseid. Washington DC, APA, 1987
- Organización Mundial de la Salud. Clasificación internacional de enfermedades, 10a rev (borrador), Ginebra, 1991
- González R. Los cuestionarios de alcoholismo: su relevancia clínicoepidemiológica. Rev Hosp Psiqu Hab 1987; 28: 419-438.
- Block M A. Medicine and Alcoholism. The disease in alcoholism: A compilation of papers presented to the national conference on alcoholism at the university of New South Wales on August 8 to 12, 1960. Tomado de: Rev Hosp Psiqu Hab 1987; 28: 491- 438
- Selzer M. The Michigan Alcoholism Screening Test. The quest for a new diagnostic instrument. Am J Psychiatry 1971; 127: 12, 89-94
- Pokorny A et al. The brief MAST: A shorten version of the Michigan alcoholism screening test. Am J Psychiatry 1972; 29: 3, 118-121
- Schuckit M A, Irwin M. Diagnosis of alcoholism. Med Clin NA 1988; 5: 1133-1154
- Hospital Mental de Antioquia. Segundo taller nacional sobre la aplicación de instrumentos clínico-investigativos en adicción. Bello, 1988
- Suárez D E. Prevalencia del Alcoholismo en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá. Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina, Departamento de Psiquiatría, Bogotá, 1993.
- Ewing J. Detecting Alcoholism. The CAGE questionnaire. JAMA 1984; 252: 14, 1905-1907
- González R. Los cuestionarios CAGE y MAST abreviado en un servicio de Medicina Intterna: Sensibiidad y especificidad según las fuentes de información directa o familiar. Rev Hosp Psiqu Hab 1989; 30: 197-208
- Torres Y, Murelle L. Estudio nacional sobre alcoholismo y consumo de sustancias que producen dependencia. Colombia, 1987. Medellín: Editorial U de A, 1988
- Edwards G, Chandler J, Hensman C, Peto J. Drinking in a London suburb. Correlates of trouble wiith drinking among men. Quart J Stud Alcohol 1972; 6: 94-119. Tomado de: Rev Hosp Psiqu Hab 1987; 28: 419-438
- Criteria Committee, National Council on Alcoholism. Criteria for the diagnoses of alcoholism. Am J Psychiatry 1972; 129: 127-135.
- Fruerlein W, Ringer C, Kufner H, Antons K. Diagnose des alkoholismus der munchner alkoholismus test. Munch Med Wechenschn 1977; 119: 1275-1282. Tomado de: Rev Hosp Psiqu Hab 1987; 28: 419-438



Teoría Reduccionista en Biología

• **Doctor Tobías Mojica Ph. D., Facultad de Medicina Universidad Nacional Bogotá, Colombia.**

En "The Times" de Londres (17 de Marzo de 1984) el físico R. Stannard, escribiendo sobre religión, explica a sus lectores que ahora que entendemos los orígenes evolutivos del comportamiento humano (fundamentalmente egoísta y agresivo) estamos en buena posición de evitar un holocausto nuclear. Este es un ejemplo inmediato de razonamiento reduccionista. Pero debemos preguntarnos si una descripción neo-Darwinista/Sociobiológica de comportamiento individual (aún asumiendo que tal descripción es correcta) es suficiente para explicar la amenaza de guerra nuclear o si la situación en relación a las causas es más compleja.

Una de las nociones más cautivantes de toda la ciencia es la de que a medida que la ciencia avanza las explicaciones se hacen más simples. Esto porque la ciencia avanza por la formulación de teorías cada vez más generales. Esta explicación ignora el punto crucial de que teorías generales, si bien explican fenómenos particulares, también piden descripciones cabales de todas las condiciones límite. Caso por caso. Ejemplo por ejemplo.

En Biología es muy difícil describir condiciones límite y es casi imposible encontrar leyes generales. Existe la convicción, sin embargo de que leyes generales serán encontradas tarde o temprano. Hasta años recientes la misma complejidad de las ciencias biológicas, junto con su extraordinario punto de mira, ha resultado en una ramificación y separación de las subdisciplinas. Ahora y desde extremos opuestos de la biología, Genética Molecular y Sociobiología, se están acometiendo nuevas aventuras para establecer conexiones generales. Debido a que los problemas tocan asuntos de significado fundamental humano, es importante examinar las bases sobre las que se proponen esquemas de conexión causal.

Por ejemplo, ¿en qué manera puede uno descubrir las relaciones causales entre tópicos potencialmente tan cercanos entre sí como la genética molecular y la biología del desarrollo... y para que hablar de la biología

molecular y la morfología? ¿En qué manera se puede relacionar lo que se sabe acerca del comportamiento humano individual y en grupo a nuestro entendimiento limitado de cómo funciona el cerebro? ¿Cuál es la relación entre genética y comportamiento?. Estas no son preguntas abstractas, esos son asuntos de importancia extraordinaria, social y científica, con bastante potencial para travesuras políticas. La gente (fuera del laboratorio de investigación) está muy dispuesta a justificar políticas y prácticas basados en información e ideas aún incompletas, que no entienden muy bien y que pueden resultar erróneas.

Estos problemas son fascinantes aún quitando el contexto social y político (que pone presiones especiales a las ciencias biológicas) porque las discontinuidades en nuestro entendimiento son discontinuidades no de información, sino de teoría. Las soluciones deben incluir el examen profundo de algunas posiciones filosóficas no siempre discutidas abiertamente, pero que sin embargo son el sostén de toda la ciencia. En particular es necesario examinar el reduccionismo, un ISMO viejo que nuevamente se ha puesto al centro de cálido debate.

Los biólogos siempre se han resistido a la reducción. Sólo nos sentimos cómodos con una proposición reduccionista básica (que es ontológica), a saber, que todos los fenómenos vivos son reducibles a la operación de mecanismos materiales (1): No hay una esencia vitalista irreducible. En este sentido la reducción es ordinaria.

El tipo más difícil de reducción es la teoría de la reducción. Esto se puede expresar en forma simple afirmando que las leyes de la química son explicables en términos de las leyes de la física; o que las leyes de la biología son explicables en términos de las leyes de la química. Se puede demostrar que la teoría de la reducción necesita que, por ejemplo, las leyes de la química puedan deducirse de las leyes de la física y que los términos y conceptos de ambos conjuntos de leyes estén CONECTADOS (2, 3). Tam-

bién se puede expresar el mismo principio diciendo que las leyes de la física deben tener un mayor alcance que las leyes de la química, las cuales (leyes de la química) constituyen una serie de casos especiales de las leyes de la física, bajo condiciones límite particulares.

Puede ser un poco pretencioso hablar de la teoría de la reducción en las ciencias biológicas donde no existen teorías generales de amplio alcance (excepto, claro está, la teoría de evolución por selección natural). Cuando se trata de establecer causalidad en sistemas biológicos más modestamente trabajamos con probabilidades, regularidades, patrones y reglas.

Nuestra versión particular de la teoría de la reducción sería, por ejemplo, la explicación de las leyes del desarrollo como un caso especial de las reglas de la genética. Este nivel de reducción epistemológica es el más importante, pues es en estos términos que tenemos que trabajar si queremos cerrar los abismos entre conjuntos de conocimiento y teorías y si queremos entender la causalidad en tales esquemas. Aunque en Biología se asume comúnmente este tipo de teoría de la reducción, el nivel rara vez se alcanza, porque las reglas y las leyes de los sujetos que deben ser unidos son en sí mismas insuficientemente desarrolladas.

La discusión de las ventajas y desventajas del reduccionismo, en gran parte se origina en aquellos biólogos que trabajan en evolución y en ciencias humanas y sociales. En estos campos se encuentran los fenómenos biológicos más complejos y es en estos campos que los científicos han examinado seriamente algunas preguntas epistemológicas: ¿Cómo conoce uno algo? ¿Cómo escoge uno entre hipótesis rivales? En estas discusiones se encuentra uno rodeado por ISMOS: Adaptacionismo, Estructuralismo, Racionalismo, y No-racionalismo, Holismo, Materialismo, Positivismo, Realismo, Esencialismo y finalmente Marxismo y aún Lysenkoismo. Pero hay discusiones especiales de reduccionismo.

La discusión se centra alrededor de si las propiedades y leyes de todos los fenómenos biológicos complejos son simplemente reducibles a las propiedades y leyes de niveles más bajos.

Tenemos el ejemplo simple de un tejido epitelial. Un epitelio consiste no sólo de células, sino que incluye una membrana basal que es un producto celular. La membrana basal no es una propiedad de "ser célula" o un grupo cualquiera de células. Células producen una membrana basal solo en epitelios. Por lo tanto, la membrana basal es una característica especial de cé-

lulas en epitelios. Literalmente una condición límite especial.

Otras propiedades de los epitelios, tales como las maneras como se pliegan (en forma de lámina) durante el desarrollo y que pueden ser modeladas en simulación de computadores (en forma muy interesante) no son propiedades de células sino de láminas (4). Las propiedades laminares son exclusivas de láminas de células. Se incluyen propiedades en común con hojas de papel, de células, de moléculas, películas delgadas de líquidos y aún gases. El entendimiento de los epitelios no se puede reducir simplemente a las propiedades de sus constituyentes celulares. Las leyes de los epitelios no son simplemente un caso especial de las leyes de las células bajo condiciones límite particulares, y por lo tanto, en un sentido epistemológico básico, tal reducción es imposible. Esto no quiere decir que se puedan explicar los epitelios ignorando el hecho de que están formados de y por células. Tampoco se niega que los epitelios están compuestos de partículas elementales, cargas y espacio.

Si esto ocurre con los epitelios, que tan más probable puede ser que el reduccionismo se aplique al estudio de la causalidad en comportamiento humano. Por ejemplo, el hecho de que "en una tarde lluviosa los pensamientos de un joven (hombre o mujer) son pensamientos de amor" puede tener mucho que ver con un efecto de fotoperiodismo sobre las hormonas sexuales. Pero esto a duras penas puede explicar el hecho de que dos personas particulares de entre muchos cientos (de amistades) se enamoren la una de la otra o no. Una definición científica de enamorarse es un prerequisite esencial de la discusión. Lo que todo lo anterior significa, es que cuando examinamos la noción de que algo puede reducirse a otra cosa, tenemos que definir primero todas las entidades, fenómenos, conceptos, regularidades y leyes que forman la red de causalidad. Puesto que todo esto ni las formas de sus conexiones se pueden conocer por adelantado, se debe hacer el análisis de tal manera que se pueda detectar la existencia de los desconocidos.

El primer recurso, cuando se trata de analizar la complejidad de los sistemas biológicos, es acudir al análisis jerárquico (2). Hay muchas confusiones acerca de jerarquías. Aunque otros patrones son quizás factibles, patrones jerárquicos son lógicamente posibles debido a dos componentes (ambos involucrando el tiempo) fuertemente lineares; la linearidad de simple a complejo en el desarrollo del individuo (huevo fertilizado a adulto) y la linearidad de simple a complejo en cambios evolutivos en linajes de fenotipos. Un sis-

tema jerárquico nos da niveles separables para el análisis y por lo tanto un esquema para descubrir donde operan leyes y conceptos diferentes y como relacionarlos.

La resistencia de sistemas biológicos a la reducción es un producto de su complejidad interactiva. Las propiedades de un fenómeno biológico son producidas potencialmente por un conjunto de causas interrelacionadas. El problema consiste en encontrar todos los casos donde verdaderamente se aplica el reduccionismo en el sentido de que las leyes y propiedades de un sistema son sólo ejemplos de leyes y propiedades de otro nivel, y todos los casos donde no se aplica.

Se duda mucho de si estamos justificados en asumir reducción antes de ser demostrada. Se asume, en muchas partes, que los científicos trabajan principalmente por medio de razonamiento deductivo, y esto quizás tiene como consecuencia una confianza absoluta en una hipótesis nula reduccionista. Esto puede llevar a dos errores desafortunados.

Proposiciones tales como “mecanismos evolutivos pueden ser reducidos totalmente a la genética molecular” tienden, en su peor parte, a llevar a la proposición arrogante de que no se necesita otra forma de investigación. Si esperamos lo suficiente entenderemos como funcionan los genes y esto explicará todo lo demás, incluyendo, por deducción simple, todos los fenómenos de más alto nivel. Hasta entonces, los exponentes de las ciencias de más alto nivel están ocupados sólo en el “cuidado de la casa”.

Un segundo peligro es la falacia de “dos puntos son iguales a la gráfica de una línea recta”. Aquí se estudia seriamente a dos niveles muy diferentes (por ejemplo genes y comportamiento) y luego se reduce el uno al otro sin tener en cuenta otros niveles entre los dos. Esto tiene la apariencia superficial de una explicación científica, y por esto es el error más peligroso. Comparado con el segundo error, el primero es inofensivo pues sólo lleva al absurdo.

Estas advertencias generales en contra de un reduccionismo ingenuo deben aplicarse especialmente a la sociobiología. Las diferentes reacciones a la sociobiología han sido parte de las controversias más dramáticas en los últimos años. La sociobiología parece ser la ciencia perfecta para esta edad de comunicación. Una parte del trabajo es interesante, pero el ardor se atraviesa constantemente. Se oye decir que tarde o

temprano las ciencias políticas, las leyes, la economía, la psicología, la psiquiatría y la antropología serán ramas de la sociobiología.

No parece muy probable que las complejidades de las instituciones humanas se puedan reducir a términos simples neodarwinistas y es posible que haya muchos sociobiólogos serios que se sientan apenados por publicaciones extremistas. John Maddox (5) exclamaba recientemente que “después de treinta años de DNA, es tiempo de que los biólogos le pongan atención a la pregunta de qué constituye una explicación” y podemos añadir “y especialmente que no constituye una explicación”. Nuevamente, esto no es para negar que el comportamiento y todo lo demás en la biología de organismos reales está basado en la genética. Simplemente no tenemos todavía una explicación suficientemente completa de causalidad en el comportamiento.

En términos de la sociobiología de la ciencia, las razones no científicas para escoger un enfoque reduccionista o no reduccionista son tan interesantes como las razones científicas. Probablemente la mayor parte de la gente empieza en el reduccionismo por omisión y permanece por conservatismo, lo que los convierte en un cierto tipo de burguesía científica. La mayor parte de los no-reduccionistas científicos llegan al no reduccionismo cuando se descubren las limitaciones de aplicar estrategias reduccionistas simples a sistemas complejos y a través del descubrimiento de fenómenos emergentes.

Es también posible adoptar un enfoque programático, esto es, escoger una teoría científica particular debido a una filosofía política. Stephen Jay Gould (6) en la discusión de sus equilibrios puntuados (una de las metáforas más celebradas de la ciencia evolutiva reciente) conecta sus preferencias acerca de patrones evolutivos al hecho de que él aprendió su marxismo, literalmente, en el canto de su padre.

La biología tiende con más y más fuerza hacia áreas de alto peso político y social. No podemos pensar que sea el momento de politizar la ciencia misma o de evitar temas difíciles. Particularmente debemos evitar ciencia simplística y simplona, y la sobreconfianza y la búsqueda de notoriedad publicitaria.

Las discusiones recientes acerca del reduccionismo, refuerzan la noción de que si hemos aprendido algo acerca de la ciencia, es que no hemos aprendido todo acerca de nada.

REFERENCIAS

1. Ayala, F. J. 1974. "Introduction to Studies in the Philosophy of Biology" F. J. Ayala and T. Dobzhansky, eds. University of California Press.
2. Beckner, M. 1974. "Reduction, Hierarchies and Organicism" in: F. J. Ayala and T. Dobzhansky, eds. "Studies in the Philosophy of Biology" University of California Press.
3. Nagel, E. 1961. "The Structure of Science" Harcourt, Brace and world. New York.
4. Helfer, S. R., y E. S. Helfer. 1983. "Computer Simulation of Organogenesis: An Approach to the Analysis of Shape Changes in Epithelial Organs". Dev. Biol. 97: 444-453.
5. Maddox, J. 1983. Is Biology Now a Part of Physics? Nature 306: 311.
6. Gould, S. J., and N. Eldredge. 1977. "Punctuaten Equilibria: The Tempo and Mode of Evolution Reconsidered." Paleontology 3: 115-151.



■ EL GEN DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

La enfermedad de Huntington es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por alteraciones motoras, pérdidas cognitivas y alteraciones siquiátricas que llevan a la demencia y a un estado vegetativo terminal. Es una enfermedad autosómica dominante que se manifiesta por lo general entre la cuarta y quinta décadas de la vida, aunque, también se puede presentar durante la juventud. Los movimientos coreicos representan su síntoma clínico característico.

A nivel patológico se encuentra destrucción selectiva de neuronas, en los núcleos caudado y putamen. Se desconoce la base bioquímica responsable de la muerte neuronal. Su incidencia en europeos es de 1/10.000 y se han detectado casos familiares en algunas localidades caribeñas tanto en Venezuela como en Colombia.

En 1983, el equipo del Dr. James F. Gusella de la Universidad de Harvard, reportó, mediante estudios de desequilibrio de ligamento con marcadores polimórficos de ADN, que el gen de la enfermedad de Huntington se encontraba en la región telomérica del brazo corto del cromosoma 4. Desde este primer reporte científico y durante diez años de investigaciones el equipo del Dr. Gusella intentó por métodos de Clonaje posicional la identificación y caracterización del gen responsable de dicha enfermedad. Inicialmente se caracterizó una región de ADN con una extensión aproximada de 2.2 Mb ubicada entre los marcadores D4S10 y D4S98 en la región 4p16.3 de cromosoma 4. Finalmente el grupo colaborador de investigación sobre la enfermedad de Huntington, reconoció que un segmento de ADN entre los marcadores D4S180 y D4S182 era la región portadora del gen Huntington (IT15: *Iteresting transcript- 15*) el cual tenía una longitud de 210 kb y que codifica para una proteína de 340 kd.

En el gen de Huntington se identificó una región polimórfica que contiene varias unidades repetitivas (11 a 34 copias) del trinucleótido (CAG)_n codificador de la glutamina y del cual se derivan 17 alelos en la población humana normal. En los pacientes con la enfermedad de Huntington se encuentra un número aumentado en el número de copias del trinucleótido CAG y en un rango que oscila entre 42 hasta 66 copias, siendo la cantidad de copias directamente proporcional a la severidad y comienzo prematuro de

la enfermedad. Las recién denominadas mutaciones dinámicas o mutaciones con copias variables de trinucleótidos (CAG)_n se han reportado en otras enfermedades genéticas como el síndrome de X- frágil (CGG), la distrofia miotónica (CTG) y la atrofia muscular espino-bulbar (CAG). Se desconoce el efecto de la región poliglutamina sobre la función de la proteína Huntington y su relación con la muerte neuronal.

Se espera que en un futuro próximo se puedan determinar y monitorear el nivel de expansión del trinucleótido CAG en individuos con riesgo congénito a la enfermedad de Huntington, facilitándose así la consejería genética y el diagnóstico prenatal. El desarrollo de ratones transgénicos ayudarán a elucidar la fisiopatología del gen Huntington.

REFERENCIAS

- The Huntington Disease Collaborative Research Group: A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's Disease Chromosomes. *Cell* 1993; 72: 971-983
- Morell Virginia: Huntington's gene finally found. *Science* 1993; 260 28-30
- Goodfellow Peter: Planting alfalfa and cloning the Huntington's disease gene. *Cell* 1993; 72: 817-818

Oscar F. Ramos M., MD., PhD. Profesor Asistente, Unidad de Genética, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

■ INMUNODEFICIENCIA CAUSADA POR AUSENCIA DE LAS MOLECULAS DEL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD (CMH).

Grusby et al, de la Universidad de Harvard, presentan los resultados sobre la función inmune de ratones (129/Sv) carentes de antígenos de histocompatibilidad clase I y II. Dichos ratones sobreviven bajo condiciones estrictas de esterilidad. A nivel tímico se encuentra un número normal de timocitos con el fenotipo común CD4+CD8 lo que indicaría que los antígenos del CMH no son necesarios durante el desarrollo intratímico de los linfocitos T.

A nivel de médula tímica, sangre y órganos linfoides secundarios se encuentra una disminución marcada de linfocitos T maduros CD4+ o CD8+. Los animales

evaluados presentan números normales de células NK y un incremento marcado en el número de linfocitos B, macrófagos y granulocitos.

Los linfocitos B, carentes en antígenos de histocompatibilidad responden solamente a estimulación con antígenos timo independientes. Las células linfoides de estos ratones deficientes en antígenos de histocompatibilidad no responden y tampoco estimulan la reacción del cultivo mixto de linfocitos. A pesar de la inmunodeficiencia, los ratones carentes de antígenos de histocompatibilidad rechazan los trasplantes de piel casi de la misma manera que lo hacen los ratones normales y dicho rechazo causado por células CD4+ residuales. Se desconocen los otros mecanismos inmunes involucrados en el rechazo a trasplantes.

REFERENCIAS

- Grusby, M.J., Auchincloss, H., Lee, R, et al., Mice lacking major histocompatibility complex class I and class II molecules. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 1993; 90: 3917

Oscar F. Ramos M., PhD. Profesor Asistente, Unidad de Genética, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

■ EL COSMOS FRACTAL

En los últimos años se pensaba que el universo solo tenía uno de dos fines posibles; se continuaría expandiendo para siempre (si el universo es abierto) y resultaría en un vacío frío o sufriría un colapso sobre sí mismo (si el universo es cerrado) en un cataclismo opuesto a la gran explosión. Dos destinos deprimentes para decirlo menos. Andrei D. Linde, de la Universidad de Stanford, en *Annalen der Physik* 141 214-225. Diciembre de 1992; nos ofrece un escenario menos deprimente. El universo que se autoreproduce eternamente.

La teoría de Linde elabora sobre el concepto (de Alan Guth y del mismo Linde) de el universo inflacionario. La contribución de Linde es que la inflación no necesita condiciones muy especializadas (de física de partículas) y sincronizadas, la inflación puede resultar de procesos más genéricos. La mecánica cuántica afirma que el espacio nunca está completamente vacío; a escalas muy pequeñas su contenido de energía fluctúa violentamente. Linde sostiene que estas fluctuaciones cuánticas caóticas pueden producir energía suficientemente densa para disparar la inflación.

La inflación es autolimitante, la energía que la mantiene se atenúa rápidamente; pero, sostiene Linde, la inflación también es autoperpetuante. Las fluctuaciones cuánticas resultarán en que en alguna parte del universo un soplo de energía hará que salgan nuevos universos. Estos universos pueden ser bastante diferentes del nuestro, pues pequeñas alteraciones en las condiciones iniciales, pueden resultar en que las leyes físicas se manifiesten en formas drásticamente diferentes, una vez que la inflación para.

Linde y su hijo han simulado estas ideas en computador resultando una imagen de un terreno como montañoso y dentado que corresponde a una tajada bidimensional de espacio. Los picos indican regiones inflacionarias de alta energía, los valles representan regiones de baja energía (como nuestro universo local) los colores distinguen áreas de diferentes condiciones iniciales y con leyes diferentes. Este patrón es de naturaleza fractal y recurre a escalas que son trillones de veces más pequeñas que un protón hasta trillones de veces más grandes que el universo conocido. Linde sugiere que pequeñas "agitaciones" en microondas débiles (que se piensa son vestigios del fiero nacimiento de nuestro universo) están de acuerdo con las nuevas predicciones de la inflación. Los otros universos que florecen en el más allá están a distancias tan vastas de nosotros que no tenemos (en el momento) ninguna manera de observarlos.

Tobías Mojica Ph. D, Profesor de Genética, Facultad de Medicina, U. Nal. de Colombia

■ NUEVAS DROGAS CONTRA EL VIRUS DE LA INFLUENZA

Las epidemias y pandemias producidas por el virus de la influenza durante siglos han tenido efectos devastadores: se puede recordar la alta mortalidad reciente causada en los años de 1890, 1900 y 1918 por la llamada peste Española; en 1957 (peste Asiática) y en 1968 (peste de Hong Kong). Se estima que en la pandemia de 1918-19 murieron entre 20 a 40 millones de personas, la mayor mortalidad se presentó en personas mayores de 65 años, asmáticos y diabéticos. El virus de la influenza también tiene efectos devastadores en los caballos, aves, cerdos y focas; los patos representan un reservorio importante del virus.

A pesar de que se han identificado dos cepas (A y B), el virus de la influenza evade rápidamente el ataque mediado por el sistema inmune. El mayor problema radica en el polimorfismo genético y los cambios

antigénicos que presenta el virus. Por ello, las drogas y las vacunas desarrolladas hasta hoy en día, han tenido muy poca efectividad. Cualquier droga o vacuna que se desarrolle, debe estar dirigida a partes virales relativamente conservadas entre las diferentes cepas, como por ejemplo, los antígenos virales hemaglutinina y neuraminidasa.

En la actualidad la farmacoterapia de la influenza tipo A está limitada a derivados de la amantidina (rimantidina). Estas drogas bloquean los canales iónicos mediados por la proteína viral M2 y su uso en el humano está restringido por los efectos colaterales.

La neuraminidasa es una enzima presente en muchos animales y en una amplia variedad de microorganismos; su función es la de remover el ácido siálico de las glicoproteínas, glicolípidos y oligosacáridos.

La mayoría de los micro-organismos que contienen tales sialidasas son patógenos para el humano; se postula que dicha enzima ayuda a la salida continua de nuevas partículas virales a partir de las células infectadas. La inhibición de esta enzima puede limitar el establecimiento y progresión de la infección viral.

Con el conocimiento de la química y de la estructura cristalográfica de la neuraminidasa viral, el grupo de investigación del Dr. Itzstein de Australia, diseñó drogas inhibidoras que se unen químicamente a dicha molécula con una afinidad óptima. Los análisis cristalográficos revelaron la presencia de un bolsillo

vacío cercano al sitio activo de la enzima (Glutaminas 119 y 227). Sustituciones del OH-4 de un análogo del ácido siálico (sustrato DANA) por grupos amino o guanidino, llenan perfectamente el espacio de dicho bolsillo en la enzima viral. de esta manera, los análogos del ácido siálico 4-amino-Neu5Ac2en y 4-guanidino-Neu5Ac2en se unen al sitio activo de la enzima con una constante afinidad en concentraciones nanomolares.

Los análogos del ácido siálico bloquean de manera específica la actividad enzimática de la neuraminidasa viral (A y B). Dichos compuestos tienen una menor actividad de bloqueo sobre las neuraminidasas de origen humano, animal y bacteriano, en donde se requieren concentraciones 1000 veces mayores para lograr su efecto. Además los dos análogos del ácido siálico son potentes inhibidores de la infección y replicación virales, tanto en células cultivadas *in vitro* como en modelos animales. El futuro inmediato de estas dos nuevas drogas estará dirigido al humano.

REFERENCIAS

- Taylor G. A rational attack on influenza. Nature. 1993; 363: 401- 402
- Itzstein M. V., Wu. W. Y., G. G., et alo. Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication. Nature. 1993; 363: 418-423

Oscar F. Ramos., M., MD., PhD. Profesor Asistente, Unidad de Genética, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.



Caso Clínico del Departamento de Psiquiatría: Depresión Refractaria?

- **Compilador:** Luis Eduardo Jaramillo MD, Instructor Asociado Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina-Universidad Nacional de Colombia.

Una mujer de 47 años es traída por su hija al servicio de urgencias por presentar cuadro de 20 días de evolución caracterizado por insomnio de despertar temprano, inquietud, conductas extrañas (se desnudaba en la calle), anorexia y disminución marcada de la capacidad laboral. Una semana antes del ingreso la anterior sintomatología se acompañó de ideas delirantes de ruina, minusvalía, culpa y persecutorias; alucinaciones auditivas complejas de contenido persecutorio y olfativas. No tenía antecedentes de enfermedad mental previa.

Dos meses antes se le había practicado una histerectomía abdominal con salpingooforectomía bilateral por miomatosis uterina, luego de lo cual el compañero con quien convivía desde hacía seis meses la abandonó, teniendo que regresar al lado de sus padres.

La paciente es de origen campesino y vivió en el área rural hasta unos días antes de que se le practicara la histerectomía. Escolaridad 3° de primaria; siempre se ha desempeñado en labores del hogar y colaborando en algunas faenas agrícolas. Era una persona callada, pero con buen funcionamiento en las labores cotidianas y adecuadas relaciones interpersonales. Se casó a la edad de 20 años de cuya unión hay 2 hijas, pero su esposo la abandonó, quedando prácticamente sola al cuidado del hogar y las responsabilidades económicas.

Antecedentes personales

Quirúrgicos: herniorrafia inguinal derecha hace ocho años, histerectomía abdominal con salpingooforectomía dos meses antes de su ingreso.

Ginecobstétricos: G2 P3 AO V2 (un embarazo gemelar) FUR: hace dos meses, FUP: hace 20 años.

Traumáticos, toxicoalérgicos, venéreos: No refiere.

Antecedentes familiares: prima hermana con trastor-

no mental no especificado, hermano con retardo mental.

Al examen físico de ingreso el único hallazgo positivo era una hernia inguinal izquierda dolorosa. El resto del examen estaba dentro de límites normales.

Al examen mental se encontró: porte y actitud: inquieta, temerosa, con descuido en la presentación personal, hiperactiva; conciente, alerta, orientada en persona, tiempo y espacio; atención: distractil; pensamiento: delirios nihilistas, de ruina, pobreza, enfermedad, culpa y persecutorios, ideas de muerte, taquipsíquica; lenguaje: taquilálica, tono de voz bajo; sensopercepción: alucinaciones auditivas y olfativas; afecto depresivo-ansioso; al parecer con trastornos en memoria de fijación; insomnio de despertar temprano; anorexia; inteligencia promedio; juicio de realidad desviado; sin conciencia de enfermedad. Con estos elementos el psiquiatra de turno hace una impresión diagnóstica inicial en urgencias (DSM III-R) de:

Eje I Depresión mayor tipo melancólico son síntomas psicóticos

Eje II Diferido

Eje III Hernia inguinal derecha

Eje IV Estrés moderado (separación-cirugía mutilante)

Eje V GAF Actual 25/90 - GAF en el último año 75/90

Se hospitaliza con el objeto de controlar sintomatología y aclarar historia familiar y personal. Resultados de los paraclínicos hechos al ingreso C H: Hb 12.5, Hcto 38, Leucocitos 6.000, N 56%, Linfocitos 42%, bandas 2%, vsq 13; P de O, glicemia, BUN, creatinina, GOT y GPT dentro de límites normales. Se inicia manejo con Trazodone 100 mgs/día y Tioridazina 100 mgs/día. Estas dosis se incrementaron hasta

400 mgs cada una. Después de 20 días no se observó mejoría por lo que se cambió Trazodone por Amitriptilina previa toma de E C G, que aunque mostraba trastornos difusos de repolarización no contraindicaba su uso. Se inició con dosis de 50 mgs/día las cuales se aumentaron cada 72 horas hasta llegar a 175 mgs/día. Por el riesgo de efectos sumatorios anticolinérgicos se cambió Tioridazina por Haloperidol 5 mgs. Durante este período la paciente presentó marcada ansiedad y severos efectos extrapiramidales, entonces se suspendió el haloperidol y se inició alprazolam 0.25 mgs/día. Con este esquema empezó a mejorar el patrón de sueño y apetito, a participar en algunas actividades del servicio y a disminuir su ideación delirante. Sin embargo persistía descuido en su presentación personal, hipoproséxica, con tono de voz bajo, leve inquietud y afecto marcadamente depresivo a pesar de lo cual se dio una salida parcial, después de la cual su cuadro empeoró. Hacia el día 32 de hospitalización presentó estado confusional, desorientación marcada en tiempo y espacio, períodos de obnubilación, ideación delirante mal estructurada, falsos reconocimientos, confabulación, apraxia construccional y embotamiento afectivo, trastornos en memoria de fijación y sudoración. Se consideró que estos síntomas correspondían a un delirio anticolinérgico, por lo cual se suspendió la amitriptilina y se solicitó C H, P de O, glicemia, BUN y creatinina lo cuales no mostraron alteraciones. Esta sintomatología cedió totalmente aproximadamente en tres semanas. En vista a la pobre respuesta a la medicación y lo exagerado de los efectos secundarios se hizo evidente la necesidad de descartar etiología orgánica, entonces se tomó una TAC la cual mostró atrofia cortical mayor de lo esperado para la edad de la paciente y se realizó valoración neuropsicológica evidenciándose leve deterioro cognoscitivo global.

Dado que los anteriores hallazgos no eran concluyentes, que seguían predominando los síntomas que clínicamente eran compatibles con una depresión mayor y ante la pobre respuesta obtenida con el Trazodone y la Amitriptilina, además de los efectos secundarios de esta última, se inició fluoxetina 20 mgs/día (47° día de hospitalización) que luego se incrementó hasta 60 mgs/día, se reinició Haloperidol 5 mgs/día ante la reaparición de ideas delirantes y alucinaciones, y se continuó con alprazolam 0.25 mgs.

De nuevo se presentan marcados síntomas extrapiramidales, razón por la cual hay que agregar Biperideno 4 mgs durante 15 días y posteriormente suspenderlo definitivamente. Después de un mes de haber iniciado este manejo aunque se observó una mejor respuesta que con los tratamientos anteriores, su re-

cuperación era muy lenta y aún había descuido en su presentación personal, desorientación parcial en tiempo, afecto disfórico, ideación delirante de culpa mal estructurada, bradipsiquia, bradilalia e inquietud motora. Se decidió entonces agregar Carbonato de Litio 900 mgs/día (34 días después de haber iniciado la Fluoxetina, 80° día de hospitalización) y suspender gradualmente el Alprazolam. Su recuperación a partir de este momento fue rápida y mayor.

Adicionalmente a su tratamiento farmacológico se realizó un trabajo con la paciente para hacer conciencia de enfermedad y educativo con la familia encaminado a reconocer las características de la enfermedad, su curso y pronóstico. En la medida que su sintomatología mejoró, se dieron tres salidas parciales no observando alteraciones y por el contrario un aceptable funcionamiento en las actividades cotidianas. Después de un total de 95 días de hospitalización se dió salida definitiva. Al momento de su egreso solo mostraba leve bradipsiquia, bradilalia y afecto ligeramente depresivo. Se ordenó continuar con fluoxetina 40 mgs/día y theralite 900mgs/día.

Actualmente la paciente se encuentra en manejo ambulatorio por la consulta externa, ha asistido a cuatro controles. Allí se disminuyó la fluoxetina a 20 mgs/día y se continuó el carbonato de litio 900 mgs/día, tratamiento que ahora está siguiendo. Se encuentra totalmente asintomática y con muy buen funcionamiento en las áreas familiar, laboral y social. No refiere efectos secundarios.

Dr. Franklin Escobar (Instructor Asociado)
¿Podría hablarse en este caso de pseudodemencia depresiva y por qué?

Evidentemente podría pensarse en una paciente con pseudodemencia, definida ésta como un trastorno depresivo mayor caracterizado por disfunción cognoscitiva que semeja la demencia sin que exista una disfunción orgánica cerebral. Esta mujer de 47 años, joven para tener una demencia, inicialmente presenta un cuadro depresivo con elementos sicóticos productivos donde llaman la atención desde el punto de vista orgánico las alucinaciones olfativas, el antecedente quirúrgico, la no presencia de antecedentes previos de enfermedad mental, las alteraciones en la memoria de fijación y el leve deterioro cognoscitivo global. La resistencia al tratamiento instaurado está en contra de la pseudodemencia y en favor de demencia, sin embargo en algunos casos las dosis o el tiempo de administración fueron insuficientes.

Existen además en la paciente otros hallazgos sugestivos en favor del origen orgánico de su trastorno

como son la atrofia cortical, mayor para su edad, y la facilidad con que desarrolló efectos secundarios severos, que aunque no son elementos concluyentes, si requerían observación.

El diagnóstico diferencial entre demencia y pseudodemencia es básicamente clínico. Los síntomas cognoscitivos en la depresión tienen un comienzo más agudo y en la demencia estas alteraciones cognitivas anteceden a la depresión, las cuales en general no son tan severas como en la verdadera depresión, es más, en ocasiones existe una expresión emocional a menudo labil y superficial. Las variaciones cognoscitivas diurnas en los deprimidos no se observan en los pacientes con demencia, los primeros responden "no se", a menudo permanece callados y enfatizan sus dificultades cognoscitivas, en cambio los pacientes con demencia pueden confabular, racionalizar o negar su deterioro intelectual. En los deprimidos la memoria reciente y remota están comprometidas igualmente, mientras que en la demencia hay mayor compromiso de la memoria reciente.

Los síntomas cognoscitivos progresan rápidamente en los deprimidos y se encuentran antecedentes familiares para trastornos afectivos con mayor frecuencia, contrario a los que tienen demencia cuyo curso es progresivo y no tienen estos antecedentes. Usualmente el deprimido mejora su déficit cognoscitivo con el tratamiento farmacológico, lo cual no ocurre en el paciente con demencia que incluso puede empeorar.

Dr. Alejandro Múnera (Instructor Asociado). La respuesta inicial a diferentes tratamientos fue pobre. ¿Podríamos hablar en este caso de depresión refractaria?

Se considera refractaria una depresión mayor cuando no se produce una modificación significativa de la sintomatología en presencia de una terapéutica antidepressiva adecuada. Sobre la adecuación del tratamiento, hay un acuerdo generalizado en cuanto a que se requiere el uso de antidepressivos en dosis terapéuticas máximas durante un período no menor de seis semanas, a los cuales deben asociarse antipsicóticos en dosis bajas cuando se presentan además manifestaciones psicóticas (delirios y alucinaciones). En el presente caso no se cumplieron estos criterios, salvo en el tercer esquema terapéutico. Veamos: en el primer esquema, no se llegó a la dosis tope de Trazodone (600 mg) y tampoco se mantuvo un tiempo suficiente (tan sólo 20 días); el segundo esquema, por la acumulación de efectos anticolinérgicos (Amitriptilina) y antidopaminérgicos (Haloperidol), debió ser suspendido precozmente; el tercer esquema

(Fluoxetina) + Haloperidol), por contraste, pese a que fue necesario suspender tempranamente el haloperidol, fue más adecuado en cuanto a dosis y tiempo, y con él se logró buena respuesta antidepressiva potenciándola con el litio. En conclusión, este caso es ilustrativo de refractariedad relativa debida a inadecuaciones de la terapéutica escogida inicialmente.

Dra. Elena Martín (Instructora Asociada). ¿Tiene alguna importancia desde el punto de vista de factores de riesgo o etiológico la separación conyugal y el antecedente de histerectomía en los dos meses previos al inicio del cuadro?

Estos dos antecedentes son de indudable importancia; en el caso de la paciente actuaron como factores estresantes psicosociales desencadenantes del cuadro depresivo, sin tener una relación causal directa. En el DSM-III-R corresponderían a un nivel de estrés (3-4), es decir de moderado a severo.

Alrededor de las implicaciones emocionales de la histerectomía se ha ido llegando a la conclusión que las complicaciones psiquiátricas son principalmente el resultado de morbilidad preexistente. Como en este caso, la patología más frecuentemente encontrada es la depresión. Sin embargo, existe consenso acerca de que en esta cirugía se agregan al estrés propio de un procedimiento quirúrgico y de una hospitalización, la significación personal y social adscrita a los órganos genitales. En nuestro medio son muy comunes los mitos y distorsiones alrededor del papel del útero en la procreación y la sexualidad, enmarcados en una visión de lo femenino centrado alrededor de la maternidad. La histerectomía se vuelve aún más importante en la medida en que coincidiendo con ésta su compañero la abandona, hecho que no es muy infrecuente y se ha explicado en parte por mecanismos emocionales de la misma paciente ("profecía autocumplidora"), por una relación de pareja ya disfuncional en el borde mismo de la ruptura o como resultado de la distorsión en el varón de los efectos que sobre la sexualidad tendría la cirugía dejando a la mujer "inservible". Por lo tanto al estrés propio del evento quirúrgico con toda su significación simbólica de pérdida de feminidad y valor se agrega la pérdida concreta de su compañero. Es probable además que la "castración" quirúrgica pueda estar implicada causalmente como factor contribuyente al difícil manejo de la sintomatología por disfunción hormonal.

Dr. Manuel Calvo (Docente adscrito) ¿Qué factores de riesgo existían en esta paciente para el desarrollo de un delirio anticolinérgico?

En el caso de esta paciente encontramos los siguientes factores de riesgo para el desarrollo de un delirio atropínico: ser mayor de 40 años, daño cerebral preexistente evidenciado por la TAC que mostró atrofia cortical mayor de lo esperado para la edad de la paciente y por la valorización neuropsicológica que indicaba un leve deterioro cognoscitivo global, la suma de efectos anticolinérgicos de los psicofármacos empleados en este caso, dados principalmente por la administración de amitriptilina (un antidepresivo tricíclico con marcados efectos antimuscarínicos) y la tioridacina (un psicofármaco fenotiacínico con los mayores efectos secundarios anticolinérgicos dentro de su grupo). El Haloperidol y el Trazodone también tienen efectos anticolinérgicos, aunque éstos son leves. Finalmente otro factor a tener en cuenta en este caso es la respuesta idiosincrática individual que algunas personas presentan a la administración de los medicamentos que, en dosis terapéuticas, pueden experimentar efectos secundarios muy severos.

Dr. Ricardo Sánchez (Profesor Asociado) *¿Se justificaba el uso de varios fármacos al mismo tiempo para el manejo de esta paciente y por cuánto tiempo dejaría la dosis de mantenimiento del antidepresivo?*

Cuando se decide el uso combinado de fármacos para tratamiento de un trastorno depresivo debe tenerse en mente alguna de estas posibilidades: 1. Se requiere manejar características clínicas particulares. 2. Se busca incrementar la respuesta antidepresiva.

En el primer caso tendríamos depresiones con características psicóticas para cuyo manejo sería necesario utilizar, además del antidepresivo, un fármaco antipsicótico, más si tenemos en cuenta informes de solamente 20% de efectividad cuando se usan únicamente antidepresivos. En la paciente que nos ocupa, encuentro acertada la decisión de utilizar antipsicótico, dada la presencia de síntomas psicóticos claros. Hubiera preferido administrar un fármaco que no fuera la tioridacina, considerando su alto efecto anticolinérgico y el riesgo de potenciación tóxica con el antidepresivo.

En caso de querer incrementar la respuesta antidepresiva, la estrategia más estudiada es la escogida en esta paciente, es decir, la adición de carbonato de litio. Debe tenerse en cuenta que la eficacia de tal adición depende de la historia de resistencia previa a esta medicación y del tiempo de administración del fármaco añadido (a mayor tiempo, mejor respuesta). Las dosis recomendadas en estos casos son las necesarias para lograr niveles séricos de 0.8 a 1.2 mEq/L. Otras medidas que también han resultado útiles para mejorar la respuesta antidepresiva son adicionar liotironina o levotiroxina. En cuanto a la segunda parte de

la pregunta, la respuesta es diferente si se trata de un paciente bipolar o unipolar. En el primer caso, si se utilizan antidepresivos, se recomienda usarlos por un corto período de tiempo, máximo unos pocos meses. En nuestra experiencia en el Hospital San Juan de Dios, tan pronto ceden los síntomas depresivos iniciamos la retirada gradual del fármaco.

Un caso diferente es el del paciente unipolar. Hasta 70% de los pacientes que suspenden la medicación dentro de las primeras cinco semanas luego de la desaparición de sus síntomas, recaen. En general se acepta que la posibilidad de recaídas es inversamente proporcional al tiempo de administración y a la dosis suministrada de antidepresivo. Sin embargo no existe un total acuerdo sobre la duración de la terapia luego de la desaparición de los síntomas depresivos, en parte por la misma heterogeneidad del concepto de depresión. Muchos autores concuerdan en que ésta se continúe por lo menos durante un año.

De todas maneras esta decisión está mediada por aspectos tales como el subtipo clínico de depresión, el número y severidad de episodios previos, la presencia y característica del evento estresante psicosocial, las características de personalidad y de comorbilidad en general (incluida la depresión doble), la tolerancia al fármaco y el tipo de apoyo ambiental entre otros.

COMENTARIO

Se trata de una mujer de 46 años con cuadro de 20 días de evolución caracterizado por: insomnio de despertar temprano, inquietud, conductas extrañas, anorexia, disminución marcada de la capacidad laboral, ideas delirantes de ruina, minusvalía, culpa y persecutorias, alucinaciones auditivas complejas de contenido persecutorio y olfativas, sin antecedentes de episodios previos. El cuadro clínico de presentación llena por lo menos seis de los nueve criterios del DSM III-R para un episodio depresivo mayor (1). Aunque presenta insomnio de despertar temprano, agitación sicomotora, anorexia significativa, sin trastornos previos en la personalidad, síntomas característicos de la depresión mayor tipo melancólico, éstos no son suficientes para realizar este diagnóstico ya que no presenta por ejemplo una marcada pérdida de interés en casi todas las actividades, ni falta de reactividad a todos los estímulos placenteros o sintomatología más marcada en la mañana (1, 2). Desde el punto de vista epidemiológico la depresión mayor se presenta dos veces más en hombres que en mujeres, se inicia alrededor de los 40 años y generalmente en pacientes de estratos socioeconómicos bajos, de origen rural y con privación cultural, así la tipicidad de este cuadro no es solo clínica sino epidemiológica (2, 3).

Sin embargo, la presencia del compromiso cognoscitivo y las alteraciones en memoria reciente encontradas al examen clínico y en las pruebas neurosicológicas junto con los hallazgos no específicos en la TAC nos hacen pensar en un cuadro tipo demencia. Este es uno de los diagnósticos diferenciales más importantes a tener en cuenta en pacientes de edad avanzada y en ocasiones difícil de hacer, ya que muchos de los procesos demenciales se acompañan de un cortejo sintomático de depresión y a su vez muchos pacientes con depresión se quejan con marcada insistencia de pérdida de memoria, dificultades para concentrarse y otros síntomas de déficit cognoscitivo, los cuales además exageran, pero que al examen mental no son tan evidentes. Esto ha llevado a algunos autores a hablar de "seudodemencia depresiva" (4). Por otro lado son claros, en esta paciente, dos factores de riesgo para el desarrollo de depresión mayor: el primero, la realización de una cirugía mutilante y de gran valor simbólico para la mujer como es la histerectomía con salpingooforectomía, situación que en ocasiones se hace más crítica porque la paciente no recibe información acerca del tipo de procedimiento y por los mitos que existen al respecto y segundo, el abandono por parte de su compañero al parecer como consecuencia del procedimiento (5, 6).

Lo llamativo del cuadro de esta paciente es la pobre respuesta al tratamiento con diferente tipo de antidepresivos y lo severo de los efectos secundarios. La pobre respuesta al tratamiento inicialmente al Trazodone, luego a la Amitriptilina y parcialmente al uso de la Fluoxetina sola, nos lleva a plantear la discusión de si se trata de una depresión refractaria absoluta o refractaria relativa (7, 8). En primer lugar porque no se utilizaron dosis máximas de Trazodone y porque se limitó su uso a tres semanas; en segundo lugar porque la Amitriptilina no pudo darse en dosis plenas a causa de la aparición del delirio anticolinérgico y el único fármaco usado a dosis plenas y por tiempo prolongado fue la fluoxetina. Sin embargo, la respuesta a la misma fue parcial por lo que fue necesario adicionar Carbonato de litio, combinación que finalmente resultó efectiva. De tal manera que sería más apropiado hablar en este caso de refractariedad reflectiva.

Aunque el uso de múltiples fármacos para el tratamiento de una entidad no es una práctica corriente en la siquiatria actual, en algunos casos como el presentado aquí, está no solo indicado sino que era indispensable. La presencia de síntomas sicóticos hacía necesario adicionar un antisicótico. Por esta razón se inicia Trazodone junto a Tioridazina, no obstante el riesgo de efectos anticolinérgicos sumatorios; luego el uso de Tioridazina junto con Amitriptilina, dos

fármacos igualmente con marcados efectos anticolinérgicos, motivó el cambio del primero a Haloperidol lo que produjo severos efectos extrapiramidales y como consecuencia el uso de biperideno para controlar estos efectos secundarios (9). De otra parte la presencia de una marcada ansiedad - síntoma frecuentemente asociado en los trastornos depresivos - en ocasiones cede al uso exclusivo de los antidepresivos, pero en este caso su severidad fue tal que requirió adicionarle una benzodiacepina (Alprazolam). Finalmente, la respuesta parcial a la Fluoxetina motivó la adición de Carbonato de litio, combinación que ha mostrado gran utilidad en aquellos casos en los cuales se ha probado al menos dos clases diferentes de antidepresivos o cuando hay elementos que hacen sospechar bipolaridad en el paciente (10, 11).

Un último recurso que hubiera podido utilizarse en caso de no haber obtenido respuesta, sería la terapia electroconvulsiva, tratamiento que aunque cuestionado por algunos, ha mostrado que aplicado en condiciones adecuadas es muy útil en estos casos y no tiene mayores complicaciones (12).

Con respecto a los efectos secundarios, tales como los marcados síntomas extrapiramidales y la aparición de un síndrome anticolinérgico, se ha descrito que la edad avanzada y la presencia de alteraciones cerebrales aún mínimas (en este caso existía una atrofia cortical mayor de lo esperado para la edad de la paciente) pueden contribuir a su aparición o a que sean más severos (4, 9).

Otro aspecto fundamental que debe tenerse en cuenta en el manejo de estos pacientes es el abordaje desde el punto de vista psicoeducativo, el cual debe cumplir los siguientes propósitos:

1. Enseñar al paciente y la familia a reconocer sus síntomas como enfermedad y no como una actitud del paciente para importunar y de otra parte, que ellos (los familiares) no son culpables de la misma;
2. Ver el tratamiento como un elemento indispensable para controlar los síntomas y evitar las recaídas;
3. Identificar y manejar los factores ambientales que pueden desencadenar las crisis, así como los síntomas que presenta al comienzo del episodio;
4. Distinguir los efectos secundarios de la medicación, de los síntomas de la enfermedad. Desde el punto de vista sicoterapéutico una de las terapias que mayor efectividad ha mostrado es la de tipo cognoscitivo (3, 13).

Finalmente, es importante recordar que la depresión es una patología relativamente frecuente en la consulta de medicina general pero no reconocida como tal, dado lo inespecífico de las quejas del paciente y porque por supuesto éste no consulta directamente

por sus problemas emocionales. Además puede presentarse en una gran cantidad de condiciones médicas ya sea como patología asociada, como manifestación única de estas entidades o como respuesta emocional a la enfermedad (14).

REFERENCIAS

1. American Psychiatric Association: DSM III-R: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd Edition, revised. American Psychiatric Association. Washington D C: 1987
2. Kaplan H, Sadock B: Synopsis of Psychiatry. Sixth edition revised. Mood Disorders. Baltimore: Williams and Wilkins 1991; 363-388
3. Papolos D, Papolos J. Overcoming Depression. New York: 1992. Harper Perennial
4. Wise M, Brandt G. Delirium. In: Textbook of neuropsychiatry. Second Ed. Stuart Y, Robert E Hales. The American Psychiatric Press Washington D C 1992; 291-308
5. O'neil M, Lances W, Freman S. Psychosocial factors and depressive symptoms. The Journal of Nervous and Mental Disease 1986; 174: 15-23
6. Post R. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. American Journal of Psychiatry 1992; 149: 999-1000
7. Arteaga P, Munera A. Una aproximación al problema de la depresión refractaria. Revista Colombiana de Psiquiatría 1992; 22: 75-94.
8. Guscott R, Grof P: The clinical meaning of refractory depression: A review for the clinician. The American Journal of Psychiatry 1991; 148: 695-703
9. Hyman S: Efectos secundarios tóxicos de la medicación psicotrópica y su manejo. En: Manual de urgencias psiquiátricas.. Segunda edición. Barcelona: Salvat editores 1990; 177-190
10. Pasetow E D, Dunner D L, Fieve R R, Lautin A: Lithium prophylaxis of depression in unipolar, bipolar II, and cyclothimic patients. American Journal of Psychiatry 1982; 139: 747-752
11. Baldessarini R J: Current status of antidepressants: Clinical Pharmacology therapy. Journal of Clinical Psychiatry 1989; 50: 117-126
12. Escobar F, Sánchez R, Jaramillo L, et al: Protocolo para la utilización de la terapia electroconvulsiva. Revista Colombiana de Psiquiatría 1990; 19: 127-138
13. Beck A, Steven D, Jeffrey Y. Treatment of depression with cognitive therapy and amitriptyline. Archives of General Psychiatry 1985; 42: 142- 148
14. Linn L, Yager J.: Recognition of depression and anxiety by primary physicians. Psychosomatics 1984; 25: 593-600



Caso Clínico de la Unidad de Medicina Interna: Absceso Hepático Piógeno

- **Compilador:** Dr. Juan Manuel Gómez. Internista, Docente Ocasional
- **Hospital de San Juan de Dios, Universidad Nacional de Colombia**

AT. Se presenta el caso de un hombre de 23 años procedente de Puerto Lleras (Meta), operario de motosierra, soltero, quien ingresó a esta institución, remitido de un Centro de Salud urbano. Refería sintomatología de aproximadamente 12 días de evolución, consistente en fiebre vespertal, astenia, adinamia, hiporexia, mialgias, cefalea frontal, dos episodios diarréicos sin moco, pujo o sangre. Además, vómito, náuseas y dolor urente en epigastrio y zona subcostal derecha.

Consultó a la institución mencionada, ocho días antes de su ingreso, donde le hacen diagnóstico de malaria por *P. vivax* (gota gruesa), iniciándose tratamiento con cloroquina y primaquina. Pocos días después, al no obtener mejoría, consulta de nuevo a dicha institución, de donde es remitido a este hospital.

El paciente refería haber tenido parotiditis, luxación del hombro izquierdo un año antes, y un accidente ofídico dos años antes. Por lo demás parecía haber sido una persona sana hasta la enfermedad actual.

A su ingreso, se encontró un paciente, sin alteraciones de la esfera mental, álgico, taquipneico y deshidratado. Sus signos vitales mostraban T. A 110/70 mm Hg, F. C.: 100x', F.R: 34x', T. 38.5°C. Opacidad post-traumática del cristalino del ojo izquierdo, mucosas secas, cuello sin hallazgos anormales. RsCs sin agregados, y campos pulmonares normales. A la exploración abdominal se encontró el hígado palpable a cinco cms debajo del reborde costal derecho, con sensibilidad exquisita a la palpación, y dolor agudo al percutir espacios intercostales derechos. El resto del examen físico no mostró otros hallazgos relevantes. Los laboratorios de ingreso incluyeron hemograma completo que mostró anemia leve, leucocitosis con neutrofilia, aumento notorio en la velocidad de sedimentación globular; glicemia, BUN, creatinina y un parcial de orina, normales. Varios exámenes de gota gruesa, durante su hospitalización fueron nega-

tivos (Tabla 1). Un electrocardiograma fue interpretado como normal y en una radiografía del tórax se apreciaba claramente elevación del hemidiafragma derecho. El paciente se hospitaliza, iniciándose rehidratación con solución salina isotónica, metronidazol 1.5 gr/día V. O. y primaquina por 10 días. Se ordenó una ecografía abdominal, que evidenció una lesión hipoeoica de 5x5 cms en el lóbulo derecho del hígado, la vía biliar se encontró normal y no se hallaron otras colecciones líquidas intraabdominales. El segundo día de hospitalización, el paciente permanecía febril, con aumento de su taquipnea y taquicardia, por lo cual se decidió iniciar monitoría con línea central para presión venosa y gasimetría arteriovenosa. Al tercer día, en horas de la tarde, se exacerban sus síntomas y posteriormente, se presenta vómito de material achocolatado, acompañado de abolición del murmullo vesicular en el tercio inferior del hemitórax derecho. Una radiografía del tórax demostró opacidad homogénea en el tercio inferior del hemitórax derecho, compatible con derrame pleural por drenaje a tórax de absceso hepático. El servicio de cirugía lleva a cabo una toracostomía para drenaje cerrado, obteniéndose un líquido hematopurulento, cuyo posterior análisis no demostró bacterias, ni trofozoitos de *E. histolytica*.

El examen directo de la expectoración no mostró la presencia de amebas. Al sexto día, el paciente evolucionaba irregularmente con persistencia de picos febriles, taquipnea y dolor en cuadrante superior derecho del abdomen. En una ecografía abdominal se observó aumento del tamaño del absceso hepático en segmento posterior del lóbulo derecho, el cual medía ahora 9x9 cms, además de nuevas y múltiples lesiones de similar aspecto, pero de menor tamaño. Otros datos de dicho examen, fueron: persistencia de pequeño derrame pleural derecho y consolidación parenquimatosa pulmonar en lóbulo inferior del mismo lado. Bajo visión ecográfica, el servicio de radiología, realiza drenaje percutáneo de la colección de mayor

Tabla 1. Exámenes de laboratorio

Hemogramas	III/10	III/15	III/16	III/19
Hemoglob.	11.6	11.6	11.9	11.1
Hematocrito.	37%	34%	36%	34%
Leucocitos.	21.300	16.300	19.800	15.800
Neutrófilos.	82%	83%	80%	82%
Eosinófilos.	2%	8%	6%	6%
Linfocitos.	16%	9%	8%	11%
Cayados.	-	-	4%	-
VSG	42	53	49	51
Glicemia	91 mg/dl			
Bun	17 mg/dl		22 mgs/dl	
Creatinina	1.2 mg/dl		1.1 mg/dl	
Fos. alcalina			613 U/L	
Sgot			37 U/L	
Sgpt			15 U/L	
Bilirrubina tot.		0.62 mg/dl		

tamaño, obteniéndose 600 cc de material achocolado, cuya tinción reportó cocos Gram +, dispuestos en cadenas, con abundante reacción leucocitaria. No se hallaron trofozoitos de *E. histolytica*. Se consideró correspondía a germen anaerobio tipo peptococo o aerobio tipo enterococo, con la consecuente adición al tratamiento de penicilina cristalina a dosis máxima de 24 millones de unidades por día. El cultivo de dicho líquido demostró ocho días después, la presencia de gérmenes anaerobios tipo *Peptococcus sp.* y la ausencia de gérmenes aerobios. Dos series de tres hemocultivos fueron negativas. De las pruebas hepáticas, solo se encontró alterada la fosfatasa alcalina con 613 U/L e hipoalbuminemia con 2.6 gr%. Al octavo día, se retiró el tubo de tórax, el cual ya no drenaba, y se tomó TAC torácica, pues se sospechaba la formación de absceso pulmonar. Con este examen, se descartó la presencia de absceso en pulmón, encontrándose consolidación del lóbulo pulmonar inferior derecho, engrosamiento y pequeño derrame pleural derecho; y la confirmación de los múltiples abscesos en lóbulo hepático derecho, con gas en su parte interior probablemente secundario a la instrumentación previa. A partir de ese momento, el paciente evoluciona hacia la mejoría, con defervescencia progresiva, desaparición del dolor en base del hemitórax derecho, disminución paulatina de la leucocitosis. Se mantiene la terapéutica con metronidazol oral por 10 días, primaquina y penicilina cristalina por dos semanas. Al vigésimo día de estancia hospitalaria, un consultor de odontología, describe múltiples focos sépticos dentarios, iniciando su tratamiento. Una ecografía abdominal demostró disminución en tamaño y número de las imágenes hipoecoicas hepáticas y una radiografía de tórax evidenció resolución de la consolidación inferior derecha. Se da de alta al vigésimo tercer día de hospitalización, con orden de continuar

tratamiento con penicilina por vía oral por cuatro semanas más y control en consulta externa de Medicina Interna.

DISCUSION

JMG. Con los datos iniciales, sin tener en cuenta la evolución, ¿cuál sería el análisis clínico que podría hacerse del caso actual?

A. P. Debe tenerse en cuenta que se trata de un hombre joven, en buen estado de salud previo, cuya enfermedad es de evolución aguda, caracterizada por síntomas constitucionales generales indicativos de patología infecciosa, y síntomas de focalización en el tracto gastrointestinal. Presentó diarrea escasa de características inespecíficas; pero son, probablemente, de mayor importancia, los síntomas gastrointestinales altos, y el dolor abdominal, que limita la patología a entidades del cuadrante abdominal superior derecho.

Aunque la combinación de fiebre y la procedencia del paciente, son elementos importantes, que indicaban la posibilidad de un cuadro de malaria, ningún elemento de la clínica era consistente con este diagnóstico. En la valoración inicial, se desechó el cortejo sintomático restante; aparentemente, se comprobó infección por *Plasmodium vivax*, y se inició tratamiento, pero la respuesta al mismo fue inadecuada, confirmando el análisis inicial, el cual está en contra de malaria y favorece la posibilidad de una infección localizada en hipocondrio derecho (múltiples gotas gruesas negativas, descartaron la persistencia de la malaria). Debe anotarse que, la respuesta a cloroquina- primaquina en malaria vivax, es rápida y que la posibilidad de resistencia es casi inexistente, aunque se ha reportado recientemente.

Debe, entonces, analizarse el otro aspecto ya mencionado, en este contexto, se considera la posibilidad de neumonía inferior derecha. Este diagnóstico se descarta por la ausencia de síntomas respiratorios, y porque la radiografía de tórax no mostró indicio de esta patología, ni de ningún otro tipo de compromiso intratorácico. También debe considerarse, en el diagnóstico diferencial, patología obstructiva de la vía biliar, de origen litiásico o neoplásico; pero la edad y sexo del paciente, la ausencia de síntomas previos, los hallazgos del examen físico y la baja frecuencia de esta última patología, logran que rápidamente se desechen estas posibilidades.

De igual manera, una lesión neoplásica primaria del hígado o metastásica, no es de consideración, por la edad del paciente y los síntomas de corta duración. Habiendo hecho el anterior análisis, solo resta con-

siderar infecciones del espacio subfrénico derecho, hepatitis virales y abscesos hepáticos, bien sea piógenos o amebianos. La radiografía de tórax, mostraba elevación del hemidiafragma derecho, compatible con abscesos subfrénico o hepático. La ausencia de ictericia, está en contra de hepatitis viral, aunque no la descarta totalmente, pues son bien reconocidas las formas anictéricas. Posteriormente, se descartó fácilmente esta posibilidad con el resultado de aminotransferasas, las cuales no se encontraron elevadas significativamente. Queda, por lo tanto, considerar los diagnósticos de abscesos hepático o subfrénico. Con respecto al absceso hepático amebiano, hay que mencionar que la cloroquina debía haber servido eficazmente como agente terapéutico, por lo que disminuyen ligeramente las posibilidades de este parásito como agente etiológico.

En este momento, además de los exámenes básicos, las pruebas de función hepática, el examen diagnóstico de elección es una ecografía abdominal, pues además de observar el hígado, la vía biliar, la zona subfrénica derecha y el espacio pleural, debe excluirse la presencia de otras colecciones intraabdominales, que de observarse, afianzarían la sospecha de una etiología piógena en este paciente.

JMG. La ecografía abdominal confirma el diagnóstico de absceso hepático, viene ahora la dicotomía de si éste es de etiología piógena o amebiana. Se descartaron colecciones líquidas subfrénicas y otras intraabdominales. ¿Se puede diferenciar desde el punto de vista clínico entre estas dos etiologías y así poder tomar una decisión terapéutica rápida?

LAA. Realmente no existe una característica o características patognomónicas de una u otra etiología. Sin embargo, se ha encontrado en diferentes series que el absceso amebiano es más frecuente en áreas endémicas, lo cual en nuestro caso se refiere a todo el territorio nacional; es una enfermedad aguda (generalmente, síntomas de menos de 15 días de duración), predominantemente de varones jóvenes. Algunos autores han enfatizado sobre la presentación concomitante de diarrea sanguinolenta, pero no siempre es así. Es característico, el dolor localizado en el cuadrante superior derecho del abdomen. Por lo general la respuesta leucocitaria no es muy marcada, a diferencia de los pacientes con absceso piógeno, quienes en por lo menos un 75% de los casos, muestran severa neutrofilia. La alteración de las pruebas de función hepática es casi siempre más constante y llamativa en pacientes con absceso piógeno, siendo lo más notorio hiperbilirrubinemia directa, elevación de LDH y AST. Por otra parte, los pacientes con abs-

cesos piógenos son generalmente de edades avanzadas, sin preferencia por hombres o mujeres, cerca del 30% pueden ser diabéticos, los síntomas pueden llegar a tener más de dos semanas en hasta un tercio de los casos. Estos pacientes generalmente, tienen ictericia y alteraciones en las pruebas de función hepática, como ya se mencionó. Además, en estos pacientes, es más frecuente encontrar fuentes intraabdominales de bacteremia, como abscesos secundarios a perforación de víscera hueca, etc.

JMG. ¿Qué pueden aportar las nuevas técnicas imagenológicas al diagnóstico del absceso hepático y a la diferenciación etiológica entre piógeno y amebiano?

LHU. En primer lugar, no se debe pasar por lo alto la ayuda que la radiografía de tórax puede aportar. Esta es anormal, en por lo menos el 50% de los pacientes, siendo la elevación del hemidiafragma derecho el hallazgo más constante, seguido de atelectasias basales y derrame pleural. También, puede mostrar de una vez, complicaciones pulmonares de los abscesos hepáticos. Así mismo, una técnica que cada vez se usa menos, pero es igualmente útil, es la fluoroscopia, en la cual se observa fácilmente la inmovilidad del hemidiafragma. Obviamente, estos hallazgos no son específicos de absceso hepático, pero si muy sensibles, y deben llevar a la búsqueda de esta patología.

Por otra parte, la ecografía es el examen de elección, para evaluar patología hepática y del árbol biliar, su gran aceptación proviene de su amplia disponibilidad (inclusive puede ser realizado en la cama del paciente), bajo costo, y ausencia de morbilidad por ser un examen no invasivo. Se sitúa su sensibilidad cercana al 85% y su especificidad mayor de 90%, con lesiones mayores de 1 cm. Pero realmente, esto puede variar a favor o en contra dependiendo del entrenamiento y experiencia del examinador. Inclusive, se ha informado acerca de ciertas características que ayudarían a diferenciar si un absceso hepático es piógeno o amebiano. Se ha dicho que estos últimos generalmente, pero no exclusivamente, son pequeños y únicos, limitados al lóbulo derecho y de localización periférica. Se informa en diferentes series, que son redondos u ovales, y con apariencia hipoeoica, con ecos finos y homogéneos de bajo nivel, en el interior de la lesión, a altas ganancias del aparato. Así mismo, se ha visto que aunque la diferenciación entre parenquima sano y absceso es muy definida, no hay una verdadera pared, y la misma, se encuentra libre de ecos.

La TAC abdominal, con contraste, tiene una sensibilidad y especificidad del 75 y 95%, respectivamente.

Su mayor costo y menor disponibilidad, ha llevado a que se utilice solo en casos de muy alta sospecha, en los cuales la ecografía no ha podido confirmar o descartar el diagnóstico, generalmente, porque el paciente presenta obesidad, ascitis o lesiones hepáticas difusas como hígado graso o cirrosis, lo cual dificulta el diagnóstico ecográfico.

JMG. ¿Cuál es la historia natural del absceso hepático amebiano?

SC. En general, se puede afirmar, que la colonización hepática por *Entamoeba histolytica*, es una secuela de la amebiasis intestinal invasiva. Los trofozoitos de pacientes con amebiasis intestinal invasiva son diferentes, en comportamiento y apariencia, de los de pacientes cuya enfermedad intestinal no tiene dicha característica. Tales trofozoitos son de gran tamaño (hasta 30-40 micras), son muy activos, con movimientos unidireccionales y se aprecia en ellos el fenómeno de la hematofagia. El parásito produce enzimas (hialuronidasa, y otras aún por identificar), que al contacto causan lisis de la célula intestinal; lisis de los neutrófilos, cuya propia destrucción, podría contribuir al acceso del parásito a la pared intestinal. Allí, parece que invade el plexo venoso colónico, con subsecuente embolización vía porta, a través de la cual, alcanza el hígado. Este comportamiento podrá ser agradecerable en el futuro, pues las cepas patógenas y no patógenas, podrán ser diferenciadas de acuerdo a su virulencia, mediante los antígenos de superficie del parásito, utilizando marcadores para DNA. En por lo menos el 70-85% de los pacientes, la lesión se localiza en el lóbulo derecho. En la gran mayoría de los casos, no existe coinfección bacteriana, en series recientes, máximo 4%; cuando esto ocurre, casi siempre es el resultado de iatrogenia, por procedimientos de aspiración percutánea. En los escasos pacientes donde existe coinfección primaria, generalmente la bacteria es de la especie *Salmonella*.

En pacientes con amebiasis hepática, como regla general, los síntomas son agudos, duran menos de dos semanas; aunque hasta 10% pueden llegar a constituirse en pacientes con "fiebre de origen desconocido". Cuando se hace el diagnóstico y se inicia el tratamiento, la respuesta al mismo es rápida y satisfactoria, con defervescencia y alivio de los síntomas en tres a cinco días. Hoy en día se considera que el pronóstico es muy bueno, siendo casi nula la mortalidad.

JMG. ¿En qué casos debe considerarse la necesidad de punción percutánea del hígado guiada ecográficamente?

LHU. En primer lugar, debe diferenciarse entre dos tipos de procedimiento. Por un lado, puede realizarse una punción aspiración percutánea para diagnóstico, y por otro, puede realizarse un drenaje percutáneo, dejando un catéter cola de cerdo, ambos procedimientos guiados ecográficamente o por TAC.

En casos de absceso hepático amebiano esto casi nunca es necesario. Sin embargo debe considerarse cuando no existe una certeza de la etiología microbiológica de la lesión (especialmente en casos de lesiones múltiples), pues un absceso piógeno no diagnosticado y tratado adecuadamente y a tiempo, conlleva una mortalidad cercana al 100%. El otro aspecto que lleva implícita la necesidad de punción percutánea, es el terapéutico; cuando existen lesiones con altísima posibilidad de ruptura y drenaje a diferentes cavidades como la peritoneal, pleural o pericárdica. Las características que clásicamente indican el drenaje son: diámetro mayor de 10 cms, lesiones en el lóbulo izquierdo o lesiones muy periféricas, con escaso parénquima entre sus límites y la cápsula hepática.

JMG. En síntesis, ¿qué factores intervienen en la patogénesis del absceso hepático piógeno y cuál es su historia natural?

SC. Este tipo de patología por lo general se asocia con una fuente de bacteremia distante, que alcanza el hígado por vía porta en casos de abscesos o lesiones piógenas intraabdominales (apendicitis, diverticulitis, abscesos pancreáticos, etc); por vía arterial secundaria a bacteremias de abscesos dentarios, endocarditis infecciosa; otra de las causas se refiere a patología obstructiva de la vía biliar maligna o benigna conducente a colangitis ascendente; finalmente, de forma más ocasional puede ser secundaria a compromiso hepático por contigüidad de lesiones piógenas pleurales o abdominales, o por trauma penetrante al hígado. De nuevo aquí, el absceso tiende a ser único y del lóbulo derecho, aunque con mayor frecuencia se encuentran abscesos múltiples, lo cual está asociado a bacteremias. La mayoría de estos abscesos son causados por gérmenes anaerobios y microaerófilos (hasta 60%), siendo los más frecuentes *Streptococo microaerofílico*, *Bacteroides fragilis* y cocos de las especies *Peptococo* y *Peptostreptococo*. Los gérmenes del grupo de las enterobacterias se encuentran hasta en 40%, siendo los más frecuentes *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* y *Enterobacter*. La participación de cocos gram positivos es muy escasa, a excepción del enterococo, que se ha hallado hasta en 4% de los casos. El *Stafilococo* se debe considerar, especialmente en los abscesos secundarios a heridas hepáticas penetrantes. En la mayoría de los casos (más del 40%), la etiología es monobacteriana, aunque hasta en un ter-

cio se encuentran dos o más bacterias. El pronóstico de estos pacientes continúa siendo sombrío, pues con gran frecuencia son ancianos, con otras patologías concomitantes como diabetes o focos piógenos intra-abdominales. A pesar de un adecuado enfoque terapéutico con antibióticos y drenaje, la mortalidad es de por lo menos 10%, pero puede alcanzar hasta 50%; la defervescencia es lenta, una semana en por lo menos la mitad de los casos, prolongándose con frecuencia hasta por dos semanas; igualmente el promedio de estancia hospitalaria es mayor, con un promedio de 20 a 25 días.

JMG. ¿Cuáles son las complicaciones del absceso hepático y en cuál podría clasificarse nuestro paciente?

MTP. Se ha informado compromiso pleuropulmonar en 20-35% de los casos, drenaje a peritoneo en 2-7.5%; compromiso pericárdico hasta en 3%; compromiso cerebral en 1.2- 2.5% de los casos de autopsia, pero en menos del 0.1% en series clínicas y finalmente, algunos casos exóticos de extensión o diseminación de la infección al polo superior del riñón derecho. Merece un comentario especial el compromiso pericárdico, que puede tratarse de simple reacción inflamatoria con pericarditis, o drenaje a esta cavidad, con signos agudos de taponamiento cardíaco y amenaza de la vida. En más del 75% de los casos de este tipo de complicación, el absceso hepático está localizado en lóbulo izquierdo lo que necesariamente nos pondrá sobre aviso, cuando encontremos una lesión de dichas características pues es totalmente prevenible, mediante el drenaje percutáneo temprano.

En este paciente, ocurrió una complicación pleuropulmonar, las cuales son las más frecuentes. Dentro de este grupo podemos tener simples lesiones inflamatorias como derrame pleural y neumonitis, o drenaje del absceso con formación de empiema amebiano, consolidación neumónica o formación de abscesos pulmonares. También puede ocurrir la formación de una fístula hepatopleurobronquial, cuyo principal síntoma es la conocida vómica de material achocolatado. Siempre que se constituya un empiema torácico amebiano, debe tratarse con drenaje por toracostomía o limpieza quirúrgica, además del tratamiento antibiótico.

JMG. La serología para amebas cómo puede contribuir al diagnóstico etiológico, especialmente en ambientes endémicos como el nuestro?

SC. La serología para amebas cobra especial importancia en zonas no endémicas. En general, cualquier paciente que haya tenido amebiasis invasiva intestinal

con o sin compromiso hepático, tendrá títulos positivos detectados por hemaglutinación indirecta hasta 10 años luego de la infección aguda. Sin embargo, por técnicas de ELISA, los títulos se negativizan en seis a 12 meses, lo cual debe ser tenido en cuenta. Aún más, es de mayor importancia, si se dispone de ELISA específico para anticuerpos Ig G e Ig M, pues el encontrar elevados estos últimos, indica una infección amebiana invasiva aguda.

JMG. ¿Qué recomendaciones terapéuticas deben hacerse en una y otra etiología del absceso hepático?

LAA. Los abscesos hepáticos amebianos son tratados con metronidazol como droga de elección, generalmente éste se administra por vía oral, indicándose el uso parenteral en casos de intolerancia por vómito o severo compromiso general del paciente. La dosis usual recomendada es de 2.250 mgs/día/7-10 días, pero existen informes con 750 mgs/día, y en nuestro hospital hemos obtenido satisfactoria respuesta con dicho régimen. En general, esperamos una rápida mejoría en menos de 120 horas, de lo contrario debe considerarse otra etiología y la necesidad de punción diagnóstica. De igual manera, debe complementarse el tratamiento con amebicidas intraluminales tipo diiodohydroxyquinina o etofamida, en especial, si se han usado las dosis más bajas de metronidazol.

Cuando se sospecha un absceso piógeno, debe indicarse inmediatamente la punción percutánea y guiar la terapéutica según el Gram del material aspirado, ajustándolo posteriormente a los cultivos, los cuales deben incluir técnicas para recobrar gérmenes anaerobios. Sin embargo, la terapia empírica inicial debe cubrir las posibilidades de gérmenes anaerobios tipo *Bacteroides*-metronidazol o clindamicina-; aerobios tipo *Enterococo*- penicilina o ampicilina- y enterobacterias tipo bacilos gram negativos- preferiblemente una cefalosporina de tercera generación tipo cefotaxime, o en su defecto un aminoglucósido.

CONCLUSION

JMG. La enfermedad de este paciente, posiblemente fue desde su inicio un absceso hepático piógeno por *Peptococo* spp., cuyo origen más probable fue una bacteremia a partir de focos sépticos dentarios. Presentó una seria complicación con compromiso de su estado general, compromiso pleural y parenquimatoso pulmonar y formación de una fístula hepatopleurobronquial, cuyo enfoque terapéutico posterior dio resultados satisfactorios.

Es poco probable que haya sido la etiología inicial amebiana, pues no respondió a la cloroquina admi-

nistrada en forma temprana, y posteriormente mostró mala respuesta al metronidazol, evolucionando torpidamente hacia la formación de nuevos abscesos intra-hepáticos, y drenaje a la cavidad torácica. Así mismo, el germen recuperado en la punción, no es usual como contaminante, teniendo en cuenta que puede argumentarse una mala técnica aséptica durante el procedimiento.

Se debe enfatizar, que la anterior conclusión no se basa en no haber encontrado trofozoitos en las muestras de los materiales obtenidos por punción del hígado pleura, pues tener este hallazgo como positivo, es algo poco frecuente, dado que se requieren varios factores técnicos, como el examen inmediato de la muestra y obtener líquido de las paredes del absceso.

Finalmente, debe anotarse, que el caso que hoy se analiza, no constituye el cuadro clínico típico del paciente con absceso hepático piógeno, analizado usualmente en la literatura mundial.

PARTICIPANTES

Dr. Luis Alberto Angel, Médico Internista, Profesor Asistente, Unidad de Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna.

Dra. Sonia Cuervo, Médico Infectólogo, Instructor Asociado, Unidad de Patología Infecciosa, Departamento de Medicina Interna.

Dr. Juan Manuel Gómez, Médico Internista, Docente Ocasional, Unidad de Medicina Interna Integral, Departamento de Medicina Interna. Coordinador y Editor del caso clínico.

Dra. María Teresa Pérez, Médico Internista-Neumólogo, Instructor Asociado, Unidad de Medicina Interna Integral, Departamento de Medicina Interna.

Dra. Analida Pinilla, Médico Internista, Instructor Asociado, Unidad de Medicina Interna Integral, Departamento de Medicina Interna.

Dr. Alfonso Tenorio, Residente Primer Año, Unidad de Medicina Interna Integral, Departamento de Medicina Interna.

Dr. Luis Heber Ulloa, Médico Radiólogo, Profesor Asistente, Departamento de Imágenes Diagnósticas.



Historia de la Urología en la Universidad Nacional de Colombia

- **DR. EUGENIO J. GOMEZ LLOREDA, Profesor Asociado, Jefe de la Sección de Urología
Hospital San Juan de Dios, Universidad Nacional de Colombia**

La Urología como especialidad y como cátedra se inició en el año 1912 en el antiguo Hospital de San Juan de Dios (Claustros de Santa Inés). El primer Profesor fue el doctor Zoilo Cuéllar Durán.

Hay antecedentes de procedimientos urológicos realizados por eminentes médicos de la época entre 1834 y 1888, no sólo en Bogotá sino en las ciudades de Medellín y Manizales. En 1900, el doctor Luis M. Rivas practica la primera nefrectomía por TBC en Bogotá la primera ureterostomía y ureteroneocistostomía. Y a partir de 1903 y hasta la creación de la cátedra es el doctor Zoilo Cuéllar Durán el primer profesor de la cátedra quien realiza las siguientes intervenciones: nefrectomía por cálculos, prostatectomía total en hipertrofia prostática, uretroscopia en las uretritis crónicas, injertos de safena para reemplazo de uretra y prostatectomía transvesical.

Hay dos intervenciones más de gran interés como son el primer transplante de uréteres al intestino grueso realizado en Bogotá en 1936 por el doctor Jorge Cavelier; y el reemplazo de vejiga por ciego en un caso de exclusión de la misma realizado en 1943 por el doctor Santiago Triana Cortés.

En 1919 el Profesor Zoilo Cuéllar Durán después de varios años de regentar la cátedra de Urología en el Hospital San Juan de Dios viajó a Europa y dejó encargado del servicio a su jefe de clínica el doctor Jorge E. Cavelier. A su regreso y con el correr del tiempo fueron nombrados profesores de la materia los doctores Miguel Antonio Rueda Galvis y Jorge E. Cavelier. En el año de 1932 la Clínica Urológica de la Universidad Nacional se dividió en dos grupos que funcionaban el uno en el hospital San Juan de Dios dirigido por el Profesor Miguel Antonio Rueda Galvis, acompañado por el Profesor Agregado por concurso en 1947, doctor Alonso Carvajal Peralta y el otro grupo creó el servicio de urología en el hospital de la Samaritana; este servicio estaba dirigido por el profesor Jorge E. Cavelier quien era a la vez director

del hospital y por el Profesor Agregado por concurso en el año de 1947 doctor Pablo Gómez Martínez.

En el año de 1953 poco tiempo después de la iniciación de la dictadura que asoló al país, los profesores Cavelier y Gómez Martínez fueron destituidos de sus cargos por razones políticas, y en tal virtud la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional solicitó que les fueran asignadas camas en el hospital San Juan de Dios con el fin de continuar la cátedra de urología. Fue así como, con siete camas cada uno y toda clase de limitaciones, se continuó la docencia que se había iniciado en La Samaritana. Años después el profesor Cavelier fue restituído en la dirección de La Samaritana y el servicio de urología de la Universidad Nacional quedó en el Hospital San Juan de Dios permanentemente aunque dividido en dos grupos: uno cuyo jefe era el doctor Alonso Carvajal Peralta y otro cuyo jefe era el doctor Pablo Gómez Martínez.

En el año de 1958 la Universidad entró en un período de reformas de los servicios hospitalarios tratando de unificarlos y de quitarles el carácter personal que habían tenido hasta entonces. Se unificó así el de urología y fue designado como coordinador del mismo el doctor Pablo Gómez Martínez quien junto con el doctor Alonso Carvajal Peralta se habían promovido a la categoría de profesores Titulares en el año de 1952. Al quedar oficializada la reforma con la creación de las unidades hospitalarias especializadas el doctor Gómez Martínez fue designado director de la unidad de urología en 1960 cargo que ocupó hasta 1980, año en el cual se retiró de la Universidad para pensionarse, pero continúa prestando su valiosa colaboración al servicio hasta la fecha. Hay que reconocer la ingente labor realizada por el profesor Gómez Martínez en la creación de la urología moderna en Colombia a través de su gestión en el Servicio de urología de la Universidad Nacional en los niveles de pre y postgrado.

En la Universidad Nacional de Colombia el programa de estudios de postgrado fue establecido en 1959 por medio de la resolución 307 del consejo directivo de la facultad de medicina. El coordinador de todos los programas fue el doctor Rafael Casas Morales, profesor de Cirugía y subdirector del Hospital San Juan de Dios, siendo Decano de la Facultad el doctor Raúl Paredes Manrique. La Resolución 239 de 1960 del consejo directivo de la Facultad de Medicina creó el Comité de Educación Graduada para que lo asesorará en estos menesteres.

La Ley 14 de 1962 y su decreto reglamentario No. 605 de 1963 otorgaron a las Facultades de Medicina del país la autorización para organizar y realizar programas docentes para formación de especialistas y reglamentar su ejercicio. De esta manera, por conducto de la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina "ASCOFAME" y su Consejo General de Especialistas, se instaló el comité de urología en Bogotá en 1960 y luego en Medellín el cual hizo la certificación de los urólogos hasta ese momento; estableció el programa mínimo para graduados en urología, y estructuró las pruebas de idoneidad para evaluar y certificar a los especialistas al término de su adiestramiento. A través del Comité de Acreditación de Hospitales, se ha supervisado la calidad de los Centros en donde se llevan a cabo programas de adiestramiento en urología.

Posteriormente a raíz de las críticas hechas en torno a la certificación de especialistas por "ASCOFAME", y en virtud de un fallo del Consejo de Estado por medio del cual se le quitó a esa asociación la facultad de certificar y titular especialistas, que se había asignado ella misma sin base legal suficiente, este derecho pasó a las Facultades de Medicina de las respectivas Universidades. En 1972 reglamentó el Consejo Superior Universitario por medio de la Resolución N°. 293 el título de especialista en la Universidad Nacional para aquellos estudiantes de postgrado que terminan el programa.

Durante los 20 años en que el doctor Pablo Gómez Martínez fue Director de la Unidad de Urología, colaboraron con él como profesores en el Servicio los

doctores Fabio Murillo Rivera, Fidel Torres León, Héctor Pablo Barreto, Fabio Villalobos, Darío Jaramillo Robledo, Lelio Reyes Virviescas, Hernando Lee Acosta, Enrique Becerra y Héctor Hugo Álvarez, quienes han trabajado además después de estar en la Universidad Nacional en diferentes Servicio de urología con una idoneidad y ética de acuerdo a los mejores principios médicos.

Posteriormente uno de los egresados de la escuela y quien había ingresado a la carrera docente el doctor José Armando López ocupó la jefatura del Servicio desde 1980 Resolución 159 de noviembre hasta noviembre de 1984 en el que por resolución N°. 039 de noviembre 2 fue nombrado como Jefe de la Sección el profesor asistente doctor Eugenio Gómez Lloreda, quien continúa a la fecha.

En los últimos cuatro años y gracias a la colaboración de los estamentos directivos del Hospital San Juan de Dios, se ha podido mejorar notoriamente no solamente la calidad de los programas académicos de postgrado, sino la enseñanza de pregrado en sus diferentes aspectos gracias a la adquisición de tecnologías modernas y eficaces utilizadas en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes urológicos.

Es así como hoy podemos hablar de secciones como la Urología Pediátrica con personal capacitado en el exterior desarrollada en el Hospital de la Misericordia; de urodinamia y endourología gracias a la adquisición de nuevos equipos con estos fines; del proyecto de creación de una Unidad coordinada con el Instituto Materno Infantil para estudio de la reproducción e infertilidad y adelantos como el estudio de la impotencia.

Hasta la fecha han egresado 52 especialistas que se desempeñan con lujo de competencia en diferentes instituciones asistenciales del país, como docentes en diversas facultades de Medicina y en el ejercicio privado de su profesión, dejando muy en alto el nombre de su Alma Mater, la Universidad Nacional de Colombia, su Facultad de Medicina y la sección de urología.



Resúmenes de Trabajos Clínicos

VI Congreso AEXMUN

Anticoncepción en los Extremos de la Vida

* Dr. Pío Iván Gómez Sánchez. Profesor Asistente Dpto. Ginecología Universidad Nacional de Colombia. Coordinador de la Unidad de Planificación Familiar del Instituto Materno Infantil de Santafé de Bogotá D. C.

El tema de anticoncepción en los extremos de la vida se ha caracterizado por una relativa ignorancia con conceptos contradictorios. Las gestaciones indeseadas se concentran en adolescentes y mujeres perimenopáusicas y es en estos grupos etéreos donde aparece el mayor número de muertes maternas, por lo que se requiere recomendar la anticoncepción.

En adolescentes menores de 15 años hay mortalidad materna 2.5 veces mayor que en mujeres de 20-24 años, con mayor proporción de anemia, toxemia, infecciones vaginales, parto pretérmino y retardo de crecimiento intrauterino, quizás más por factores socioeconómicos que biológicos. En la premenopausia el riesgo de una gestación es alto por la presencia de enfermedades subyacentes (Diabetes, hipertensión) o hábitos adquiridos (tabaquismo), documentándose mayor morbilidad materno-fetal.

Métodos anticonceptivos: no existe un método ideal en los extremos de la vida, siendo el mejor, aquel que la mujer escoja, luego de la consejería donde se le explicaron todos los métodos, con ventajas, desventajas, eficacia, contraindicaciones y complicaciones.

Planificación familiar natural: (ritmo, moco cervical, temperatura) Las adolescentes no son idóneas para estos métodos por el mayor número de ciclos anovulatorios, fases lúteas cortas y falta de autocontrol. En la premenopausia, además de su baja eficacia, tienen difícil aplicación por los desarreglos menstruales característicos del climaterio.

Métodos de barrera: con buena motivación de la pareja y adecuada consejería para su uso pueden ser eficaces y vistos con optimismo por las adolescentes con vida sexual esporádica, con la ventaja de disminuir el riesgo de enfermedades transmitidas sexual-

mente. Los métodos de barrera ven incrementada su efectividad con la edad de la paciente, por lo que pueden ser una buena opción en la premenopausia, al no tener efectos sistémicos.

Dispositivo intrauterino (DIU): el consenso actual es que el DIU no debe utilizarse en nulíparas, reservándose en las adolescentes para aquellas que ya tienen por lo menos un hijo. En la premenopausia se ha informado menor incidencia de enfermedad pélvica inflamatoria con su uso; los DIU hormonales (progestero-na), han mostrado reversión de hiperplasia endometrial, además, disminución de la menstruación y del riesgo de enfermedad pélvica inflamatoria.

Contracepción hormonal: Hoy se consigue en preparados para uso oral, parenteral, implantes subdérmicos, anillos vaginales, DIU y parches cutáneos. En Colombia disponemos actualmente de anovulatorios orales de bajas dosis con progestágenos potentes, implantes subdérmicos no biodegradables de levonorgestrel e inyectables. La discusión ha sido por los riesgos de los hormonales en los extremos de la vida, sin embargo, hay que tener en cuenta que actualmente el contenido hormonal se ha minimizado a tal punto, que los riesgos obedecen a factores asociados (enfermedades preexistentes y tabaquismo). **EL RIESGO DE MUERTE POR CUALQUIER METODO ES MENOR QUE EL PRODUCIDO POR GESTACIONES Y NACIMIENTOS NO DESEADOS.** En la adolescente se deben dar los preparados hormonales de más bajas dosis o implantes subdérmicos, previa adecuada historia clínica, descartando contraindicaciones. En la premenopausia se pueden prescribir anovulatorios de bajas dosis, incluso en mujeres mayores de 45 años, si no hay antecedente de factores de riesgo como: tabaquismo, hipertensión, obesidad o hiperlipidemia. La minipíldora (no disponible en el país, los implantes subdérmicos e inyectables de depósito, pueden ocasionar amenorrea o sangrados genitales erráticos, lo cual se debe informar en la consejería previa.

Anticoncepción quirúrgica voluntaria (AQV): ocasionalmente tenemos la adolescente con enfermedad

mental que la limita para una maternidad normal y es traída por los acudientes solicitando AQV; primero se debe hacer valoración psiquiátrica y si el concepto es a favor de la AQV, al ser una menor de edad, puede hacerse la cirugía previo consentimiento escrito informado, firmado por los responsables de la mujer, pero en mayores de 18 años debe existir declaración de un juez, que ratifique la condición de interdicción, para poder proceder a la AQV. En la perimenopausia la AQV es un método muy socorrido, incluyendo siempre en la consejería la posibilidad de vasectomía para el compañero sexual. En la mujer perimenopáusica con alto riesgo quirúrgico, se puede optar por la AQV con anestesia local y sedación, método al alcance de cualquier institución por requerir equipos sencillos y luego de un entrenamiento adecuado se puede realizar en pocos minutos con la paciente despierta, obviando riesgos por anestesia general o regional.

Dolor Pélvico Crónico de Origen Parietal en Ginecología

Dr. Pío Iván Gómez Sánchez. Profesor Asistente Dpto. Ginecobstetricia Universidad Nacional de Colombia. Coordinador Clínica de Dolor del Instituto Materno Infantil de Santafé de Bogotá D. C.

La causa del dolor pélvico crónico puede ser cualquier noxa que irrite los nervios espinales de T7 a L1, pudiendo estar el estímulo que provoca el dolor, localizado en las columnas posteriores de la médula espinal, las raíces posteriores, los ganglios espinales o los nervios periféricos. Este dolor puede deberse a: endometriosis localizada en la pared abdominal, hematoma de los músculos rectos abdominales, especialmente en pacientes ancianas o que reciben esteroides desde hace mucho tiempo, neuropatía por atrapamiento, al atraparse los nervios ileohipogástricos en el sitio donde perforan la fascia y músculos, ocasionalmente esto sucede al final de la gestación y a cicatrices quirúrgicas especialmente las transversas como las utilizadas para apendicectomía, herniotomía, nefrectomía o, la utilizada en gineco-obstetricia, incisión de Pfannenstiel.

El atrapamiento de nervio ileohipogástrico, espontáneo o secundario a una incisión transversa, produce un dolor referido como vago, localizado en la zona baja abdominal, como una sensación quemante o tipo peso, que puede referirse a la cara anterior del muslo y/o a la región vulvar. El dolor después de una incisión transversa aparece inmediatamente, meses o incluso años después y puede causarse por: incluir el nervio al suturar la aponeurosis, por tracción del mis-

mo al terminar el proceso de cicatrización que pueda producir tracción de los tejidos y, en última instancia, por lesión directa del nervio y formación de un neuroma.

El diagnóstico se basa en una historia clínica detallada y en un examen físico completo, tendiente a descartar otras etiologías y enfatizando en la utilidad semiológica de no disminuirse (e incluso incrementarse) el dolor a la palpación, cuando se tensionan los músculos abdominales; cuando el dolor es intraabdominal y no de pared, el dolor desaparece o disminuye al hacerse dicha maniobra.

El tratamiento del atrapamiento de nervio ileohipogástrico se hace practicando un bloqueo del mismo con marcaína, utilizando una aguja de anestesia raquídea número 22; se hace la punción en un punto que queda 2.5 cms por debajo y 2.5 cms por dentro de la espina ilíaca anterosuperior; se practican tres infiltraciones, la primera llegando la aguja perpendicularmente al borde externo de los rectos abdominales, la segunda dirigiendo la aguja al tubérculo púbico y la tercera equidistante a las dos anteriores. Este procedimiento se hace bilateralmente.

Este bloqueo puede liberar a la paciente de los síntomas en forma permanente o transitoria, pudiéndose repetir varias veces. Cuando se requieren bloqueos y el dolor reaparece, se procede a seccionar quirúrgicamente el nervio.

La lesión del nervio ileohipogástrico se puede evitar, si, en lo posible, la incisión aponeurótica del oblicuo externo no se extiende más allá del borde externo de los rectos abdominales y procurando no tomar mucho tejido en los puntos angulares de la incisión aponeurótica.

En conclusión, el bloqueo nervioso descrito puede ser útil en pacientes que tengan un cuadro clínico similar al descrito y si se presenta mejoría pueden evitarse procedimientos diagnósticos o terapéuticos más invasivos y costosos.

Experiencia de tres años de la Clínica de dolor pélvico crónico en el Instituto Materno Infantil de Santafé de Bogotá D. C.

Dr. Pío Iván Gómez Sánchez. Profesor Asistente Dpto. Ginecobstetricia Universidad Nacional de Colombia.

Coordinador de la Clínica del dolor del Instituto Materno Infantil

Diversos factores como la industrialización, el aumento de la expectativa de vida, el control de enfermedades transmisibles ha sido la causa de aparición de otras entidades cuya manifestación es el dolor crónico (duración mayor de tres a seis meses), dejando de ser un síntoma para convertirse en una enfermedad que modifica al individuo psicobiológica y laboralmente, por lo cual se requiere para su estudio y tratamiento el enfoque de un equipo multidisciplinario. En el IMI se crea la Clínica del Dolor en junio de 1989 la integran ginecobstetricia, psiquiatría, anestesia, psicología clínica, trabajo social y enfermería con el apoyo de otras especialidades interconsultantes. Se reciben las pacientes con dolor pélvico crónico de etiología desconocida y aquellas en quienes la causa es conocida pero el dolor no se ha podido aliviar con la terapia convencional.

Desde el inicio de la clínica hasta junio de 1992, se vieron 278 pacientes, descartando 26 que fueron remitidas, pero que no tenían dolor crónico pélvico, estudiándose entonces sólo 252 pacientes, a quienes se les practicó valoración médica, psicológica y sociofamiliar de acuerdo a un algoritmo preestablecido, que incluye siempre endoscopia ginecológica (cervico - histero - laparoscopia diagnóstica).

Se encuentra que el tipo de dolor más frecuente es el tipo picada y cólico, de predominio ventral derecho e irradiación al sacro y cara anterior del muslo. Hubo marcado predominio etario en el grupo de 30-39 años; gran parte de las pacientes eran multíparas y fue consistente el hallazgo de aborto provocado esterilización quirúrgica y abuso sexual en la infancia.

La dispareunia se encontró en el 67%, el examen físico fue considerado como normal en las tres cuartas partes; la ecografía no se relacionó con los hallazgos endoscópicos en el 65% de los casos. La endoscopia ginecológica mostró hallazgos patológicos en el 60%, correlacionándose con la etiología del dolor en solo la mitad de los casos, anotando que, en los primeros dos años, no se realizaba cervicohisteroscopia por no tener dicho equipo. Al corte de esta serie en junio de 1992 se insiste en que la mayoría de pacientes tuvieron causas mixtas (orgánicas y psicógenas) en las génesis del dolor, pero hubo predominio de factores orgánicos en seis de cada 10 pacientes.

Las principales causas orgánicas de dolor fueron: endometriosis, enfermedad pélvica inflamatoria, atrapamiento de nervio ileohipogástrico, síndrome de ovario remanente y residual; dentro de los factores psicógenos predominaron las neurosis depresivas, psicosis

depresiva, enfermedad depresiva mayor, psicosis hipocóndrica, neurosis de ansiedad y neurosis traumática.

Hay que recalcar que el manejo de las pacientes no se dicotomiza en orgánico y psicógeno, sino que se interrelacionan; así una mujer con endometriosis puede verse grandemente favorecida con psicoterapia individual o de grupo, con coadyuvantes en el manejo del dolor como antidepresivos tricíclicos que le inducirán un sueño reparador, tienen efecto analgésico potente y mejoran la depresión casi constante.

En este trabajo no se encontró relación directa entre adherencias pélvicas y dolor pélvico.

Se concluye que la endoscopia ginecológica es pilar diagnóstico en el dolor crónico en la pelvis; se muestra que existe relación directa entre antecedente de abuso sexual, aborto provocado y quizás esterilización quirúrgica y, dolor pélvico crónico. Se corrobora la asociación entre trastornos del sueño y dolor crónico.

Por último, creemos que la interferencia de factores sociales, biológicos, culturales y psicógenos en la patogenia del dolor crónico, hacen que amerite ser enfocado por un equipo multidisciplinario.

Manejo de la Hemorragia Postparto

* Dr. Pio Iván Gómez Sánchez. Profesor Asistente Dpto. de Ginecobstetricia Universidad Nacional de Colombia.

A pesar de ser una entidad de manejo diario, la mortalidad por sangrado postparto ocupa la tercera causa de muertes maternas en el país, quizás por la baja disponibilidad de sangre y ausencia de bancos de sangre, incluso en hospitales de nivel terciario; pero también contribuye al inadecuado manejo y la falta de entrenamiento del médico general en maniobras médicas y/o quirúrgicas, sencillas pero salvadoras.

La hemorragia del útero gestante puede ser catastrófica ya que el flujo sanguíneo que recibe es la quinta parte del gasto cardíaco. Clásicamente se ha considerado anormal el sangrado postparto cuando sobrepasa los 500cc, sin embargo en la práctica, es la experiencia del médico la que determina cuando un sangrado es patológico. Sus causas se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Etiología de la hemorragia obstétrica

1. HEMORRAGIA POSTPARTO TEMPRANA
ATONIA UTERINA
-Sobredistensión Uterina (Polihidramnios, embarazo múltiple, Fetos Macrosómicos)
-Multiparidad
-Trabajo de parto prolongado o muy rápido
-Fármacos (Oxitocina, Sulfato de Magnesio, Anestésicos)
-Retención de restos placentarios
LACERACIONES DEL CANAL DEL PARTO
RUPTURA UTERINA
LESIONES INTRAOPERATORIAS EN UNA CESAREA
INVERSION UTERINA
COAGULOPATIAS
RETENCION DE PLACENTA (Acretismo, debilidad en la contracción uterina)
2. HEMORRAGIA POSTPARTO TARDIA
RETENCION DE RESTOS
INFECCION
POLIPO PLACENTARIO

En las urgencias obstétricas se debe actuar y pensar simultáneamente y es así como mientras intentamos establecer la causa del sangrado, vamos tomando medidas correctoras para salvar la vida de la paciente.

El manejo secuencial recomendado es:

Canalizar una vena periférica (o varias) para infundir cristaloideos (proporción 3: 1), tomar muestra para reservar sangre, hemograma, hemoclasificación y pruebas de coagulación. Simultáneamente buscar la causa (revisión uterina y del canal del parto). Suturar desgarros.

Si hay hipotonía: Masaje uterino, Revisión uterina y Goteo Oxitocico.

No utilizar oxitocina en bolo intravenoso, siempre en goteo, para evitar efectos secundarios como: hipotensión arterial, arritmias cardíacas etc.

En Hipotonía que no cede al manejo anterior, se puede aplicar oxitocina intramiometrial a través de la pared abdominal, masaje bimanual (vaginaoabdominal), y continuar el goteo oxitócico. Los derivados del cornesuelo del centeno como la merilergonovina tienen efectos secundarios graves especialmente en pacientes hipertensas por lo cual se recomienda limitar su uso. Existe la opción de aplicar prostaglandinas parenterales o intramiometriales (no disponibles).

Ante persistencia de hipotonía pasar a Taponamiento Uterino, desde el fondo uterino, en forma de capas (no hacerlo manual). Si es efectivo se deja por máximo seis horas, se inician antibióticos se retira el goteo

oxitócico permanente en un sitio donde haya recursos para cirugía y reposición de componentes hemáticos. Es muy útil como medida provisional, mientras derivamos la paciente a una institución de nivel superior y, ocasionalmente, sirve como medida definitiva.

Si persiste sangrado: se practica laparotomía, pudiendo el médico general realizar procedimientos como: masaje uterino directo, aplicación de Oxitocina intramiometrial, torniquete uterino (con dren de *PenRose*) o compresión de aorta con el puño mientras se solicita ayuda. El médico general puede realizar ligadura de arterias uterinas a nivel de tercio medio de útero con sutura en trasfixión, previa apertura del ligamento ancho por zona avascular, además, puede hacer ligadura de ramas de vasos ováricos en el *mesosálpinx*; si tiene experiencia quirúrgica adecuada puede realizar histerectomía subtotal.

La Histerectomía Abdominal total y la ligadura de arterias Hipogástricas quedan reservadas solo para el especialista.

Si el sangrado postparto se acompaña de intenso dolor, no se palpa útero supraumbilical, se debe sospechar Inversión Uterina; se revierte el útero inmediatamente, se hace extracción manual de la placenta una vez revertido y, se deja la mano dentro del útero hasta que haya buen tono con el goteo oxitócico. Si no se puede revertir inmediatamente, se deberá hacer bajo anestesia general con técnica aséptica; si es imposible de esta forma, se debe hacer el tratamiento quirúrgico (abdominal o vaginal), reservado para personal experto, por lo cual, lo mejor es la prevención de este accidente con una técnica atraumática de alumbramiento.

Amenorrea. Orientación del Genetista

* Dra. Clara E. Arteaga D.

Los cambios físicos de las niñas durante la pubertad, ocurren de manera ordenada y secuencial iniciándose con el desarrollo mamario, seguido de la aparición del vello púbico y axilar, la redistribución de la grasa corporal y culminando con la aparición del primer ciclo menstrual, el cual marca la inminencia de la ovulación. Si bien, todos estos eventos ocurren en estrecha relación temporal entre sí, la edad de aparición de la menarquia puede variar entre individuos, entre regiones geográficas, etc., considerándose como rango normal los 10 a los 16 años de edad. Cuando la menarquia no se produce dentro de este rango de

edad, se habla de amenorrea primaria. Desde el punto de vista genético, son varias las causas que pueden ocasionar amenorrea primaria y de acuerdo a esto las podemos clasificar así:

- I. Por disfunción hipotálamo-hipofisiaria. Las entidades genéticas que conducen a esta alteración, presentan en general frecuencias muy bajas, pero pueden ser reconocidas clínicamente por las particularidades de su fenotipo: A. Deficiencia aislada de GnRh. B. Síndrome de Prader Willie.
- II. Alteraciones del metabolismo intermediario: A. Hipotiroidismo. B. Galactosemia. C. Resistencia a la insulina. D. Resistencia androgénica completa (síndrome de feminización testicular). E. Hiperplasia adrenal congénita; por alteraciones enzimáticas en la síntesis de los esteroides.
- III. Alteraciones de origen gonadal: A. Síndrome de Turner. B. Disgenesia gonadal XX. C. Disgenesia gonadal XY. D. Disgenesia gonadal mixta. E. Hermafroditismo verdadero.
- IV. Alteraciones del órgano terminal. A. Síndrome de Rokitsky. B. Alteraciones en la fusión de los ductos Mullerianos. C. Himer imperforado.

Manejo de la Infección Puerperal en el Instituto Materno Infantil de Santafé de Bogotá.

* Hernando Gaitán D. Profesor Asistente, Departamento de Obstetricia y Ginecología Universidad Nacional

La infección puerperal fue la principal causa de muerte por sepsis en el Instituto Materno Infantil durante 1992 con el 50% de las muertes maternas. De estas, un 80% correspondieron a cesáreas. En cuanto a la morbilidad, el 1.7 de los partos vaginales y 11.3% de las cesáreas se complicaron con infección.

En el Instituto se han detectado factores de riesgo de infección puerperal; la falta de control prenatal, la anemia, desnutrición, el trabajo de parto prolongado, la hipertensión inducida por el embarazo. Otros han relacionado la RPM.

En 1991, en 25 pacientes post-cesárea se obtuvieron aislamientos bacteriológicos de endometrio y herida quirúrgica predominando los gérmenes anaerobios (62% y 70% respectivamente).

El cuadro clínico más frecuente en 124 pacientes en 1991 fue: Fiebre (95%), Taquicardia (82%), Loquios fétidos (78%), Neutrofilia (62%), Dehiscencia histerorrafia (62%), Masa parauterina (56%), Cuello abierto (53%), Dolor Uterino (32%). También se encontró subinvolución uterina y sedimentación mayor a 40 mm/hora. La leucocitosis tuvo poca relevancia diagnóstica. Hacemos el diagnóstico con tres de los criterios anotados.

El manejo tiene en consideración si la infección es posterior a parto vaginal o parto por cesárea. Si el parto fue vaginal habrá que considerar si fue extrahospitalario o intrahospitalario. En el primer caso, se hospitalizará la paciente, se buscarán signos de sepsis (presencia de dos o más de los siguientes: FC 90. FR 20 Temperatura mayor a 38.3°C oral, leucocitos mayor a 12.000 o Cayados 10). Se aplicarán 1000 cc de soluciones isotónicas para prevenir o tratar la hipoperfusión. Se iniciarán combinaciones de antibióticos que cubran los gérmenes Gram (+) y Gram (-) aerobios y anaerobios y se practicará legrado en las primeras 8 horas. Esto también se aplicará si el parto fue en el hospital y no se practicó revisión uterina. En caso de haberse practicado la revisión uterina, se individualizará la necesidad del legrado de acuerdo a la sospecha de presencia de tejido placentario; si no se encuentran signos que así lo indiquen, no se recomienda su realización.

En la infección postcesárea se hospitalizará la paciente y se buscará la sepsis o sepsis severa (dos de los signos anteriores, más signos de hipoperfusión o disfunción de un órgano v. gr: somnolencia, acidosis, oliguria, etc), se iniciarán soluciones parenterales y antibióticos que cubran los gérmenes antes descritos, pero siempre teniendo en cuenta a los anaerobios que crecen más fácilmente en estas pacientes; recomendamos la asociación Aminoglucósido más Clindamicina o Aminoglucósido más un Imidazol por vía IV o Sulbactam Ampicilina hasta que esté afebril por 24 horas.

Si la paciente ingresa en *Shock* séptico o falla orgánica (v gr; CID, SDRA, Insuficiencia renal, etc) o no sale de la sepsis a las 24 horas de tratamiento, se llevará a laparotomía inmediata para posible histerectomía por miometritis o drenaje de peritonitis habiendo reservado cama en la Unidad de Cuidados Intensivos.