




REVISTA DEL HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES

Marzo 2020 Volumen 40 Número 1

Editorial
Alfie J.

Cirugía transoral en cáncer de laringe estadificado T1-T2
Ruggeri C. S., et al.

Beneficios de una Unidad de Mediana Estancia en la
rehabilitación de adultos mayores dependientes
Fiorentini F. J., et al.

Investigación Traslacional en Microbioma (InTraMic): un área
de interés común y creciente en el IMTIB, Hospital Italiano
e Instituto Universitario
Vaccaro C. A., et al.

Zigomicosis y síndrome hemofagocítico en un paciente
inmunocompetente: informe de caso
Gemelli N. A., et al.

Intoxicación aguda por metotrexato: claves de su diagnóstico
y prevención
Roberts M., et al.

¿Cuándo sospechar fibrilación auricular como causa del ACV
criptogénico?
Zurrú M. C.

Uso de agentes antipsicóticos y enfermedad tromboembólica
venosa recurrente
Ferraris A., et al.

Uso de testosterona en mujeres. Un comentario sobre el
consenso global sobre el uso de la terapia de testosterona
Belardo M. A., et al.

Deliberaciones éticas ante investigaciones en el área de
educación: a propósito de un caso
Terrasa S., et al.

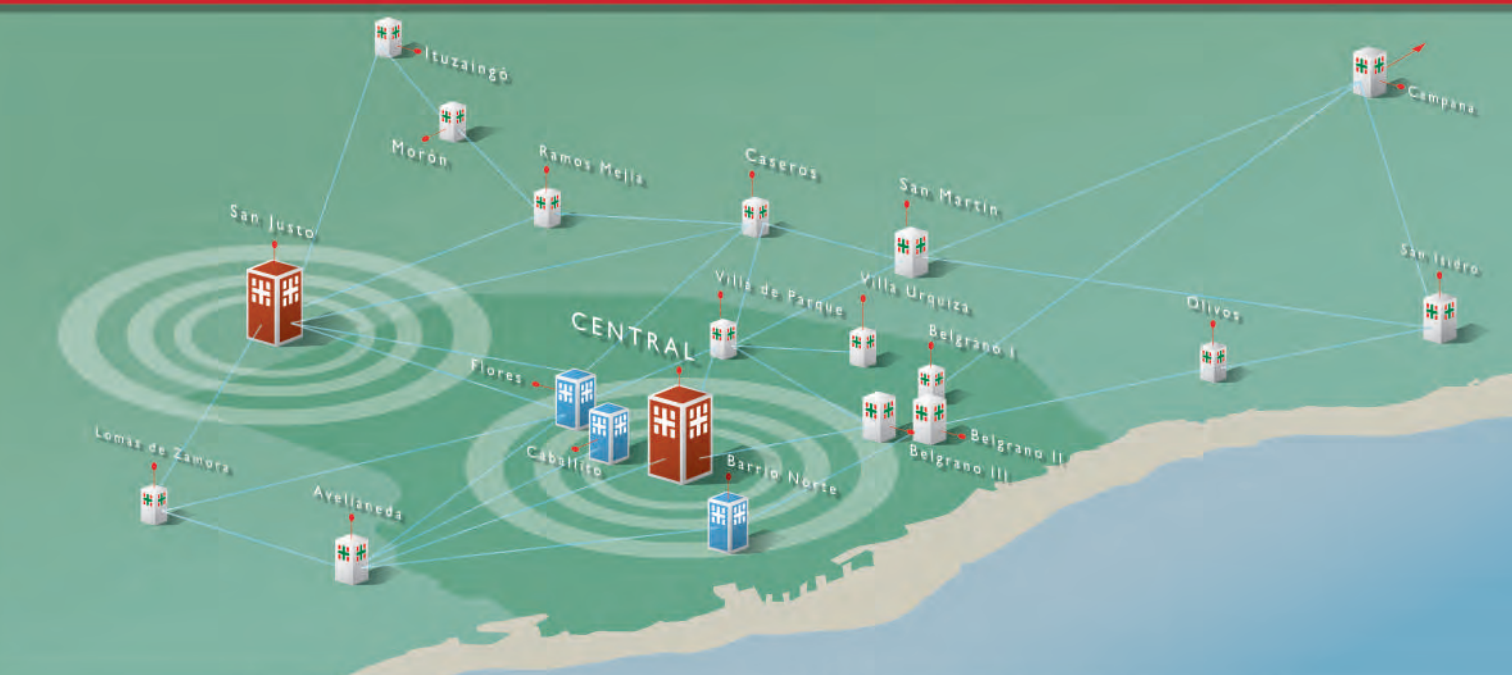


Por José Alfie
Hormiga transportando una hoja al hormiguero.
Parque Centenario, CABA, Argentina



ISSN (impresa) 1669-2578 / ISSN (en línea) 2314-3312
www.hospitalitaliano.org.ar/educacion/revista

ÉSTE ES UN BUEN MOMENTO PARA ASOCIARTE AL HOSPITAL #1 DEL PAÍS



18 CENTROS MÉDICOS Y 2 HOSPITALES DE ALTA COMPLEJIDAD



JOVEN

16-35

Individual y familias
con o sin hijos



PERSONAL

36-59

Ingreso individual



FAMILIAR

36-59

Familias con o sin hijos



MAYOR

+60

A partir de los 60 años



PLAN
DE SALUD

HOSPITAL ITALIANO
de Buenos Aires



REVISTA DEL HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES

Director

Dr. José Alfie

Comité Editorial

Dr. Federico Angriman (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dr. Luis A. Boccalatte (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dr. Alberto Bonetto (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dr. Eduardo Durante (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dra. Paula Enz (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dr. Diego Faingold (Instituto Universitario Hospital Italiano, Argentina), Lic. Virginia Garrote (Instituto Universitario Hospital Italiano, Argentina), Argentina), Dr. Pablo Knoblovits (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dr. León Daniel Matusevich (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dra. Rosa Pace (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina),
Dr. Gastón Perman (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina),
Dra. María Lourdes Posadas Martínez (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina),
Dr. Joaquín Álvarez Gregori (Universidad de Salamanca, España), Dr. Alberto Alves de Lima (Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Argentina), Dr. Miguel de Asúa (CONICET, Argentina), Dr. Félix Cantarovich (Hospital Necker, Francia), Dr. Arístides Andrés Capizzano (University of Iowa, EE.UU.), Dra. María Cristina Fernández (Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Argentina),
Dr. Marcelo García Dieguez (Asociación Médica de Bahía Blanca, "Dr. Felipe Glasman", Argentina), Dr. Prof. Robert Knobler (Vienna General Hospital, Austria), Dr. Roberto Lambertini (Sanatorio Sagrado Corazón, Argentina), Dr. Juan Florencio Macías Nuñez (Universidad de Salamanca, España), Prof. Dr. Jorge Manrique (Consejo Académico de Ética en Medicina, Argentina), Dr. Roberto Manson (Duke University, EE.UU.), Dr. Santiago Méndez Alonso (Hospital Universitario Puerta de Hierro, España),
Dr. Gabriel Musante (Hospital Universitario Austral, Argentina), Dr. Juan Pose (Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela", Uruguay), Dra. Carla Venturi (Hospital Clinic, España), Dra. María del Carmen Vidal y Benito (CEMIC, Argentina),
Dr. José de Vinatere (Clínica San Pablo, Perú).

Consejo honorario

Luis J. Catoggio, José M. Ceriani Cernadas, Juan A. De Paula, Marcelo Figari, Roberto Kaplan, Marcelo Mayorga, Titania Pasqualini, Mario Perman, Enrique R. Soriano, Jorge Sívori. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

Coordinación Editorial

Mariana Rapoport. Instituto Universitario Hospital Italiano, Buenos Aires. Argentina

Corrección de textos

Prof. María Isabel Siracusa, Buenos Aires. Argentina.

Editor responsable

Publicación trimestral del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires.

Tte. Juan D. Perón 4190 | 1° piso | Escalera J | C1199ABB | C.A.B.A. | Argentina

URL: <http://www.hospitalitaliano.org.ar/revista/> | E-mail: revista@hospitalitaliano.org.ar |

Facebook: /RevistadelHIBA | Tel. 54-11-4959-0200 int. 9293 | Fax. 54-11-4959-0383

Sociedad Italiana de Beneficiencia en Buenos Aires

Consejo Directivo Ejercicio 2019/2020

Presidente: Ing. Franco Livini

Vicepresidente 1°: Arq. Aldo Brunetta

Vicepresidente 2°: Sr. Eduardo Tarditi

Consejeros: Roberto Baccanelli, Roberto Bonatti, Roberto Chioccarelli, Guillermo Jaim Etcheverry, Atilio Migues, Renato Montefiore, Dario Mosca, Elio Squillari

Hospital Italiano de Buenos Aires

Director Médico: Dr. Marcelo Marchetti

Director de Gestión: Ing. Horacio Guevara

Vice-Director Médico de Gestión Operativa:

Dr. Juan Carlos Tejerizo

Vice-Director Médico de Planeamiento

Estratégico:

Dr. Fernán González Bernaldo de Quirós

Vice-Director Médico de Plan de Salud:

Dr. Leonardo Garfi

Vice-Director Médico Hospital Italiano de

San Justo Agustín Rocca: Dr. Esteban Langlois

Directores Honorarios: Dres. Jorge Sívori,

Héctor Marchitelli, Atilio Migues

Consejo de Administración Fundación Instituto Universitario

Presidente: Arq. Aldo Brunetta

Vicepresidente: Ing. Franco Livini

Vocales: Sr. Roberto Baccanelli,

Prof. Dr. Guillermo Jaim Etcheverry,

Ing. Jorge Firpo, Dr. Eduardo Tarditi.

Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires - Consejo Superior:

Rector: Marcelo Figari

Vicerrector: Diego Faingold

Secretaria Académica: María Laura Eder

Secretario Administrativo y de Gestión

Financiera: Alberto Llebara

Directores de Departamento/Carreras: Enrique

Soriano, Karin Kopitowski, Virginia Garrote,

Matteo Baccanelli, Fabiana Reboiras., Susana

Llesuy, Marcelo Risk, Ana María Mosca, Patricia

Chavarría, Eduardo Durante, María Rezzónico,

Adriana Carlucci, Javier Pollán, Pedro Daels.

Perfil de la Revista

Publicación científica trimestral del Instituto Universitario del Hospital Italiano que publica trabajos originales relevantes para la medicina y las áreas relacionadas. Se aceptan contribuciones en idioma español o inglés de autores tanto pertenecientes a la Institución como externos a ella.

Su propósito es brindar a los profesionales de la salud artículos útiles para actualizarse en todas las especialidades médicas, incluyendo aspectos tales como la investigación básica y las humanidades, en su expresión bioética, educativa y artística en relación con la medicina.

Scope

Quarterly scientific publication of the Instituto Universitario del Hospital Italiano that publishes original works relevant to medicine and related areas. Contributions in Spanish or English are accepted from authors both belonging to the Institution and external to it.

Its purpose is to provide health professionals with articles useful for update readings in all medical specialties, including other aspects such as basic research and the humanities, as bioethics, medical education and arts.

Instrucciones para autores, ver: <http://www.hospitalitaliano.org.ar/revista/>

Indexada en LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud) y Latindex

Esta publicación no puede ser reproducida
o transmitida, total o parcialmente, sin el
permiso del editor y de los autores.

Tirada: 2000 ejemplares
ISSN 1669-2578
ISSN 2314-3312 (en línea)



MARZO 2020
VOL. 40 N° 1

SUMARIO | SUMMARY

EDITORIAL / EDITORIAL

- 3 Alfie J.

ARTÍCULO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

- 4 **Cirugía transoral en cáncer de laringe estadificado T1-T2**

Transoral surgery in T1-T2 Staged laryngeal cancer

Ruggeri C. S., et al.

- 11 **Beneficios de una Unidad de Mediana Estancia en la rehabilitación de adultos mayores dependientes**

Benefits of a subacute care unit in the rehabilitation of frail dependent older adults

Fiorentini F. J., et al.

REVISIÓN | REVIEW

- 17 **Investigación Traslacional en Microbioma (InTraMic): un área de interés común y creciente en el IMTIB, Hospital Italiano e Instituto Universitario**

Translational Research in Microbiome (InTraMic): An Area of Common and Growing Interest at IMTIB, Hospital Italiano and Instituto Universitario

Vaccaro C. A., et al.

CASO CLÍNICO | CLINICAL CASE

- 25 **Zigomicosis y síndrome hemofagocítico en un paciente inmunocompetente: informe de caso**

Zygomycosis and hemophagocytic lymphohistiocytosis in an immunocompetent patient: A case report

Gemelli N. A., et al.

IMÁGENES EN MEDICINA INTERNA Y CIRUGÍA | IMAGES IN INTERNAL MEDICINE AND SURGERY

- 29 **Intoxicación aguda por metotrexato: claves de su diagnóstico y prevención**

Acute Methotrexate Toxicity: Keys to its Diagnosis and Prevention

Roberts M., et al.

PREGUNTAS AL EXPERTO | ASK THE EXPERT

- 31 **¿Cuándo sospechar fibrilación auricular como causa del ACV criptogénico?**

When to suspect atrial fibrillation as a cause of cryptogenic stroke?

Zurrú M. C.

EL HOSPITAL ITALIANO EN MEDLINE | HOSPITAL ITALIANO IN MEDLINE

- 33 **Uso de agentes antipsicóticos y enfermedad tromboembólica venosa recurrente**

Antipsychotic drug use and recurrent venous thromboembolism

Ferraris A., et al.

ACTUALIZACIÓN Y AVANCES EN INVESTIGACIÓN | UPDATE AND ADVANCES IN RESEARCH

- 34 **Uso de testosterona en mujeres. Un comentario sobre el consenso global sobre el uso de la terapia de testosterona para mujeres**

Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women

Belardo M. A., et al.

HUMANIDADES | HUMANITIES

- 39 **Deliberaciones éticas ante investigaciones en el área de educación: a propósito de un caso**

Ethical deliberations about research in the area of education: about a case

Terrasa S., et al.

- 43 **Reglamento general de presentación de artículos**

Editorial

En los últimos años, el tratamiento quirúrgico del cáncer de laringe ha evolucionado de la cirugía externa hacia la cirugía transoral. Carlos Santiago Ruggeri y colaboradores, del Servicio de Otorrinolaringología, presentan un estudio prospectivo describiendo su experiencia en 103 pacientes que fueron tratados por cáncer de laringe en etapa inicial (T1-T2) con cirugía transoral.

Luego de superada la fase aguda de la enfermedad, las Unidades de Mediana Estancia (UME) tienen el objetivo de conseguir la recuperación funcional del paciente y su reinserción en la comunidad. Fernando Javier Fiorentini y Gastón Perman, del Servicio de Clínica Médica, evaluaron las características de los pacientes ingresados en la UME con objetivos de rehabilitación y la ganancia funcional luego de la intervención.

Unos 100 trillones de microorganismos residen en nuestro intestino y su material genético es 100 veces superior al del genoma humano. La investigación traslacional en microbioma (InTraMic) es una de las líneas que se desarrollan en el Instituto de Medicina Traslacional e Ingeniería Biomédica. Carlos A. Vaccaro y colaboradores nos relatan las diferentes líneas de investigación que están desarrollando.

La zigomicosis es una infección fúngica de mal pronóstico que afecta a pacientes inmunocomprometidos. Nicolás A. Gemelli y colaboradores, de los Servicios de Terapia Intensiva de Adultos y del Servicio de Otorrinolaringología, presentan un caso clínico de un varón inmunocompetente de 40 años con mucormicosis y síndrome hemofagocítico que desarrolla fallo multiorgánico.

El metotrexato (MTX) es un antagonista del ácido fólico. Michelle Roberts y colaboradores, del Servicio de Dermatología, ilustran las manifestaciones mucocutáneas de la intoxicación por MTX desarrolladas en solo una semana.

El ACV isquémico criptogénico o indeterminado constituye alrededor del 25% del total de los ACV. María Cristina Zurrú, del Servicio de Neurología, nos cuenta cuándo deberíamos sospechar fibrilación auricular como causa de un ACV criptogénico.

Augusto Ferraris, del Servicio de Clínica Médica, comenta su publicación que evaluó el impacto del uso incidente de antipsicóticos en el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) recurrente. Encontró que, en pacientes ancianos bajo tratamiento anticoagulante, el uso de antipsicóticos de primera y segunda generación no se asoció a un aumento del riesgo de ETV recurrente.

María Alejandra Belardo y Paula Canet Marchevsky, de la Sección Climaterio del Hospital Italiano de Buenos Aires y del Servicio de Tocoginecología del Hospital Luis Lagomaggiore de Mendoza, evalúan la suplementación de testosterona en la disfunción sexual femenina.

Sergio Terrasa y Débora Szeinman, del Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, del Departamento de Investigación y del Departamento de Salud Pública, Instituto Universitario, reflexionan sobre los dilemas éticos con los que se enfrenta la investigación en educación.

Dr. José Alfie
Director de la Revista

Cirugía transoral en cáncer de laringe estadificado T1-T2

Carlos Santiago Ruggeri, Dora Cristina Latourrette,
Ana Legris, Lautaro Acosta e Ivo Bedini

RESUMEN

Se realizó un estudio prospectivo y descriptivo, incluyendo 103 pacientes que fueron tratados por cáncer de laringe en etapa inicial (T1-T2) con cirugía transoral. De ellos, 55 se diagnosticaron en estadio T1, 16 en estadio T1-b y 32 en estadio T2. El control local inicial (CLI) en pacientes con tumores malignos de laringe estadificados T1 fue 91%, el control local con rescate (CLR) 96%, la preservación de la función de la laringe (PFL) 93% y la sobrevida específica 96%. En T1-b, el CLI fue 81%, el CLR 94%, la PFL 94% y la sobrevida específica 94%. En T2, el CLI fue 63%, el CLR 94%, la PFL 72% y la sobrevida específica 78%. La cirugía transoral en cáncer de laringe con T inicial tiene resultados oncológicos similares a otros tratamientos (cirugía externa o radioterapia), pero consideramos que es la mejor opción por su baja morbilidad, menor duración del tratamiento, y porque deja abiertas todas las posibilidades para tratar posibles recurrencias.

Palabras clave: cáncer de laringe, cirugía transoral, T1, T2.

TRANSORAL SURGERY IN T1-T2 STAGED LARYNGEAL CANCER

ABSTRACT

A prospective and descriptive study was conducted, including 103 patients who were treated for early stage laryngeal cancer (T1-T2) with transoral surgery. Of these, 55 were diagnosed in stage T1, 16 in stage T1-b and 32 in stage T2. The initial local control (CLI) in patients with malignant T1 laryngeal tumors was: 91%, local control with rescue (CLR) 96%, preservation of larynx function (PFL) 93% and specific survival 96%. In T1-b the CLI was 81%, the CLR 94%, the PFL 94% and the specific survival 94%. In T2 the CLI was 63%, the CLR 94%, the PFL 72% and the specific survival 78%. Transoral surgery in laryngeal cancer with initial T has oncological results similar to other treatments (external surgery or radiotherapy), but we consider that it is the best option because of its low morbidity, shorter duration of treatment, and because it leaves open all the possibilities to treat possible recurrences.

Key words: larynx cancer, transoral surgery, T1, T2.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2020; 40(1): 4-10.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de laringe glótico con T inicial (T1-T2) tiene buen pronóstico. La aparición de disfonía como síntoma temprano, la ausencia de linfáticos en las cuerdas vocales y la existencia del espacio de Reinke que limita la extensión inicial del tumor son todos factores que explican el diagnóstico precoz y el mejor resultado del tratamiento quirúrgico o no quirúrgico¹.

En los últimos años, el tratamiento quirúrgico del cáncer de laringe ha evolucionado de la cirugía externa hacia la cirugía transoral, prevaleciendo el concepto de curación con preservación de la función y mínima morbilidad.

Si los resultados de los posibles tratamientos son similares^{2,3}, otros aspectos son importantes para elegir la mejor opción terapéutica. La menor morbilidad, la menor duración del tratamiento, el costo más bajo y la posibilidad de

evitar tratamientos que no puedan repetirse constituyen factores importantes para considerar.

La cirugía transoral en tumores malignos de laringe cumple todos los requisitos enumerados y es de elección en muchos centros para tratar el cáncer estadificado T1, T1-b y T2.

OBJETIVOS

Determinar la tasa de control local inicial (CLI) y con rescate (CLR), la preservación de la función de la laringe (PFL) y la sobrevida específica (SE) en pacientes tratados por tumores malignos de laringe estadificados T1, T1-b y T2 mediante cirugía transoral.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionaron pacientes con tumores malignos de laringe estadificados T1, T1-b y T2, tratados mediante una resección transoral con radiofrecuencia, electrocauterio o láser superpulsado de CO₂ en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Italiano de Buenos Aires y del Policlínico Central de la Unión Obrera Metalúrgica, entre marzo de 2001 y diciembre de 2018, y que tuvieran un seguimiento mínimo de 1 año.

Recibido: 5/08/2019

Aceptado: 5/03/2020

Servicio de Otorrinolaringología del Policlínico Central UOM (C.S.R.), Buenos Aires. Servicio de Otorrinolaringología (C.S.R., D.C.L., A.L., L.A., I.B.). Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina
Correspondencia: carlos.ruggeri@hospitalitaliano.org.ar

Los datos recolectados y evaluados en los pacientes fueron: edad y sexo, estadificación TNM e histología de las lesiones, tipo de resección quirúrgica, necesidad de traqueostomía, alimentación enteral o gastrostomía, tiempo de internación, complicaciones, tasa de control local inicial y con tratamiento de rescate, preservación de la función de la laringe, sobrevida específica y tiempo de seguimiento. Se anotaron en una tabla de Microsoft Office Excel 2010®. Se consideró control local inicial al obtenido con la cirugía transoral inicial y control con tratamiento de rescate al logrado posteriormente a la persistencia con cualquier modalidad terapéutica. Se consideró que la función de la laringe fue preservada cuando el enfermo tratado no tuvo traqueostomía y se alimentó por vía oral.

Los carcinomas epidermoides fueron estadificados de acuerdo con la clasificación TNM, 8.ª edición de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) de enero de 2018. Todos los pacientes fueron estudiados mediante rinofibro-laringoscopia o videoestroboscopia de laringe, y tomografía computarizada de cuello y tórax.

Se utilizaron laringoscopios de suspensión de diferentes diámetros y laringoscopia bivalvo para reseccionar tumores supraglóticos, equipo de radiofrecuencia en modo monopolar o cauterio con puntas y bisturí de 24 cm, láser de CO₂ en modo continuo con superpulso marca LUMENIS®, pinzas y microtijeras rectas y anguladas, disectores convencionales para microcirugía de laringe y microscopio con lente de 400 mm y aumentos de 6×, 10×, 16× y 25×. Para denominar el tipo de cordectomía se utilizó la clasificación de la Sociedad Europea de Laringología del año 2000 con la modificación correspondiente del año 2007 (Cuadro 1).

Cuadro 1. Clasificación de cordectomías endoscópicas de la Sociedad Europea de Laringología

Tipo I	Subepitelial
Tipo II	Subligamentosa
Tipo III	Transmuscular
Tipo IV	Cordectomía total
Tipo V-a	Resección de comisura anterior
V-b	Resección del cartílago aritenoides
V-c	Resección de la banda ventricular
V-d	Resección de subglotis
VI	Resección de comisura y pecíolo de la epiglotis

La técnica quirúrgica consistió en reseccionar el tumor en bloque o por sectores, hasta visualizar con el microscopio que los márgenes estuvieran libres de tumor. Se realizaron biopsias intraoperatorias de los márgenes superficiales y profundos para confirmar que la exéresis fue completa (Figs. 1 y 2).

Los pacientes fueron operados bajo anestesia general con tubos endotraqueales convencionales para microcirugía de laringe cuando se utilizó radiofrecuencia o cauterio, y tubos protegidos con doble balón cuando se usó láser de CO₂.

RESULTADOS

Ciento tres pacientes fueron tratados con cirugía transoral por padecer tumores malignos de laringe estadificados



Figura 1. Resección transoral con láser de CO₂ de cáncer glótico estadificado T1 y T1-b (resección de comisura anterior hasta el cartílago tiroideos).

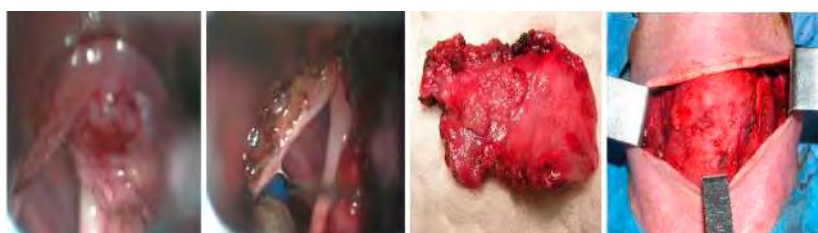


Figura 2. T1 supraglótico (cara laríngea de epiglotis). Epiglotectomía y vaciamiento selectivo lateral bilateral.

T1 y T2. Noventa y dos fueron hombres y 11 mujeres; el menor tenía 44 y el mayor 87 años (edad promedio: 66 años). Todos fueron N0 y M0.

El cuadro 2 resume las características histológicas, tipo de resección, las complicaciones posoperatorias y la evolución de los pacientes agrupados por la extensión del tumor.

TUMORES ESTADIFICADOS T1

Características histológicas

De las 55 neoplasias estadificadas T1, 52 se localizaron en las cuerdas vocales (T1-a) y 3 en la región supraglótica (cara laríngea de epiglotis, epiglotis suprahioidea y banda ventricular). La histología fue carcinoma epidermoide en 52, verrucoso en 2, y hubo un fibrohistiocitoma maligno. Tres pacientes presentaban antecedentes de tratamientos por cáncer de laringe (12 años antes en promedio): radioterapia, cirugía y radioterapia y cirugía transoral en otros centros.

Tipo de cordectomía

Las cirugías transorales consistieron en cordectomía tipo III en 47 pacientes, V-a en 5, resección total de la epiglotis y vaciamiento de cuello selectivo bilateral, epiglotectomía

suprahioidea y resección de la banda ventricular en otros tres.

Evolución posoperatoria

Cuarenta y cuatro permanecieron internados 24 horas, en 10 se practicaron cirugías ambulatorias y un paciente estuvo internado 3 días (resección total de epiglotis).

Hubo 2 complicaciones: una hemorragia 14 días después de la cirugía, que se solucionó cauterizando el sitio del sangrado, y una neumonía (3,63%).

Ningún paciente requirió traqueostomía y solo uno se alimentó temporalmente mediante sonda nasogástrica (SNG) durante un año (epiglotectomía total).

Resultados oncológicos

El control local inicial de la enfermedad se obtuvo en 50 pacientes (90,90%), el control local con tratamiento de rescate se logró en 3 pacientes más, mediante laringectomía total en dos y radioterapia en uno (96,36%). La preservación de la función laríngea fue 92,72%.

La sobrevida específica fue 96,36% (un paciente falleció por un infarto de miocardio con persistencia de tumor y otro rescatado mediante laringectomía total murió por

Cuadro 2. Histología, tipo de cordectomía, complicaciones posoperatorias y evolución de los pacientes agrupados por la extensión del tumor

	T1-a glótico (n = 52) T1 supraglótico (n = 3)	T1-b glótico (n = 16)	T2 glótico (n = 30) T2 supraglótico (n = 2)
Histología de los tumores	Carcinoma epidermoide (n = 52), verrucoso (n = 2), fibrohistiocitoma maligno (n = 1)	Carcinoma epidermoide (n = 15), carcinoma verrucoso (n = 1)	Carcinoma epidermoide (n = 28), carcinoma verrucoso (n = 3), carcinoma neuroendocrino (n = 1)
Resección	Corpectomía tipo III, V-a Epiglotectomía + Vaciamiento cervical electivo bilateral Epiglotectomía suprahioidea Resección de pliegue ventricular	Corpectomía tipo V, VI	Corpectomía tipo III, IV, V Resección de pliegue aritenopiglotico Resección de pared medial del seno piriforme
Complicaciones posoperatorias (n)	2	1	2
SNG (n)	1	1	1
PL	96,36% (87,47%; 99,56%)	93,75% (61,65%; 98,45%)	75% (56,60%; 88,54%)
CLI	90,90% (80,05%; 96,98%)	81,25% (54,35%; 95,95%)	62,50% (43,69%; 78,90%)
CLR	96,36% (87,47%; 99,56%)	93,75% (69,77%; 99,84%)	78,12% (60,03%; 90,72%)
SE	96,36% (87,47%; 99,56%)	93,75% (69,77%; 99,84%)	78,12% (60,03%; 90,72%)

metástasis sistémicas). Dos enfermos tuvieron segundos tumores primarios en laringe: una mujer 12 años después de la cordectomía tuvo un cáncer estadificado T3 y fue tratada con quimioterapia y radioterapia, vive actualmente con enfermedad local, y otro tuvo –2 años después de la cordectomía– un tumor supraglótico que fue tratado con quimioterapia y radioterapia y vive sin enfermedad.

El tiempo de seguimiento fue mayor de 5 años en 22 pacientes, de 4 años en seis, de 3 años en seis, de 2 años en 9 y de 1 año en 12 (véase Cuadro 2).

TUMORES ESTADIFICADOS T1-B (N = 16)

Un paciente tuvo antecedentes de tratamiento radiante 2 años antes por cáncer de laringe.

Características histológicas

La histología fue carcinoma epidermoide en 15 y, en uno, carcinoma verrucoso.

Tipo de cordectomía

El tipo de cordectomía realizada fue V-a/c/d o VI.

Evolución posoperatoria

Quince estuvieron 24 horas internados y, en uno, la cirugía fue ambulatoria. La única complicación fue un enfisema subcutáneo, que resolvió solo. Un paciente necesitó alimentarse por sonda nasogástrica durante 7 días, y ninguno requirió traqueostomía.

Resultados oncológicos

El control local en los pacientes con cáncer T1-b fue 81,25% (13/16), el control local con tratamiento de rescate fue 93,75%, en uno con quimioterapia/radioterapia concurrente (T3) y, en otro, con cirugía transoral (segundo tumor primario contralateral en banda ventricular). La preservación de la función laríngea fue 93,75%. Un enfermo con antecedentes de radioterapia por cáncer de laringe tuvo una recurrencia al año, que se trató mediante una laringectomía frontolateral. Recurrió al año y se le realizó una laringectomía total, pero meses después tuvo enfermedad regional y falleció. Dos pacientes tuvieron segundos tumores primarios en pulmón y fallecieron, pero sin enfermedad en la laringe. La supervida específica fue 93,75%. El tiempo de seguimiento fue mayor de 5 años en siete, de 4 años en uno, 3 años en dos y de 2 años en seis.

TUMORES ESTADIFICADOS T2 (N = 32)

Dos pacientes tuvieron tratamientos previos con radioterapia y uno con quimioterapia/radioterapia.

Características histológicas

La histología de las neoplasias fue carcinoma epidermoide en 28, carcinoma verrucoso en 3 y carcinoma neuroendocrino en uno. Treinta tuvieron tumores glóticos y dos supraglóticos.

Tipo de cordectomía

Los tipos de cordectomías realizadas fueron diferentes combinaciones de la III, IV y V. En los tumores supraglóticos se resecó el repliegue aritenopiglótico y la pared medial del seno piriforme.

Evolución posoperatoria

Veinticuatro estuvieron internados 24 horas, tres 48 horas, tres 72 horas, uno 6 días y otro 15 días por un síndrome de abstinencia alcohólica. Dos pacientes tuvieron enfisema subcutáneo que resolvió espontáneamente, ninguno necesitó traqueostomía, y uno se alimentó por sonda nasogástrica durante 15 días (tumor supraglótico con síndrome de abstinencia alcohólica).

Resultados oncológicos

El control local inicial en T2 fue 62,50% (20/32), con tratamiento de rescate 78,12% (cirugía transoral: 2/5, quimioterapia/radioterapia: 2/5, y laringectomía total: 1/5). La preservación de la función de la laringe fue: 71,87% (23/32). La supervida específica fue 78,12%. La paciente con el carcinoma neuroendocrino no aceptó el tratamiento con quimioterapia/radioterapia y vivió sin enfermedad local ni a distancia. El seguimiento promedio fue de 3,34 años (15 fueron controlados más de 5 años) (véase Cuadro 2).

DISCUSIÓN

Los resultados oncológicos en 103 pacientes con cáncer de laringe diagnosticado en etapa inicial y tratados con cirugía transoral fueron similares a los informados con relación a otros tratamientos. El control local inicial en pacientes con cáncer glótico estadificado T1-b fue inferior en comparación con los T1 (81 versus 91%); en cambio, el control local con rescate, la preservación de la función de la laringe y la supervida específica fueron superiores al 90% en T1 y en T1-b. En los tumores estadificados T2, el control local inicial fue 63%, el control local con rescate 94%, la preservación de la función de la laringe 72% y la supervida específica 78%.

Todos nuestros pacientes tuvieron confirmación de márgenes libres por biopsias intraoperatorias por congelación y, en los casos en que el margen fue cercano o comprometido por el tumor, se realizaron ampliaciones en el mismo tiempo quirúrgico. El estudio histopatológico diferido también confirmó en todos los pacientes la ausencia de márgenes comprometidos.

Ninguno de los pacientes requirió traqueostomía y solo dos necesitaron alimentarse por sonda nasogástrica temporalmente (tumores supraglóticos). El tiempo de internación en la mayoría de los pacientes fue de 24 horas.

Otras opciones de tratamiento en cáncer de laringe con T temprano son las cirugías realizadas por un abordaje externo y el tratamiento radiante.

DIFERENCIAS EN RESULTADOS ONCOLÓGICOS ENTRE LAS TÉCNICAS ABIERTA Y TRANSORAL

Diversas cirugías pueden realizarse por vía externa para tratar tumores estadificados T1-T2, con su resección equivalente por vía transoral. Ejemplos de lo anterior son las laringectomías parciales verticales que, mediante una tirotomía, resecan la cuerda vocal, como la laringectomía frontolateral (equivale a las cordectomías transorales tipo V y Va), hemilaringectomía (equivalente a la asociación de cordectomía tipo Vc y resección del cartílago tiroides), laringectomía frontal anterior (equivalente a la cordectomía VI asociada a la resección del sector anterior del cartílago tiroides), y las laringectomías horizontales y supracricoides.

Según muestra la bibliografía, los resultados de las laringectomías parciales en los enfermos con tumores laríngeos estadificados T1 y T2 son similares a los obtenidos mediante cirugía transoral⁴. Laccoureye, por ejemplo, informó una tasa de control local a 3 y 5 años de 98,2% en 62 pacientes con cáncer glótico temprano que invadía la comisura anterior, tratados mediante una laringectomía supracricoidea con cricohioideoepiglotopexia⁵. Peretti, en un estudio retrospectivo con 595 pacientes con cáncer glótico tratados por vía transoral en un único centro, informó un control local de 92,7%⁶. Eckel, en su estudio prospectivo de pacientes con carcinoma glótico Tis, T1 y T2, informó un control inicial de 85,9% y un 98,5% con tratamiento de rescate⁷.

El inconveniente de las cirugías realizadas por vía externa es la mayor morbilidad por la necesidad de traqueostomía y alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía por un tiempo prolongado, así como el mayor tiempo de internación (7-10 días). Un estudio retrospectivo realizado por Karatzanis con 438 pacientes con carcinoma glótico T1, a pesar de no demostrar diferencias significativas en resultados oncológicos entre las técnicas abierta y transoral con láser de CO₂, evidenció una menor incidencia de complicaciones y de traqueostomía en los pacientes con cirugía transoral¹.

Diferencias con la radioterapia

La radioterapia (RT) es otra opción que puede indicarse en cáncer T1-T2. Sobre esta opción, preferimos indicar cirugía transoral para el tratamiento inicial del cáncer con T temprano por la menor duración del tratamiento, para evitar el uso de RT en lesiones pequeñas (considerando que un 25% de los pacientes pueden presentar segundos tumores primarios en el sector de cabeza y cuello y pueden requerir tratamiento radiante), y para evitar el edema, la fibrosis e inflamación en la cuerda vocal sana. Otra ventaja comparativa adicional de la cirugía transoral es que deja abiertas todas las posibilidades terapéuticas en caso de recurrencias: cirugía transoral, cirugía externa y RT.

Antecedentes con cirugía transoral

En un metanálisis que incluyó 11 estudios informaron que la cirugía transoral con láser de CO₂ tuvo una tasa más alta de preservación funcional de la laringe y de supervivencia global que la radioterapia, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,91$) en el control local⁸. Otros metanálisis no encontraron diferencias en los resultados entre el tratamiento transoral y el radiante en cáncer glótico temprano^{9,10,3}.

Por sus resultados similares y menor morbilidad, preferimos la cirugía transoral, salvo en los casos infrecuentes de mala exposición de la laringe.

Con la visión del microscopio y la utilización de equipamientos que permiten cortar y coagular es posible realizar resecciones quirúrgicas en tumores malignos de laringe con T inicial (T1 y T2) y en pacientes seleccionados con neoplasias más extensas (T3) con resultados oncológicos y funcionales similares o mejores que con otras modalidades terapéuticas.

Las características del cáncer glótico de producir disfonía tempranamente y la falta de linfáticos en las cuerdas vocales hacen que los tumores se diagnostiquen con frecuencia como un T inicial y que la lesión quede por un tiempo localizada, lo cual favorecería las resecciones limitadas. Diferentes estudios informan la tasa de control local en el cáncer glótico.

Rodel y cols. de la Universidad de Gotinga describieron, en 444 pacientes tratados por cáncer glótico, una tasa de control local según tuvieran o no compromiso de la comisura anterior del 73% y 89%, respectivamente, en T1-a, de 68% y 86% en T1-b y 76% en T2, independientemente del compromiso o no de la comisura anterior. Con tratamiento de rescate, las tasas de control informadas fueron: 100%-99% en T1-a, 94, 100% en T1-b y 98-92% en T2. La preservación de la función de la laringe fue 95%².

En otros dos estudios sobre 668 y 285 pacientes, el control local en T1-a fue 85-87% y, en T2, 66-82%, respectivamente. Con tratamiento de rescate: 93-98% en T1-a y 66-82% en T2. La preservación de la función laríngea fue 97-94%^{7, 11}.

En nuestro estudio, la tasa de control local, con tratamiento de rescate y la preservación de la función laríngea en T1-a y T1-b fueron similares a las de los trabajos descriptos. La tasa de control con tratamiento de rescate y la preservación de la función laríngea en los pacientes con tumores estadificados T2 resultó menor en nuestro estudio.

En caso de tumores que comprometen la comisura anterior existe, para algunos autores, un mayor riesgo de recurrencia local después de la cirugía transoral¹², sean Tis, T1-a, T1-b o T2.

Varios estudios realizados en pacientes con T1-b, tratados mediante cirugía transoral, sin embargo no informaron tasas de control local significativamente inferiores a las de los enfermos con T1-a (90,2-90,6%)^{1,13}.

En un estudio publicado en 2013, analizamos 52 pacientes tratados con cirugía transoral: 23 tuvieron extensión a la comisura anterior (CA) (T1-b, T2) y 29 no. La tasa de recurrencia local sin tratamiento de rescate fue 6,89% para los tumores que no tuvieron extensión a la comisura anterior y de 17,39% para los que tuvieron compromiso de la CA. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,239$)¹⁴. Otra posible causa de mayor recurrencia local sería la presencia de tumores ulceroinfiltrantes; en ellos, la mayor recurrencia local podría deberse a la extensión profunda, superior e inferior a lo largo del pericondrio interno del cartilago tiroides hacia el espacio preepiglótico o subglotis, o a la infiltración microscópica del cartilago. En cuanto a los márgenes superficiales en resecciones de estos tumores, algunos estudios describieron mayores recurrencias cuando estos son positivos o cercanos^{15,16}, mientras que otros no detectan diferencias significativas¹⁷. Cuando el margen positivo es el margen profundo, el control local y la preservación de órgano disminuyen¹⁶. Para disminuir el riesgo del margen positivo, algunos utilizan estudios intraoperatorios por congelación con un alto valor predictivo. Se debe mencionar que, en el cáncer glótico, un margen de resección de 2 mm es suficiente a diferencia de otros sitios de cabeza y cuello.

Aunque es controvertido, ante la presencia de márgenes positivos o cercanos (-2 mm), puede indicarse la observación del paciente. Esto se debe a que la pérdida de tejido periférico provocada por la termocoagulación y por la retracción cuando la muestra se fija para el estudio patológico, pueden subestimar su medición.

En el cáncer glótico T1-T2 son infrecuentes las metástasis cervicales; dos estudios informaron una tasa de metástasis ocultas en el cuello menor del 10%, en pacientes tratados con cirugía por cáncer con T inicial^{18,19}. En general hay consenso acerca de que, en el cuello estadificado radiológicamente N0, no es necesario realizar un vaciamiento profiláctico en este grupo de enfermos.

En nuestro estudio ningún paciente tuvo un cuello N+ al realizar el diagnóstico inicial.

En tumores supraglóticos con el cuello estadificado N0 es controvertida la elección de realizar un vaciamiento de cuello o adoptar la conducta de observación. En un solo enfermo con un cáncer de epiglotis (T1 N0) se hizo un vaciamiento selectivo lateral bilateral, y no se hallaron metástasis ganglionares en el estudio histopatológico. En los restantes T1 (epiglotis suprahioidea, banda ventricular) y T2 (carcinoma neuroendocrino y cáncer de repliegue y pared medial del seno piriforme) no se trató el cuello. Ninguno tuvo recurrencias en ganglios cervicales.

Finalmente, el pronóstico sobre la calidad de la voz con cada técnica es controvertido y dependerá del tipo de cordectomía y de la técnica de RT indicada. Creemos que la calidad de la voz es peor en tumores que se extienden a la comisura anterior y son tratados con cirugía transoral.

CONCLUSIONES

La cirugía transoral en cáncer de laringe con T inicial tiene resultados oncológicos similares a otros tratamientos, pero consideramos que es la mejor opción por su baja morbilidad, menor duración del tratamiento, y porque deja abiertas todas las posibilidades para tratar posibles recurrencias.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Karatzanis AD, Psychogios G, Zenk J, et al. Comparison among different available surgical approaches in T1 glottic cancer. *Laryngoscope*. 2009; 119(9):1704-8.
2. Rodell RM, Steiner W, Muller RM, et al. Endoscopic laser surgery of early glottic cancer: involvement of the anterior commissure. *Head Neck*. 2009; 31(5):583-92.
3. Abdurehim Y, Hua Z, Yasin Y, et al. Transoral laser surgery versus radiotherapy: systematic review and meta-analysis for treatment options of T1a glottic cancer. *Head Neck*. 2012; 34(1):23-33.
4. Silver CE, Beitler JJ, Shaha AR, et al. Current trends in initial management of laryngeal cancer: the declining use of open surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009; 266(9):1333-52.
5. Laccouraye O, Muscatello L, Lacourreya L, et al. Supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy for "early" glottis carcinoma classified as T1-T2 N0 invading the anterior commissure. *Am J Otolaryngol*. 1997; 18:385-90.
6. Peretti G, Piazza C, Cocco D, et al. Transoral CO₂ laser treatment for Tis-T3 glottic cancer: the University of Brescia experience on 595 patients. *Head Neck*. 2010; 32(8):977-83.
7. Eckel HE, Thumfart W, Jungehulsing M, et al. Transoral laser surgery for early glottic carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2000; 257(4):221-6.
8. Mo HL, Li J, Yang X, et al. Transoral laser microsurgery versus radiotherapy for T1 glottic carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci*. 2017; 32(2):461-7.
9. Higgins K, Shah M, Ogaick M. Treatment of early -stage glottic cancer: meta-analysis; comparison of laser excision versus radiotherapy. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009; 38(6):603-12.
10. Feng Y, Wang B, Wen S. Laser surgery versus radiotherapy for T1-T2 N0 glottic cancer: a meta-analysis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2011; 73(6):336-42.
11. Motta G, Motta S, Testa D, et al. CO₂ laser surgery in the treatment of glottic cancer. *Head Neck*. 2005; 27(7):566-73.
12. Hakeem AH, Tubachi J, Pradhan SA. Significance of anterior commissure involvement in early glottic squamous cell carcinoma treated with transoral CO₂ laser microsurgery. *Laryngoscope*. 2013; 123(8):1912-7.

13. Weiss BG, Ihler F, Pilavakis Y, et al. Transoral laser for T1b glottic cancer: review of 51 cases. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2017; 274(4):1997-2004.

14. García Pita E, Latourrette D, José G, Ruggeri CS. Cáncer de la comisura anterior y su impacto sobre las recurrencias después de la cirugía transoral. Revista Faso. 2013; 20(3):36-43.

15. Ansarin M, Santoro L, Cattaneo A, et al. Laser Surgery for early glottic cancer: impact

of margin status on local control and organ preservation. Arch Otolaryngol Head Neck. 2009; 135(4):385-90.

16. Remacle M, Matar N, Delos M, et al. Is frozen section reliable in transoral CO₂ laser assisted cordectomies?. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2010; 267(3):397-400.

17. Michel J, Fakhry N, Duflo S, et al. Prognostic value of the status of resection margins after endoscopic laser cordectomy for T1a glottic carcinoma. Eur Ann

Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2011; 128(6):297-300.

18. Erdag TK, Guneri EA, Avincsal O, et al. Is elective neck dissection necessary for the surgical management of T2 N0 glottic Carcinoma?. Auris Nasus Larynx. 2013; 40(1):85-8.

19. Psychogios G, Mantsopoulos K, Bohr C, et al. Incidence of occult cervical metastasis in head and neck carcinomas: development over time. J Surg Oncol. 2013; 107(4):384.

POSGRADO IUHI

Inscripción abierta

Maestría en Informática en Salud

INICIO SEPTIEMBRE 2020

+ INFORMACIÓN

maestriainformatica.hospitalitaliano.edu.ar



*Enseñamos lo
que sabemos hacer*



Instituto Universitario
Hospital Italiano de Buenos Aires

HOSPITAL ITALIANO
de Buenos Aires

maestriasydoctorados@hospitalitaliano.org.ar | Whatsapp (+5411) 3135-5285

Beneficios de una Unidad de Mediana Estancia en la rehabilitación de adultos mayores dependientes

Fernando J. Fiorentini, Paula Gutierrez, Julia Bagdonavicius, Lucas Quirós, Patricia Guantay, Julieta Arroyo, Carlos Silveyra, Yanina Forgia, Mónica Mohr, Osvaldo Patiño, Javier Pollán y Gastón Perman

RESUMEN

Las Unidades de Mediana Estancia (UME) se definen como un recurso institucional con camas de hospitalización para pacientes ancianos, en donde –una vez superada la fase aguda de la enfermedad– sea posible efectuar un tratamiento a medio plazo, con recursos rehabilitadores, atención médica y cuidados de enfermería, todo ello con el propósito de conseguir la recuperación funcional y la reinserción en la comunidad. El objetivo de este trabajo fue efectuar un estudio cuasi experimental con propio individuo control antes-después con el fin de describir las características basales de los pacientes ingresados en la UME con objetivos de rehabilitación, así como su ganancia funcional luego de la intervención, medida como la diferencia entre el índice de Barthel al alta (valor final) y al ingreso en la UME (valor basal). Para ello se incluyeron 122 personas y se obtuvo como principal resultado una ganancia funcional positiva de 40 puntos y un parámetro de eficacia (ganancia funcional/días de internación) de 1,18. Los resultados obtenidos se consideran, de acuerdo con la literatura, como efectivos y eficaces.

Palabras clave: ancianos, unidad de mediana estancia, cuidados subagudos, rehabilitación.

BENEFITS OF A SUBACUTE CARE UNIT IN THE REHABILITATION OF FRAIL DEPENDENT OLDER ADULTS ABSTRACT

Subacute Care Units are defined as an institutional resource with hospital beds where once a patient overcomes the acute phase of a disease, it is possible for him to undergo a rehabilitation treatment with the objective of achieving functional recovery and reintegration into the community. The purpose of this paper was to carry out a quasi-experimental before and after study where the subjects serve as their own controls, in order to describe the baseline characteristics of the patients admitted to the subacute care unit with rehabilitation objectives, as well as their functional gain after the intervention, measured as the difference between the Barthel index at discharge (final value) and admission to the EMU (baseline value). For this, 122 people were included, obtaining as main results a positive functional gain of 40 points ($p < 0.001$) and an efficiency parameter (functional gain / days of hospitalization) of 1.18, considering the results obtained according to the literature as effective and efficient.

Key words: elderly, Subacute Care Units, rehabilitation.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2020; 40(1): 11-16.

INTRODUCCIÓN

Una de las principales epidemias que enfrentaremos durante el siglo XXI es el gran problema del envejecimiento poblacional. A nivel mundial se estima que se duplicará el número de personas mayores de 65 años para el año 2050¹. Este crecimiento desmedido de la población responde principalmente a dos razones²: la caída en la tasa de fertilidad y el aumento de la esperanza de vida que, junto con una mejora en el manejo de las enfermedades, ha incrementado la prevalencia de pacientes ancianos que presentan un importante deterioro funcional luego de una internación aguda³.

En la Argentina hace tiempo que hemos superado un hito poblacional significativo: aquel en el cual la población de personas mayores de 64 años es mayor en relación con la

de menores de 5 años⁴. Para el año 2050, 1 de cada 5 argentinos tendrá más de 64 años de edad y, con algo más de 50 millones de habitantes, nuestra población mayor será de casi 10 millones de personas, convirtiendo a la Argentina en uno de los países más envejecidos de América Latina⁵. Nuestra realidad en el Hospital Italiano de Buenos Aires es arquetipo de dicha tendencia. De acuerdo con el *Informe HEDIS* del Plan de Salud correspondiente al año 2014, en nuestra institución, el porcentaje de adultos mayores a los que se les brinda cobertura es muy superior al de la población general de nuestro país. Los mayores de 65 años representan más del 56,71% de las altas y más del 61,83% de las estancias hospitalarias, siendo los mayores de 85 años los responsables del 14,46% de las altas hospitalarias⁶.

Sin embargo, a pesar de esto, las estructuras hospitalarias y la práctica hospitalaria habitual de nuestro país siguen estando orientadas y diseñadas para brindar atención a una población adulta con patología aguda⁷, sin considerar explícitamente los requerimientos específicos que los pacientes ancianos tienen en su proceso de atención sanitaria. De ello suelen derivarse consecuencias negativas durante

Recibido: 28/10/19

Aceptado: 6/12/19

Servicio de Clínica Médica (F.J.F., P.G., J.B., L.Q., P.G., J.P., G.P.). Atención Sociosanitaria (J.A., G.P.). Servicio de Kinesioterapia (C.S., Y.F., O.P.). Departamento de Enfermería (M.M.). Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
Correspondencia: fernando.fiorentini@hospitalitaliano.org.ar

el proceso de hospitalización: para el paciente, por la pérdida de independencia⁸ y el riesgo de institucionalización⁹; para el cuidador, por la consiguiente sobrecarga de atender a una persona previamente independiente¹⁰; para el sistema sanitario, por la prolongación de estancias y la necesidad de rehabilitación¹¹, el uso de otros sistemas de atención¹² y, en definitiva, el aumento del costo sanitario¹³. Frente a esta situación es preciso buscar alternativas que permitan garantizar la atención a largo plazo de personas mayores con patología crónica, integrando intervenciones tempranas que eviten o disminuyan el desarrollo de limitación funcional y discapacidad, fomentando la gestión individual de casos y efectivizando la continuidad de la asistencia durante el episodio completo de cuidado. Sobre la base de estos problemas es que surgieron las Unidades de Mediana Estancia (UME), que son definidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como: *un recurso institucional con camas de hospitalización para pacientes ancianos, en donde una vez superada la fase aguda de la enfermedad fuera posible efectuar un tratamiento a medio plazo, con recursos rehabilitadores, atención médica y cuidados de enfermería, con el objetivo todo ello de conseguir la recuperación funcional y reinserción en la comunidad*¹⁴. La revisión de la literatura científica referente a este tipo de cuidados ofrece dos limitantes: por un lado, las múltiples definiciones bajo las que se referencian estas unidades (unidades de rehabilitación, de media estancia, de convalecencia, etc.) y, por el otro, la heterogeneidad de conceptos bajo una denominación semejante. De todas maneras, respecto de su eficacia, las UME reducen la estancia hospitalaria en agudos, disminuyen la tasa de reingresos, logran un mayor número de altas al domicilio respecto de institucionalización, y logran mayor independencia funcional a 6 meses^{15,16}. Sin embargo, la evidencia acerca de la eficacia de las UME en Latinoamérica es escasa, a excepción de alguna experiencia en Costa Rica^{17,18}. Por lo tanto, nuestro objetivo fue evaluar la implementación de una Unidad de Mediana Estancia en un hospital de la Ciudad de Buenos Aires, y su impacto sobre la ganancia funcional y la estancia hospitalaria de los pacientes en rehabilitación.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño, ámbito y período de reclutamiento

Realizamos un estudio cuasi experimental con propio individuo control. Se incluyeron en forma consecutiva pacientes que ingresaron para rehabilitación en la UME de un hospital universitario en la Ciudad de Buenos Aires entre marzo de 2016 y diciembre de 2017. La UME, creada en el año 2016, se encuentra en un sector extramuros del Hospital Italiano central y cuenta en total con 16 camas destinadas a la atención de pacientes adultos mayores dependientes. El recurso humano del sector está conformado por un equipo interdisciplinario cuyos integrantes son tres enfermeros por turno, dos médicos clínicos, dos

kinesiólogos, una nutricionista, una psicogerontóloga, una fonoaudióloga y una psicóloga social.

Criterios de inclusión

Se incluyeron personas de 65 años o más con: a) deterioro de su capacidad funcional potencialmente recuperable luego de un evento agudo; b) estabilidad clínica del proceso médico o quirúrgico que ocasiona la incapacidad.

Criterios de exclusión: a) deterioro cognitivo moderado-severo establecido, o suficientemente importante para interferir en el programa rehabilitador; b) personas en cuidados paliativos.

Tiempo de seguimiento

Luego del alta de la UME se realizó un seguimiento por un mes, evaluando la tasa de reinternaciones no programadas en dicho período.

Esquema de atención e intervenciones

Al momento del ingreso se realizaba la entrevista inicial, donde se hacía una valoración integral que consistía en un proceso diagnóstico multidimensional e interdisciplinario, diseñado para identificar y cuantificar los problemas físicos, funcionales, psíquicos y sociales que presentaban los pacientes, con el fin de lograr el mayor nivel de independencia y calidad de vida del paciente, así como la óptima utilización de recursos con los cuales afrontarlos (Fig. 1). Para ello se realizaba una valoración clínica integral por sistemas, detectando los principales síndromes geriátricos. En conjunto con el equipo de geriatría, se realizaba una evaluación de índole cognitiva y afectiva. La valoración funcional la realizaba el equipo de kinesiología, mediante las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) a través del índice de Barthel¹⁹, las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD)²⁰ y la capacidad de movilidad mediante la evaluación de la marcha y el equilibrio como elementos esenciales²¹.

La evaluación del entorno familiar estaba a cargo de un equipo interdisciplinario compuesto por un médico, un miembro del Servicio Social y otro del Programa Socio-Sanitario (psicogerontólogo). Determinaban las redes de apoyo y los recursos externos del paciente que podían desempeñar un papel relevante en el proceso de atención y cuidado del paciente geriátrico, tanto durante la internación como luego del alta hospitalaria.

Con los resultados de esta evaluación sistemática e integral se realiza la devolución al paciente y familiares sobre expectativas reales de refuncionalización y se les explica el plan de acción kinesiológico y médico individualizado según las potencialidades de cada paciente. Además se pacta la participación en otros ámbitos de la recuperación donde se estimulaba el autocuidado, como la participación en todas las actividades de multiestimulación (kinesiología individual, kinesiología grupal, actividades de estimulación cognitiva, actividades de socialización y expresión),

Esquema Atención



Figura 1. Esquema de atención en la Unidad de Mediana Estancia, desde el ingreso hasta el alta de ella.

con el objetivo de disminuir la dependencia y fortalecer las áreas preservadas.

Al promediar la estadía del paciente en la unidad se efectúa una entrevista previa al alta con el paciente y su familia, con el objetivo de comenzar a planificar el egreso hospitalario: para ello se fija una fecha aproximada y se explicitan los requerimientos al alta, se comienza a preparar psicológicamente al paciente para ella, además de coordinar los cuidados de medicina domiciliaria en caso de requerirse, se sugieren las adaptaciones necesarias en el domicilio y se efectúan tareas educativas y de entrenamiento tanto de familiares como de cuidadores.

Variables de resultado principal y secundarias

La variable de resultado principal es la ganancia funcional, medida como la diferencia entre el índice de Barthel al alta (valor final) y al ingreso en la UME (valor basal).

Como variables de resultado secundarias se registraron:

- Estadía hospitalaria: días transcurridos entre la fecha de alta y la fecha de ingreso en la UME.
- Eficiencia rehabilitadora^{22,23}: (Barthel al alta- Barthel al ingreso)/estadía.
- Destino al alta: domicilio o institucionalización en una residencia permanente.
- Reinternaciones no programadas al mes.
- Mortalidad intrahospitalaria por todas las causas.

Análisis estadístico

Las variables de resultado principal se analizaron con la prueba de rango de signos de Wilcoxon (*Wilcoxon Sign Rank test*, en inglés) para una hipótesis nula de no diferencia (ganancia funcional igual a cero). Se estimó el valor de *p* a dos colas con un error alfa de 0,05. Se describen las variables numéricas

como mediana e intervalo intercuartil, según la distribución observada. Las variables categóricas se describen como frecuencia absoluta y porcentaje. Todos los estimadores se presentan con su intervalo de confianza del 95% (IC95). Se utilizó el *software* estadístico STATA 13® para el análisis.

Consideraciones éticas

No existen conflictos de interés de los autores respecto del presente estudio.

RESULTADOS

Del total de personas que ingresaron en la UME durante el período de estudio, un 67,3% (122 personas) lo hicieron para rehabilitación y fueron incluidas en este estudio. No hubo pérdidas de seguimiento. Las características basales se observan en el cuadro 1.

Se trataba de una población añosa con alta carga de morbilidad y dependencia severa en sus actividades de la vida diaria al ingreso. La mayoría de los pacientes residían en su domicilio antes del proceso que desencadenó la internación en agudos.

La mayoría de las personas incluidas tenían una escasa red social (1,8 contactos promedio por paciente). Además, el 47% de ellos manifestaba algún tipo de dificultad económica o social para atender las necesidades del paciente. En lo que respecta al servicio de origen de derivación (luego de la etapa aguda de internación), el Servicio de Clínica Médica representó el 71,7% y Ortopedia y Traumatología, el 15,1% (básicamente posoperatorios prolongados con alta carga de comorbilidad).

Los resultados principal y secundarios se pueden ver en el cuadro 2.

Cuadro 1. Características globales de las personas incluidas (n = 122)

Sexo femenino-n.º (%)	77 (63,1%)
Edad-mediana años (RIC)	81 (75-87)
Barthel al ingreso (BI)-mediana (RIC)	25 (10-45)
Charlson-mediana (RIC)	5 (4-6)
Cáncer-n.º (%)	20 (16,45%)
Demencia-n.º (%)	23 (18,85%)
Depresión-n.º (%)	20 (16,45%)
Vivienda en domicilio antes de la internación-n.º (%)	108(88,52%)
Días previos en agudos, mediana (RIC)	14 (7-26)

RIC: rango intercuartílico

Cuadro 2. Resultados del proceso de rehabilitación (n = 122)

Ganancia funcional (BA-BI)	40 (p < 0,001)
Barthel al alta (BA), mediana (RIC)	65 (40-85)
Eficiencia (BA-BI/días rehabilitación)	1,18
Estadía hospitalaria (días), mediana (RIC)	34 (17-61)
Alta a domicilio-n.º (%)	63 (51,63%)
Institucionalización-n.º (%)	29 (23,77%)
Complicaciones que requirieron traslado a hospital de agudos-n.º (%)	21 (17,21%)
Mortalidad intrahospitalaria-n.º (%)	8 (6,55%)
Reinternaciones no programadas al mes-n.º (%)	9 (7,37%)

DISCUSIÓN

Esta Unidad de Mediana Estancia (UME) logró una ganancia funcional positiva de 40 puntos. Es decir, se logró una mejora en la mediana del índice de Barthel de 25 a 65 puntos. De acuerdo con la literatura, se considera adecuada una ganancia funcional mayor de 20 puntos, y excelente una mayor de 35²⁴. Además, el parámetro de eficiencia utilizado (ganancia funcional/días de internación)²⁵ fue 1,18, considerándose una eficiencia > 0,5 como moderada, e intensa si es > 1²⁶. Por lo tanto, los resultados obtenidos pueden estimarse como muy efectivos y eficientes.

Este resultado cobra relevancia en virtud de las características basales de la población intervenida, con una mediana de edad de 81 años, una importante pluripatología (mediana de Charlson de 5) y una dependencia grave o severa en el promedio de los participantes. Además, casi una de cada cinco personas padecía demencia. Si bien no se incluyeron

las que tenían demencia moderada o severa, esto pudo haber dificultado o limitado parte de las intervenciones de rehabilitación.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, el tipo de diseño no permite asegurar que la mejoría observada se deba a la intervención y no, por ejemplo, a la mejora natural de las situaciones clínicas luego de superado el episodio agudo que llevó a la internación. No pudimos realizar un ensayo clínico aleatorizado y controlado debido a que había dudas respecto de la indeterminación clínica (*clinical equipoise*), y se decidió que todos los pacientes recibieran la intervención multicomponente e interdisciplinaria.

En segundo lugar, el ámbito de realización del estudio corresponde a un hospital universitario de alta complejidad. Es probable que los resultados no sean directamente extrapolables a otros ámbitos. De todas formas, no se utilizaron tratamientos de alta tecnología o alto costo. Las intervenciones fueron realizadas fundamentalmente por recursos humanos que no tenían una especialización o experiencia previa específica en rehabilitación de adultos mayores frágiles. En un análisis interno realizado por el equipo de atención clínica, se le dio más importancia al trabajo interdisciplinario, por procesos y con roles claramente definidos, que a la experiencia previa. Esto permite especular que la implementación de este tipo de unidades es factible. Sería importante que se realicen nuevos estudios de investigación en este sentido en otros centros y ámbitos. Tercero, el tiempo de seguimiento fue de tan solo un mes. Si bien es suficiente para estimar la tasa de reinternación a los 30 días, planeamos en un futuro estudio ampliar el tiempo de seguimiento a 12 meses para lograr establecer factores pronósticos de mortalidad, riesgo de reinternaciones e institucionalización, y de pérdida funcional al año del alta de UME.

Cuarto, el presente estudio no evaluó la costo-eficacia de la intervención. Esto es fundamental a la hora de decidir la adopción de nuevas tecnologías en nuestro medio. La evidencia a nivel mundial sobre la costo-eficacia es variable y controvertida sin llegar a una clara conclusión^{27,28}, por lo que este es un campo de investigación que debería ser priorizado. En contraposición, nuestro estudio presenta algunas fortalezas. Primero, se trata de un estudio pragmático, con amplios criterios de inclusión y que representa a la población de la vida real que pueda utilizar este tipo de servicios. Segundo, mide desenlaces de interés clínico en geriatría. Tercero, los datos fueron recogidos prospectivamente, utilizando cuestionarios y escalas estructuradas y validadas. Cuarto, todos los casos incluidos fueron informados y no hubo pérdidas de seguimiento.

Nuestros datos constituyen uno de los primeros informes de este tipo de unidades en Latinoamérica, y pueden servir como referencia para comparar iniciativas similares en otros centros de salud.

CONCLUSIÓN

La rehabilitación multicomponente e interdisciplinaria realizada en esta Unidad de Mediana Estancia muestra una excelente ganancia funcional con una eficacia intensa respecto del tiempo utilizado. Este modelo de atención

centrada en la persona y en su núcleo social constituye una alternativa válida para la atención de pacientes adultos mayores frágiles, asegura la continuidad asistencial durante la fase de convalecencia y mejora la transición de cuidados al alta.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. World Population Ageing 2015 Report. Department of Economic and Social Affairs Population Division. United Nations-New York, editor; 2015. [citado 2018 Sep 18]. Disponible en: https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2015_Report.pdf
2. Omran AR. The Epidemiologic Transition: A Theory of the Epidemiology of Population Change. *Milbank Q.* 2005; 83(4):731-57.
3. Covinsky KE, Palmer RM, Fortinsky RH, et al. Loss of independence in activities of daily living in older adults hospitalized with medical illnesses: increased vulnerability with age. *J Am Geriatr Soc.* 2003; 51(4):451-8.
4. Regazzoni C. La Argentina y el Envejecimiento Poblacional Connotaciones estratégicas para la educación, la economía y el desarrollo [Internet]. Centro Argentino de Estudios Internacionales. [citado 2018 Sep 17]. Disponible en: http://www.ciapat.org/biblioteca/pdf/958-La_Argentina_y_el_envejecimiento_poblacional_connotaciones_estrategicas_para_la_educacion_la_economia_y_el_desarrollo.pdf
5. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010 Censo del Bicentenario Resultados definitivos, Serie B N° 2 [Internet]. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC). [citado 2018 Sep 18]. Disponible en: https://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/poblacion/censo2010_tomo1.pdf
6. Informe HEDIS del Plan de Salud Año 2014 [Internet]. [citado 2018 Sep 17]. Disponible en: https://www1.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias_archivos/6/DOCUMENTOS/6_Informe_HEDIS_2014.pdf
7. de Quirós F GB, Perman G, Langlois E, et al. La gestión del cuidado de los pacientes con enfermedades crónicas. ¿Hacia el rediseño de los sistemas de salud? *Rev Hosp Ital B Aires.* 2008; 28(1):5-11.
8. Abizanda Soler P, Soler PA, Ortiz ML, et al. La pérdida funcional al ingreso, principal variable explicativa de discapacidad y mortalidad al alta y al mes en ancianos hospitalizados. *Revista Española de Geriatria y Gerontología.* 2007; 42(4):201-11.
9. Goodwin JS, Howrey B, Zhang DD, et al. Risk of continued institutionalization after hospitalization in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011; 66(12):1321-7.
10. Jeong Y-G, Jeong Y-J, Kim W-C, et al. The mediating effect of caregiver burden on the caregivers' quality of life. *J Phys Therapy Sci.* 2015; 27(5):1543-7.
11. Glasby J, Littlechild R, Pryce K. All dressed up but nowhere to go? Delayed hospital discharges and older people. *J Health Serv Res Policy.* 2006; 11(1):52-8.
12. Wimo A, Rönnbäck E, Larsson B et al. "Misplacement" of elderly people in the caring organisation: reasons and alternatives. *Arch Gerontol Geriatr.* 1999; 28(3):227-37.
13. Rojas-García A, Turner S, Pizzo E, et al. Impact and experiences of delayed discharge: A mixed-studies systematic review. *Health Expect.* 2018;21(1): 41-56.
14. Sabartés O, Sánchez D, Cervera AM. Unidades de subagudos. *Revista Española de Geriatria y Gerontología.* 2009; 44:34-8.
15. Parker G, Bhakta P, Katbamna S, et al. Best place of care for older people after acute and during subacute illness: a systematic review. *J Health Serv Res Policy.* 2000; 5(3):176-89.
16. Andrews BC, Kaye J, Bowcutt M, et al. Redesigning geriatric health-care: how cross-functional teams and process improvement provide a competitive advantage. *Health Mark Q.* 2001; 19(2):33-48.
17. Morales-Martínez F. A Teaching Geriatric Hospital [Internet]. *J Nutr Health Aging.* 2019; 23: 4-8.
18. Morales-Martínez F. Geriatric medicine in Costa Rica [Internet]. *Eur Geriatr Med.* 2015; 6: 96-7.
19. Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation, the Barthel Index: A Simple Index of Independence Useful in Scoring Improvement in the Rehabilitation of the Chronically Ill. 1965. 5 p.
20. Graf C. The Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale. *Am J Nurs.* 2008; 108:52-62.

21. Borowicz A, Zasadzka E, Gaczowska A, et al. Assessing gait and balance impairment in elderly residents of nursing homes. *J Phys Therapy Sci.* 2016; 28(9):2486-90.
22. Patrick L, Knoefel F, Gaskowski P. Medical comorbidity and rehabilitation efficiency in geriatric inpatients. *J Am Geriatr Soc.* 2001; 49(11):1471-7.
23. Baztán JJ, González M, Morales C, et al. Variables asociadas a la recuperación funcional y la institucionalización al alta en ancianos ingresados en una unidad geriátrica de media estancia. *Rev Clin Esp.* 2004;204: 574-82.
24. Cortés JJB. Evaluación de factores asociados a la actividad de una unidad geriátrica de mediana estancia y sus resultados sobre el estado de salud de los pacientes ancianos atendidos. Universidad Autónoma de Madrid. Facultad de Medicina ; 2005.
25. Stineman MG, Goin JE, Hamilton BB, et al. Efficiency Pattern Analysis for Medical Rehabilitation [Internet]. *Am J Med Qual.* 1995; 10:190-8.
26. Ferrer RM, Carreres ÀA, Figuera RG. Evaluación de las características y la mejoría funcional de pacientes con accidente vascular cerebral y fractura de fémur en un programa de rehabilitación intensiva de un centro sociosanitario. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2016; 51:303-4.
27. Rouso SM. Managing financial pressures with subacute care. *Healthc Financ Manage.* 1995; 49(10):88-90, 92.
28. Kothmann WL. Is subacute care feasible? *Healthc Financ Manage.* 1995; 49(10):60-3.

Investigación Traslacional en Microbioma (InTraMic): un área de interés común y creciente en el IMTIB, Hospital Italiano e Instituto Universitario

Carlos A. Vaccaro, Walter Pavicic, Adrián Gadano, Marcelo Risk, Marcelo Figari, Susana Llesuy, Tamara Piñero, Julieta Trinks, Valeria Burgos, Flavia Mazzini, Jorge Alberbide, Ana Basquiera, Marcela Bolontrade, María Isabel Giménez, Federico Jauk y Julieta Argüero

RESUMEN

Se estima que aproximadamente 100 trillones de microorganismos (incluidos bacterias, virus y hongos) residen en el intestino humano adulto y que el total del material genético del microbioma es 100 veces superior al del genoma humano. Esta comunidad, conocida como microbioma se adquiere al momento del nacimiento a través de la flora comensal de la piel, vagina y heces de la madre y se mantiene relativamente estable a partir de los dos años desempeñando un papel crítico tanto en el estado de salud como en la enfermedad. El desarrollo de nuevas tecnologías, como los secuenciadores de próxima generación (NGS), permiten actualmente realizar un estudio mucho más preciso de ella que en décadas pasadas cuando se limitaba a su cultivo. Si bien esto ha llevado a un crecimiento exponencial en las publicaciones, los datos sobre las poblaciones Latinoamérica son casi inexistentes.

La investigación traslacional en microbioma (InTraMic) es una de las líneas que se desarrollan en el Instituto de Medicina Traslacional e Ingeniería Biomédica (IMTIB). Esta se inició en 2018 con la línea de cáncer colorrectal (CCR) en una colaboración con el *Colorectal Cancer Research Group* del *Leeds Institute of Medical Research* en el proyecto *Large bowel microbiome disease network: Creation of a proof of principle exemplar in colorectal cancer across three continents*. A fines de 2019 se cumplió el objetivo de comprobar la factibilidad de la recolección, envío y análisis de muestras de MBF en 5 continentes, incluyendo muestras provenientes de la Argentina, Chile, India y Vietnam. Luego de haber participado de capacitaciones en Inglaterra, se ha cumplido con el objetivo de la etapa piloto, logrando efectivizar la recolección, envío y análisis metagenómico a partir de la secuenciación de la región V4 del ARNr 16S. En 2019, la línea de enfermedad de hígado graso no alcohólico se sumó a la InTraMic iniciando una caracterización piloto en el marco de una colaboración con el laboratorio Novartis. Los resultados de ese estudio, así como el de cáncer colorrectal, están siendo enviados a publicación. En 2020, con la incorporación de la línea de trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas, fue presentado un proyecto para un subsidio del CONICET que ha superado la primera etapa de evaluación. En el presente artículo se brinda una actualización sobre la caracterización taxonómica de microbioma y se describen las líneas de investigación en curso.

Palabras clave: microbioma humano, comunidad microbiana, estructura comunitaria microbiana, ARN ribosomal 16S, taxonomía, cáncer colorrectal, enfermedad de hígado graso no alcohólico.

TRANSLATIONAL RESEARCH IN MICROBIOME (INTRAMIC): AN AREA OF COMMON AND GROWING INTEREST AT IMTIB, HOSPITAL ITALIANO AND INSTITUTO UNIVERSITARIO

ABSTRACT

It is estimated that approximately 100 trillion microorganisms (including bacteria, viruses, and fungi) reside in the adult human intestine, and that the total genetic material of the microbiome is 100 times greater than that of the human genome. This community, known as the microbiome, is acquired at birth through the commensal flora of the mother's skin, vagina, and feces and remains relatively stable after two years, playing a critical role in both the state of health and in disease. The development of new technologies, such as next-generation sequencers (NGS), currently allow for a much more precise study of it than in past decades when it was limited to cultivation. Although this has led to exponential growth in publications, data on Latin American populations is almost non-existent.

Translational research in microbiome (InTraMic) is one of the lines developed at the Instituto de Medicina Traslacional e Ingeniería Biomédica (IMTIB). This started in 2018 with the Colorectal Cancer Line (CRC) in a collaboration with the Colorectal Cancer Research Group of the Leeds Institute of Medical Research in the project "Large bowel microbiome disease network: Creation of a proof of principle exemplar in colorectal cancer across three continents". At the end of 2019, the objective of verifying the feasibility of collecting, sending and analyzing MBF samples on 5 continents, including samples from Argentina, Chile, India and Vietnam, was met. After having participated in training in England, the objective of the pilot stage has been met, achieving the collection, delivery and metagenomic analysis from the sequencing of the V4 region of the 16S rRNA. In 2019, the non-alcoholic fatty liver disease line joined InTraMic, initiating a pilot characterization in the framework of a collaboration with the Novartis laboratory. The results of that study, as well as that of colorectal cancer, are being published. In 2020, with the incorporation of the allogeneic hematopoietic stem cell transplantation line, a project was presented for a grant from the CONICET that has passed the first stage of evaluation.

This article provides an update on the taxonomic characterization of the microbiome and describes the lines of ongoing research.

Key words: human microbiome, microbial community, microbial community structure, 16S ribosomal RNA, taxonomy, colorectal cancer, non-alcoholic fatty liver disease.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2020; 40(1): 17-24.

INTRODUCCIÓN

La caracterización del microbioma intestinal (MBI) en diferentes estados de salud es una línea de investigación en crecimiento exponencial dado su potencial impacto en la prevención y el tratamiento de enfermedades altamente prevalentes. Las tecnologías disponibles en el siglo XXI permiten realizar un análisis mucho más preciso e informativo que en la era cuando los estudios se basaban en los cultivos. La caracterización actualmente se basa en técnicas multiómicas (metagenómica, transcriptómica, metabolómica), que demandan un abordaje multidisciplinario con especialistas en biología molecular y bioinformáticos. La investigación traslacional en microbioma (InTraMic) es una de las líneas que se desarrollan en el Instituto de Medicina Traslacional e Ingeniería Biomédica (IMTIB). Esta línea se inició en el año 2018, a partir de una colaboración con la Universidad de Leeds (Reino Unido) en el marco de un estudio piloto internacional sobre cáncer colorrectal. En el año 2019, con el apoyo de la Beca Novartis *Next Generation Scientist Program*, comenzaron los estudios sobre la enfermedad de hígado graso no alcohólico. Ese mismo año se presentó un proyecto institucional a la convocatoria de proyectos de unidades ejecutoras (PUE 2019) del CONICET, en el cual se incorporó la línea de trasplante de médula ósea. En el marco de la InTraMic, además, se realizan reuniones periódicas abiertas a todo el personal de salud en las que se intercambian conocimientos y se evalúan nuevas propuestas.

En el presente artículo se brinda una actualización sobre la caracterización taxonómica de microbioma y se describen las líneas de investigación en curso.

Estado del arte

Joshua Lederberg, Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1958, fue quien introdujo el concepto de microbioma al demostrar que las bacterias comensales mantienen un intenso intercambio genético entre ellas y con las células del huésped. Hoy se estima que aproximadamente 100 trillones de microorganismos (incluidos bacterias, virus y hongos) residen en el intestino humano adulto y que el total del material genético del microbioma es 100 veces superior al del genoma humano¹.

La adquisición a temprana edad de un MBI diverso y equilibrado se considera crítica para el normal desarrollo del ser humano. El MBI original se adquiere al momento del nacimiento a través de la flora comensal de la piel, vagina y heces de la madre y varía principalmente durante los dos primeros años, luego se mantiene relativamente estable con unas 100 especies microbianas diferentes, principalmente representadas por bacterias. Existe una marcada diferencia entre los individuos y entre las diferentes regiones del mundo. Esta biodiversidad es un parámetro que debe ser distinguido en al menos dos niveles: la diversidad local o diversidad alfa (que representa la riqueza de especies de

una comunidad a la que consideramos como homogénea) y la diversidad entre áreas o diversidad beta (que mide las diferencias en la composición bacteriana de una o más muestras). En un estudio inicial publicado en *Nature* en 2011, Arumugam y col.² introducen el concepto de “enterotipo” sobre la base de un mapeo metagenómico sobre 1511 genomas de individuos sanos de Europa, Japón y Estados Unidos caracterizando tres grupos: el enterotipo 1 (predominio de *Bacteroides*), enterotipo 2 (predominio de *Prevotella*) y enterotipo 3 (predominio de *Ruminococcus*). Si bien estos enterotipos no están tan claramente delimitados, como por ejemplo los grupos sanguíneos, caracterizan en forma bastante estable a los individuos e incluso se pueden restaurar después de su perturbación. Los enterotipos han sido determinados a nivel de país, a nivel intracontinental y también a nivel intercontinental³. Fisiológicamente, el MBI no solo constituye una barrera defensiva natural contra la infección, sino también participa en numerosos procesos protectores, estructurales y metabólicos del epitelio intestinal que, a su vez, impactan en los estados de salud y enfermedad⁵. Por ejemplo, el MBI participa en la fermentación de carbohidratos (a través de la producción de CO₂, H₂, CH₄), ácidos grasos de cadena corta (p. ej., butirato, propionato y acetato) y en la fermentación proteolítica (p. ej., compuestos fenólicos, aminas, amoníaco, compuestos de N-nitroso e indoles). Estos procesos pueden afectar la expresión génica, diferenciación y proliferación de células epiteliales⁴. Uno de los primeros focos de interés en el estudio del MBI han sido, lógicamente, ciertas enfermedades gastrointestinales como el cáncer colorrectal (CCR) o la colitis ulcerosa. En los últimos años, este interés no solo se ha profundizado, sino se ha ampliado a múltiples escenarios clínicos que incluyen enfermedades metabólicas (p. ej., enfermedad de hígado graso no alcohólico)⁵ e inmunológicas (p. ej., trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas [Alo-TCPH]⁶). A pesar de la fuerte asociación entre el MBI y diversas enfermedades, la relación de causalidad no está claramente demostrada en la mayoría de los casos. Sin embargo, se han descrito numerosos mecanismos por los cuales la disbiosis podría ser primariamente causal en al menos alguna.

A diferencia de la dificultad que implica la manipulación genética, el MBI puede modificarse a través de intervenciones relativamente simples y de bajo costo, como el cambio alimentario y el uso de prebióticos y probióticos. Esto permite esbozar alternativas de fácil implementación que pueden mejorar la prevención primaria, secundaria y terciaria de diversas enfermedades. Se fundamenta, por ejemplo, en las nuevas evidencias que no solo muestran la relación entre el MBI y la respuesta a fármacos (p. ej., inmunoterapia basada en PD-L1), sino también en la posibilidad de ser utilizado como agente terapéutico *per se*⁷. La profundización del estudio del MBI se ha visto po-

tenciada por nuevas tecnologías que permiten su caracterización a través de diferentes formas incluyendo la metagenómica (estudio de los genes), la transcriptómica (estudio del ARNm expresado) y la metabolómica (estudio de los metabolitos). De ellas, la metagenómica es la de más fácil implementación y sobre ella se basa la mayoría de las publicaciones. La gran mayoría de los estudios se realizan sobre muestras de materia fecal, las que no necesariamente representan al MBI asociado a la mucosa intestinal que crece sobre una matriz de exopolisacáridos y adheridos formando los “biofilms”⁸. De hecho, la proporción de anaerobios/aerobios en estas películas biológicas es menor que en la luz intestinal. Sin embargo, debido a la factibilidad de obtención de muestras, el análisis del MBI a través del estudio de muestras de heces (determinación del microbioma fecal, en adelante “MBF”) es prácticamente la única modalidad de estudio implementada. A su vez, de todas las metodologías de estudio posibles, la más difundida es la caracterización taxonómica basada en la secuenciación de ARN ribosomal 16S (ARNr 16S). El ARNr 16S es el componente de la subunidad menor (30S) de los ribosomas procariotas; el gen que lo codifica (ARNr 16S) se utiliza para la reconstrucción de filogenias ya que su secuencia está altamente conservada entre las distintas especies de bacterias. El estudio específico de la región hipervariable V4 de dicho gen permite identificar y clasificar las bacterias a nivel de filo⁹, pudiéndose establecer con precisión la composición y el grado de diversidad del MBI. Otro pilar de la caracterización del MBI es el procesamiento bioinformático para el análisis de comunidades microbianas luego de la secuenciación de amplicones de un gen marcador como el ARNr 16S. El QIIME (*Quantitative Insights Into Microbial Ecology*) es un flujo bioinformático diseñado para este fin que realiza un control de calidad de las secuencias ingresadas, las agrupa filogenéticamente—por ejemplo, 97% para el nivel de especie—en OTU (unidades taxonómicas operativas) o a través de las variantes genéticas y las registra taxonómicamente al buscarlas en bases de datos de secuencias de referencia. El resultado principal de QIIME es una tabla de características en la que se describe la abundancia de cada OTU o variantes de secuencia en cada muestra⁹.

En resumen, los desarrollos tecnológicos y bioinformáticos actuales permiten explorar la asociación entre el MBI y diferentes estados de salud abriendo la posibilidad de encontrar no solo nuevos marcadores pronósticos y predictivos sino, además, nuevas modalidades terapéuticas de relativo bajo costo y fácil implementación.

Alcance de conocimiento e interrogantes actuales

El creciente interés científico por el MBI se ve reflejado en los más de 26 500 artículos indexados en Medline en los últimos 5 años (solo en 2019 fueron 7987 artículos), los que representan el 60% del total de publicaciones desde

1968. Entre las iniciativas internacionales se destaca el Proyecto Microbioma Humano cuyo objetivo es catalogar los microorganismos que conviven con el ser humano. El análisis inicial se centró en cinco sitios del cuerpo: piel, nariz, boca, intestino y vagina de individuos sanos. En 2013, su primera etapa terminó con más de 14 terabytes de datos de 300 individuos. La segunda fase se estableció en 2014 centrándose en tres condiciones diferentes: embarazo y nacimiento prematuro, enfermedad inflamatoria intestinal y diabetes tipo 2. A la evidencia derivada de este proyecto se le sumó otra gran cantidad generada en otras enfermedades que ha expandido rápidamente el conocimiento sobre el MBI. Asimismo, además de la caracterización de los enterotipos, el impacto sobre el MBI de diferentes factores, incluidos edad, modo de nacimiento (cesárea o parto vaginal), uso prematuro de antibióticos, dieta y la constitución genética del individuo, ha sido motivo de numerosas publicaciones en los últimos años³. Sin embargo, dado que la caracterización se efectuó básicamente en Europa y América del Norte, una de las mayores y más importantes brechas de conocimiento está en relación con los aspectos que pueden variar entre las diferentes poblaciones alrededor del mundo, lo que justifica la realización de estudios locales como el propuesto en esta presentación.

El impacto de la geografía no solo ha sido uno de los aspectos menos explorados en esta área: los estudios realizados solo incluyeron un número limitado de países (entre uno y doce). En uno de esos estudios se demostró que la latitud se correlaciona positiva y negativamente con la abundancia de Firmicutes y Bacteroidetes, respectivamente. El único estudio que incluyó muestras de referencia argentina (limitado a 10 casos) fue publicado por Mobeen y cols. en 2018³. Utilizando datos públicos de amplicones de ARN 16S, de 15 países de 4 continentes (Asia, África, América y Europa) determinaron la variación composicional y diversidad (alfa y beta) presente en MBI encontrando marcadas diferencias: los géneros *Bifidobacterium* y *Bacteroides* fueron identificados como los principales taxos de enterotipos en las poblaciones de Asia y Occidente (americana y europea), respectivamente, mientras la población africana se distribuyó entre *Prevotella* y *Bacteroides*. Las muestras de España y la Argentina, Estados Unidos, Egipto y Malasia se agruparon en el Enterotipo III.

A continuación, se describe la problemática en las enfermedades que son incluidas en el presente proyecto.

Cáncer colorrectal: el CCR es la cuarta causa más común de muerte por cáncer en el mundo. Si bien tradicionalmente su incidencia ha sido mayor en los países occidentales y desarrollados, en las últimas décadas ha habido un aumento generalizado y especialmente marcado en personas más jóvenes¹⁰. Cada vez hay más evidencia de una asociación entre el desarrollo de CCR y un microbioma

fecal alterado (disbiótico), con el potencial de desarrollar nuevos marcadores de cribado, pronósticos o terapéuticos. Si bien la causalidad de esta asociación requiere mayor evidencia, hay demostrados mecanismos potencialmente causativos que incluyen las genotoxinas, las alteraciones del metabolismo, la modulación de las defensas del huésped e inflamación y la inducción del estrés oxidativo. Entre las genotoxinas se destacan la FadA del *F. nucleatum* (activa la vía de señalización Wnt/ β -catenina), las adhesinas de la *E. coli* (se adhiere e invade el epitelio intestinal) y la BFT del *B. fragilis*, (activa la vía de señalización Wnt/ β -catenina y el factor NF- κ B). La *colibactin* es otra genotoxina que induce la formación de ROS (del inglés, *Reactive Oxygen Species*) y el daño del ADN. El metabolismo derivado del microbioma puede afectar la carcinogénesis colorrectal a través de la generación de ácidos biliares secundarios, la activación de procarcinogénicos, el metabolismo hormonal o modificación de vías de inflamación. Otro mecanismo es la modulación de las defensas e inflamación. Las interacciones del huésped y el MBI implican receptores de inmunidad innata (p. ej., *Toll Like Receptors* y *Nod Like Receptors*) implicados en la activación de las vías de señalización de MAPK, NF- κ B o PI3K/AKT²⁰ y la expresión de citocinas (p. ej., TNF- α , IL-6, IL-8)¹¹.

Un área específicamente estudiada en el CCR es la del estroma y microambiente. Los diversos tipos de CCR que surgen en respuesta a distintas vías de señalización determinan distintos microambientes tumorales. Entre las poblaciones celulares estromales relevantes en la progresión carcinogénica están los fibroblastos asociados a tumor (TAF), pericitos y células madre mesenquimales (MSC). El papel del microambiente del tumor en relación con la composición del MBI está poco explorado en la literatura, con una evidencia incipiente de una estrecha interacción entre las MSC y el MBI¹². Por otro lado, el *estrés oxidativo* parecería ser un proceso central en la vinculación del MBI y la carcinogénesis: estudios *in vitro* e *in vivo* demuestran que algunas especies de Enterococci, especialmente *E. faecalis*, generan radicales hidroxilo que son mutágenos poderosos que pueden causar roturas de ADN e inestabilidad genómica. El uso de inhibidores de ROS y NOS puede prevenir este efecto, apoyando el papel del estrés oxidativo inducido por bacterias en la carcinogénesis¹³.

El impacto de la variación geográfica también está especialmente marcado en el CCR, cuya incidencia se encuentra probadamente asociada a los hábitos y exposiciones que difieren de forma amplia entre las regiones. Prácticamente, toda la caracterización del MBI y el CCR se ha realizado en países desarrollados; la evidencia en el resto del mundo es muy limitada y está basada en pequeños estudios piloto. A esto se le suma la evidencia de que el MBI asociado a CCR puede incluso diferir entre distintas cohortes occidentales¹⁴. En un estudio que comparó el MBI de sujetos de países occidentales de América y Europa y no occidentales (Corea

del Sur y Japón) se encontró que el país de origen se asoció a una mayor variación ($R^2 = 0,22$) que el índice de masa corporal o el sexo ($R^2 = 0,04$ y $0,05$, respectivamente)¹⁵. En este escenario cobra importancia la realización de investigaciones en la Argentina utilizando la misma metodología de los centros de referencia, que permita no solo caracterizar el MBI local sino validar los resultados y sumarlos a las colaboraciones internacionales.

Enfermedad de hígado graso no alcohólico: es la principal causa de enfermedad hepática crónica en el mundo y se encuentra asociada a la obesidad, la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial, la dislipidemia y el síndrome metabólico¹⁶. La enfermedad por hígado graso no alcohólico comprende un espectro de patologías de evolución prolongada que van desde la esteatosis simple hasta la esteatohepatitis no alcohólica con riesgo de fibrosis hepática progresiva, cirrosis y carcinoma hepatocelular.

La evolución de la enfermedad es muy heterogénea, con pacientes que desarrollan fibrosis en menor tiempo que otros sin ningún factor predictivo claro. El desafío actual reside en distinguir a los pacientes con esteatosis simple de aquellos con esteatohepatitis no alcohólica ya que esta última incrementa las probabilidades de progresión de la enfermedad hepática. Dado que la progresión de la fibrosis es el factor pronóstico más importante asociado con la morbimortalidad, la biopsia hepática es el método de referencia (*gold standard*) para el diagnóstico y pronóstico de esta patología. Sin embargo, este procedimiento no solo es costoso e invasivo: por sus propios riesgos no puede emplearse como una herramienta de monitorización periódica de la progresión de la enfermedad. Si bien existen índices serológicos que se utilizan en la práctica clínica para determinar qué pacientes tienen fibrosis avanzada, estos no permiten distinguir esteatosis simple de esteatohepatitis no alcohólica¹⁷. Por lo tanto, la identificación de nuevos marcadores no invasivos fiables y costo-eficaces es un campo de gran interés actual. En este escenario, el MBI ha sido señalado en numerosos estudios recientes como un nuevo factor de utilidad clínica. Estaría implicado en la génesis de la enfermedad por hígado graso no alcohólico por múltiples mecanismos que también favorecerán la progresión a su forma más agresiva esteatohepatitis no alcohólica⁸. Los pacientes enfermos por enfermedad por hígado graso no alcohólico presentan un aumento de la permeabilidad intestinal con la consiguiente translocación bacteriana y pasaje de productos bacterianos a la circulación portal. Una vez en el hígado, estos desencadenan cascadas proinflamatorias (p. ej., producción de IL-6 y TNF- α) vía interacción con receptores simil-Toll presentes en células de Kupffer, células estrelladas y hepatocitos. La disbiosis intestinal, caracterizada por un aumento de los Bacteroidetes (especialmente de especies del género *Prevotella*) y Proteobacterias (específicamente

del género *Escherichia*) junto con una disminución de los Firmicutes, ha sido ampliamente asociada a la progresión a la EHNA¹⁹. Esta alteración derivaría en un aumento en la producción de etanol endógeno, el cual desencadenaría procesos inflamatorios y fibrosis hepática. Además, existen otras moléculas derivadas de esta disbiosis intestinal que se encuentran aumentadas en la enfermedad por hígado graso no alcohólico como los ácidos grasos de cadena corta, que estimulan resistencia a la insulina y el depósito hepático de lípidos, y los ácidos biliares, que afectan el metabolismo hepático y la inmunidad¹⁸.

Si bien varios estudios realizados en otros países han sugerido ciertos mediadores derivados del MBI como marcadores potenciales de progresión de la enfermedad por hígado graso no alcohólico¹⁹⁻²³, la incidencia creciente de esta en países latinoamericanos sumada a la variabilidad interétnica de la composición del MBI^{24,25} subraya la necesidad de llevar a cabo estudios locales que se planteen el mismo interrogante.

Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TCH): es una terapia inmunológica prolongada que implica el cambio del sistema inmunitario del receptor por el de un donante y requiere el uso de fármacos (p. ej., antibióticos), radiación y agentes quimioterapéuticos que potencialmente pueden alterar la homeostasis inmunitaria intestinal y el MBI. A su vez, el desarrollo de varias complicaciones posteriores a TCH, como la infección y la recaída de la enfermedad, se ha asociado con disbiosis del MBI⁶. El cambio en la diversidad del MBI postrasplante puede predecir complicaciones serias como en la enfermedad de injerto contra huésped aguda, la cual es causa de morbilidad y de mortalidad.

Particularmente, la composición del MBI al momento del injerto de neutrófilos fue un predictor independiente de la aparición de enfermedad de injerto contra huésped aguda. La presencia de alteración del MBI se asoció a cambios inflamatorios (niveles de IL-1 β , IL-16, IL-17A y TNF- α) y un desequilibrio en la relación células T reguladoras (Treg) y células T productoras de IL-17 (Th17) constituyendo un mecanismo fisiopatogénico para el desarrollo de esta complicación. Por el contrario, una abundancia de anaerobios obligados como *Ruminococcaceae* podrían favorecer una rápida reconstitución de células B y NK, mientras que la abundancia de especies de *Blautia* se asoció a una robusta reconstitución de células T invariantes asociadas a la mucosa, las cuales podrían tener un efector T regulador, reduciendo el riesgo de enfermedad de injerto contra huésped y de mortalidad²⁵.

Algunos pacientes que ingresan al trasplante presentan disbiosis y baja diversidad de la microbiota antes de iniciar el régimen condicionante, relacionadas con tratamientos de quimioterapia previos. Por lo tanto, conocer con antelación el estado del MBI a través de su estudio podría

llegar a tener un impacto en la recuperación postrasplante de los pacientes. Por otro lado, los cambios en el MBI a lo largo del período pretrasplante y postrasplante pueden deberse a la intensidad del régimen condicionante y al uso de antibióticos de amplio espectro. El daño del MBI tiene una relación directa con el grado de severidad de la enfermedad de injerto contra huésped que el paciente pudiera desarrollar. Específicamente, se ha descrito que el uso de fármacos con alta actividad antibiótica contra los anaerobios obligados, como piperacilina/tazobactam y los carbapenémicos, se traduce en una mayor alteración de la microbiota, mayor daño en la barrera intestinal y un cuadro más severo de enfermedad de injerto contra huésped comparado con el uso de antibióticos de espectro reducido como el aztreonam²⁶. Además, en pacientes con enfermedad de injerto contra huésped las células de Paneth se encuentran dañadas, lo que deriva en una menor producción de alfa-defensinas lo que podría llegar a contribuir a la disbiosis, permitiendo la expansión de bacterias patógenas, la activación del sistema inmunitario innato y la consiguiente activación de células T alorreactivas. Otras complicaciones que pueden ocurrir en el TCH son las infecciones sistémicas, como las virales, también asociadas a la baja diversidad del MBI en el momento del injerto. Existen estudios que han asociado la colonización gastrointestinal de bacterias comensales y la producción de butirato con una mayor protección contra las infecciones virales del tracto respiratorio inferior pos-TCH lo que sugiere que la presencia de este metabolito derivado de bacterias intestinales podría potencialmente favorecer el desarrollo de la inmunidad antiviral sistémica. Del mismo modo, la colonización intestinal de las proteobacterias se asoció con una baja supervivencia y más complicaciones respiratorias. A pesar de que existen estos antecedentes y que varios estudios han relacionado la disbiosis intestinal con los resultados del trasplante, pocos estudios evaluaron el cambio en el MBF en diferentes momentos del TCH²⁷; además no existen datos de la Argentina en este contexto clínico. Conocer las variaciones del MBI a lo largo de la evolución del paciente pre-TCH y post-TCH puede derivar en mejoras en la prevención y tratamiento de las complicaciones más frecuentes, apuntando a una mayor sobrevida y éxito del injerto.

La InTraMic en el año 2020

Como ya se mencionó, la InTraMic fue iniciada en 2018 con la línea de CCR junto a una colaboración con el *Colorectal Cancer Research Group* del *Leeds Institute of Medical Research* en el proyecto “Large bowel microbiome disease network: Creation of a proof of principle exemplar in colorectal cancer across three continents”. A fines de 2019 se cumplió el objetivo de comprobar la factibilidad de la recolección, envío y análisis de muestras de MBF en 5 continentes, incluyendo muestras provenientes de la Argentina, Chile, India y Vietnam. En

este estudio se utilizaron tarjetas de detección de sangre oculta en materia fecal (SOM) para la recolección de 120 muestras. Tal estrategia se basó en resultados previos del grupo que habían demostrado una buena concordancia entre el ADN microbiano aislado de muestras de heces frescas y muestras conservadas en dichas tarjetas hasta 3 años. Luego de haber participado de capacitaciones en Inglaterra, tanto investigadores de nuestro grupo como de otros centros participantes han cumplido con el objetivo de la etapa piloto, logrando efectivizar la recolección y el envío de muestras de forma exitosa de 10 pacientes con CCR y 10 voluntarios sanos de cada país. Además, se generaron muestras control replicadas de 5 voluntarios sanos del Reino Unido para evaluar el efecto del transporte y el almacenamiento en el extranjero. Las repeticiones de extracción se realizaron hasta 9 meses después en un subconjunto de muestras para evaluar el efecto de la conservación de las muestras a temperatura ambiente. El análisis metagenómico fue realizado a partir de la secuenciación de la región V4 del ARNr 16S²⁸.

En 2019, la línea de enfermedad de hígado graso no alcohólico se sumó a la InTraMic iniciando una caracterización piloto en el marco de una colaboración con el laboratorio Novartis. Los resultados de ese estudio, así como el de cáncer colorrectal, están siendo enviados a publicación. Finalmente, creemos importante mencionar que la actividad de investigación se complementa con actividades educativas a través de Jornadas multidisciplinarias realizadas en forma anual. El común interés de investigadores traslacionales y clínicos con experiencia en diferentes escenarios clínicos ha llevado al IMTIB a considerar a la InTraMic como línea prioritaria.

Proyección de la InTraMic

La InTraMic constituye una línea de investigación propicia para que investigadores clínicos y traslacionales estrechen sus vínculos y potencien sus conocimientos. En este escenario, el IMTIB es el marco ideal para las iniciativas comunes que requieren recursos humanos y tecnológicos potenciados por el gran caudal de pacientes del HIBA y la posibilidad de interactuar con destacados investigadores de otras unidades ejecutoras con las cuales se han establecido convenios. Si bien las líneas en curso actuales son relativamente pocas, existen otras propuestas (fragilidad en ancianos, efectos de la edad) que se ven facilitadas por la plataforma tecnológica y el muestreo de casos comunes que se está creando. Asimismo, la InTraMic constituye un área propicia para desarrollo de maestría, doctorados y posdoctorados. De hecho, ya hay dos en curso y 4 propuestas en el Proyecto de Unidades Ejecutoras que ya ha superado la primera ronda de selección del CONICET. Todo interesado en sumarse a esta iniciativa es bienvenido.

Resumen de la propuesta presentada en la

convocatoria de Proyecto de Unidades Ejecutoras

Sobre la base de un análisis de áreas de vacancia en investigación y transferencia de conocimiento en la Argentina y de la potencialidad de nuestro Instituto, el presente proyecto propone analizar la taxonomía del MBI para caracterizar e identificar potenciales biomarcadores que sean aplicables en diferentes contextos clínicos y transferibles al sistema de salud de nuestro país (fig. 1). Los objetivos específicos incluyen caracterizar el MBI de pacientes con patologías oncológica (cáncer colorrectal [CCR]), metabólica (enfermedad de hígado graso no alcohólico, e

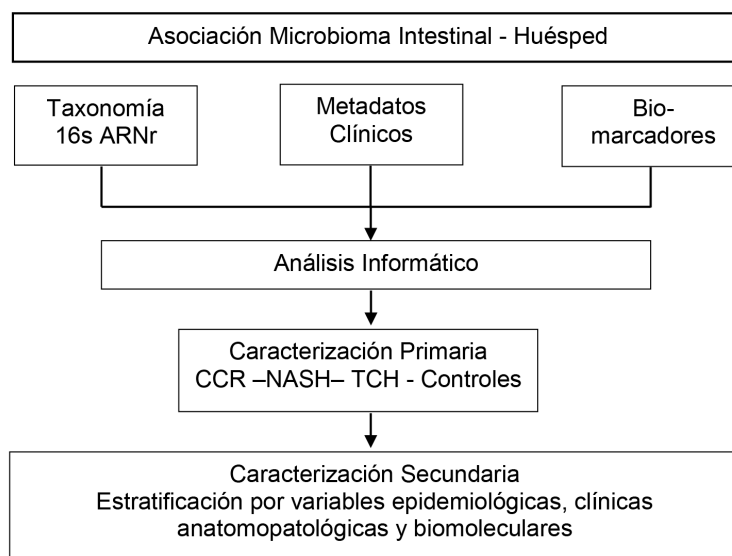


Figura 1. Etapas y actividades contempladas en el abordaje multidisciplinario del estudio del microbioma.

inmunológica (trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas [TCH]) y compararlos con un grupo control común a todas las líneas. Además, se explorarán diferencias entre los grupos de las 3 patologías y en cada una de ellas se buscarán asociaciones con factores pronósticos y predictivos de comprobada validez clínica. Parte de las muestras serán almacenadas en un biobanco bajo los estándares de la *Joint Commission International* y el *College of American Pathologists* para una futura caracterización multiómica. A fin de sumar información a la poca disponible actualmente en la literatura, se efectuará la caracterización del microambiente tumoral (estroma y estrés oxidativo) en muestras de mucosa peritumoral obtenida de piezas anatomopatológicas de los pacientes con CCR. Se trabajará en forma interdisciplinaria para integrar datos epidemiológicos, clínico-patológicos y moleculares a través de un análisis informático capaz de generar información con utilidad clínica. Los datos clínicos asociados se obtendrán en forma prospectiva y resguardados en las historias clínicas electrónicas bajo los estándares de HIMSS Analytics. El análisis taxonómico se basará en el estudio de la región V4 del gen que codifica para el ARNr 16S, cumplimentando los requerimientos del protocolo OPTIMISTIC (protocolo internacional del cual los investigadores del IMTIB forman parte) a fin de poder validarlos e integrarlos a sus resultados. En el CCR,

se analizarán adicionalmente muestras de tumor y mucosa normal adyacente para el análisis patológico-molecular de biomarcadores (p. ej., mutación K-ras, expresión inmunohistoquímica de genes reparadores, inestabilidad de microsátélites mediante la técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR). En este tejido también se caracterizará el microambiente a través del estudio de la fracción estromal activada (TAF, pericitos, etc.) y el estado de estrés oxidativo (determinación de especies activas del oxígeno y actividad de la enzima antioxidante glutatión transferasa mediante determinaciones espectrofotométricas). El análisis informático se realizará a partir de programas validados y el desarrollo de algoritmos propios que permitan interpretar los resultados en un contexto clínico que facilite la transferencia de los resultados a la práctica asistencial. La información publicada se cederá al repositorio institucional Trovare, cuyo objetivo es la difusión libre de la producción académico-científica de los miembros del Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA), el Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires (IUHIBA) y el IMTIB. La relevancia de este proyecto para el IMTIB está dada por la creación de una plataforma que permita la integración de recursos humanos, científicos y tecnológicos en beneficio de la investigación en un área de creciente interés científico a nivel mundial.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature*. 2007; 449:811-8.
2. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011; 473:174-80.
3. Mobeen F, Sharma V, Prakash T. Enterotype Variations of the Healthy Human Gut Microbiome in Different Geographical Regions. *Bioinformation*. 2018; 14:560-73.
4. Boleij A, Tjalsma H. Gut bacteria in health and disease: a survey on the interface between intestinal microbiology and colorectal cancer. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2012; 87:701-30.
5. Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J Clin Invest*. 2011; 121:2126-32.
6. Schwabkey ZI, Jenq RR. Microbiome Anomalies in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Annu Rev Med*. 2020; 71:137-48.
7. Yaghoubi A, Khazaei M, Avan A, et al. The bacterial instrument as a promising therapy for colon cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2020; 35:595-606.
8. Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, et al. Gut Microbiota in Health and Disease. *Physiol Rev*. 2010; 90:859-904.
9. Yang B, Wang Y, Qian P-Y. Sensitivity and correlation of hypervariable regions in 16S rRNA genes in phylogenetic analysis. *BMC Bioinformatics*. 2016; 17:135.
10. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68:394-424.
11. Wu S, Rhee K-J, Albesiano E, et al. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. *Nat Med*. 2009; 15:1016-22.
12. Karin M, Greten FR. NF-κB: linking inflammation and immunity to cancer development and progression. *Nat Rev Immunol*. 2005; 5:749-59.
13. Ocansey DKW, Wang L, Wang J, et al. Mesenchymal stem cell-gut microbiota interaction in the repair of inflammatory bowel disease: an enhanced therapeutic effect. *Clin Transl Med*. 2019; 8:31.
14. Arthur JC, Pérez-Chanona E, Mühlbauer M, et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science*. 2012; 338:120-3.
15. Loke MF, Chua EG, Gan HM, et al. Metabolomics and 16S rRNA sequencing of human colorectal cancers and adjacent mucosa. *PLoS One*. 2018; 13.
16. Dai Z, Coker OO, Nakatsu G, et al. Multi-cohort analysis of colorectal cancer metagenome identified altered bacteria across populations and universal bacterial markers. *Microbiome*. 2018; 6:70.
17. Escobar JS, Klotz B, Valdés BE, et al. The gut microbiota of Colombians differs from that of Americans, Europeans and Asians. *BMC Microbiol*. 2014; 14:311.
18. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease -A global public health perspective. *J Hepatol*. 2019; 70:531-44.

19. Sumida Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2014; 20:475.
20. Sharpton SR, Yong GJM, Terrault NA, et al. Gut Microbial Metabolism and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatol Commun.* 2019; 3:29-43.
21. Zhu L, Baker SS, Gill C, et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: A connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology.* 2013; 57:601-9.
22. Aragonès G, González-García S, Aguilar C, et al. Gut Microbiota-Derived Mediators as Potential Markers in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Biomed Res Int.* 2019; 2019:8507583
23. Wong VW-S, Adams LA, de Lédinghen V, et al. Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH - current progress and future promise. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 15:461-78.
24. Pirola CJ, Sookoian S. Multiomics biomarkers for the prediction of nonalcoholic fatty liver disease severity. *World J Gastroenterol.* 2018; 24:1601-15.
25. Brooks AW, Priya S, Blekhman R, et al. Gut microbiota diversity across ethnicities in the United States. *PLOS Biol.* 2018; 4:16-20.
26. Pinto Marques Souza de Oliveira C, Pinchemel Cotrim H, Arrese M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Risk Factors in Latin American Populations: Current Scenario and Perspectives. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2019; 13(2):39-42.
27. Han L, Zhao K, Li Y, et al. A gut microbiota score predicting acute graft-versus-host disease following myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Transplant.* 2019; 4:56-9.
28. Peled JU, Gomes ALC, Devlin SM, et al. Microbiota as Predictor of Mortality in Allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 2020; 382:822-34.

Zigomicosis y síndrome hemofagocítico en un paciente inmunocompetente: informe de caso

Nicolás A. Gemelli, Ana L. Cajelli, Ana I. Legris, Sonia D. Villarroel,
Carlos S. Ruggeri y Juan E. San Román

RESUMEN

Introducción: la zigomicosis es una infección fúngica poco frecuente, con alta tasa de mortalidad y de mal pronóstico. Afecta principalmente a pacientes inmunocomprometidos. La asociación con el síndrome hemofagocítico es extremadamente inusual, más aún en pacientes inmunocompetentes, con pocos ejemplos registrados en la literatura.

Caso clínico: se presenta el caso de un paciente masculino inmunocompetente de 40 años con diagnóstico de mucormicosis y síndrome hemofagocítico que evoluciona desfavorablemente, con fallo multiorgánico, a pesar de los esfuerzos médicos.

Conclusión: la asociación de mucormicosis con síndrome hemofagocítico en un paciente inmunocompetente es extremadamente rara; existen pocos casos informados en Latinoamérica. Debemos tener presente esta asociación, ya que requiere un tratamiento agresivo y soporte vital avanzado.

Palabras clave: zigomicosis, linfocitosis hemofagocítica, mucormicosis, insuficiencia multiorgánica.

ZYGOMYCOSIS AND HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS IN AN IMMUNOCOMPETENT PATIENT: A CASE REPORT

ABSTRACT

Introduction: zygomycosis is a rare fungal infection that carries with high mortality rates. This poor prognosis, rapidly progressive infection mainly affects immunocompromised patients. The association with hemophagocytic lymphohistiocytosis is extremely unusual, even more in immunocompetent patients, with few cases reported.

Case: we present the case of an immunocompetent male patient who was diagnosed with zygomycosis and hemophagocytic lymphohistiocytosis. Despite medical efforts he developed multiorgan failure.

Conclusion: the association of mucormycosis with hemophagocytic lymphohistiocytosis in an immunocompetent patient is exceptional with few cases reported in Latin America. We must always suspect this association considering they require aggressive treatment and advanced life support.

Key words: zygomycosis, hemophagocytic lymphohistiocytosis, mucormycosis, multiple organ failure.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2020; 40(1): 25-28.

INTRODUCCIÓN

La zigomicosis o mucormicosis (MM) es una infección fúngica infrecuente que se presenta con una incidencia que oscila entre 0,4 y 1,7 casos por millón de habitantes por año, según las diferentes series informadas.¹⁻³ *Rhizopus* (34%), *Mucor* (19%), *Rhizomucor* y *Absidia* (19%) son los agentes etiológicos que se rescatan con mayor frecuencia, en tanto la inhalación de esporas y las lesiones dérmicas son la principal vía de acceso. Los traumatismos (15%) y el inmunocompromiso (enfermedades oncohematológicas [44%], trasplante de médula ósea [9%], diabetes [9%])⁴ constituyen los principales factores de riesgo, debido a alteraciones funcionales o cuantitativas de los neutrófilos,

a acidosis metabólica o aumento en los niveles séricos de hierro. Si bien existen múltiples formas clínicas, la presentación rinoorbitocerebral (27-39%) es la más común, con una mortalidad de alrededor del 39%, mientras que la pulmonar (24-30%) y la diseminada (15-23%) son menos frecuentes aunque con una mortalidad informada de hasta el 96%^{4,5}. Según el estudio realizado por Roden y col.¹, la sobrevida sin tratamiento fue del 3%, 61% en pacientes tratados con anfotericina B y 70% en pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico y antifúngico.

El síndrome hemofagocítico (SHF) es un cuadro poco frecuente y con múltiples causas etiológicas, que se produce por una activación inmunológica excesiva. Las infecciones y las enfermedades oncológicas representan las causas más frecuentes de SHF secundario. La mortalidad global varía entre 20 y 81%⁶⁻⁹ destacando el mejor pronóstico en aquellos secundarios a causa infecciosa e idiopática. Si bien existen múltiples publicaciones acerca de la MM y el SHF como cuadros aislados, su asociación no se encuentra ampliamente referida en la literatura.

Recibido: 29/01/20

Aceptado: 25/03/20

Servicio de Terapia Intensiva Adultos (N.A.G., S.D.V., J.E.S.R.).
Servicio de Otorrinolaringología (A.L.C., A.I.L., C.S.R.). Hospital
Italiano de Buenos Aires, Argentina.
Correspondencia: nicolas.gemelli@hospitalitaliano.org.ar

El presente artículo expone la asociación entre dos patologías extremadamente infrecuentes en un paciente crítico inmunocompetente con fallo multiorgánico (FMO).

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente masculino de 40 años, sin antecedentes, que consulta en otra institución por fiebre de 39-40 °C de dos semanas de evolución. Se realizó laboratorio que presentó GB de 12 500/mm³, sin otros hallazgos de relevancia. Se indicó antibioticoterapia con amoxicilina-ácido clavulánico por 7 días vía oral. Persistió febril por lo que se repitió laboratorio que informó: hematocrito 24,8%, hemoglobina 8,6 g/dL, leucocitos 2000/μL (37% neutrófilos), 36 900 plaquetas/μL, creatinina 5,07 mg/dL, urea 197 mg/dL, bilirrubina total 13,4, TGO 1900 UI/L, TGP 1200 UI/L, fibrinógeno menor de 20, LDH 7051, CPK 3170. Dentro de las 24 horas siguientes evolucionó con excitación psicomotriz, ictericia y síndrome confusional, por lo que se decidió su traslado a la terapia intensiva (UTI) de nuestra institución.

Ingresa en mal estado general con regular mecánica ventilatoria, Glasgow 8/15, TA 100/60 mm Hg y FC 110 lpm. Se decide intubación ototraqueal y asistencia respiratoria mecánica con posterior requerimiento de 0,2 μg/kg/min de noradrenalina. Se realizó nueva analítica donde se constató pancitopenia: hematocrito 19,7%, hemoglobina 7,3 g/dL, leucocitos 1510/mm³ (neutrófilos 78%), plaquetas 19 200/mm³, KPTT 89 s, factor V 32%, fibrinógeno 64 mg/dL, ácido láctico 5,82 mmol/L, urea 94 mg/dL, creatinina 2,49 mg/dL, TAG 548 mg/dL, CPK 1884 UI/L, LDH 6793 UI/L, BT 10,68 mg/dL, BD 6,84 mg/dL, FAL 211 UI/L, GOT 722, GPT 1288 UI/L, TP 57% y amonio 193 μg/dL.

En el contexto de FMO sin diagnóstico se efectuaron estudios complementarios a fin de orientar su causa responsable. A pesar de que el primer diagnóstico orienta a sospechar el shock séptico, la severa alteración multiorgánica en un paciente joven sin antecedentes personales obligó a descartar factores predisponentes y posibles causas de inmunocompromiso. Dichos estudios revelaron: ecografía con esplenomegalia (152 mm), frotis de sangre periférica donde no se evidencian células inmaduras y punción-aspiración de médula ósea (PAMO) que informa hemofagocitosis sin otros hallazgos de importancia. La citometría de flujo y el estudio inmunogenético tampoco presentaron hallazgos de relevancia, por lo cual se descartó la presencia de neoplasias hematológicas. Con el objetivo de identificar patógenos responsables del shock séptico y del fallo multiorgánico se tomaron hemocultivos que fueron (HMC) 2/2 positivos para levaduras, las serologías para HIV, hepatitis, toxoplasma, citomegalovirus, sífilis, varicela, herpes y el virus linfotrópico de células humanas T (HTLV) no reactivas. Se decidió iniciar tratamiento con meropenem, vancomicina, colistina y anfotericina B. La clínica y los estudios complementarios confirmaron el diagnóstico de SHF. Considerando que dicha entidad puede ser secundaria a otras patologías, habitualmente oncológicas, se solicitó tomografía computarizada (TC) corporal total con contraste endovenoso (EV) donde se observó: moderado derrame pleural bilateral y esplenomegalia, sin hallar lesiones sugestivas de procesos oncológicos ni otros posibles hallazgos vinculables a inmunocompromiso. A los 6 días evolucionó con proptosis ocular, placas necróticas de aproximadamente 10 mm a nivel del ala nasal derecha, mucosa endonasal y paladar, que invadió posteriormente la región orbitaria (Fig. 1A). Se repitió TC de macizo craneo-



Figura 1. A: TC de macizo facial con aumento de la densidad de las partes blandas y burbujas aéreas a nivel malar derecho. Ocupación completa de los senos paranasales y celdillas etmoidales, por material espontáneamente hiperdenso. B: lesión malar derecha con contenido de material neurótico y afectación de estructuras óseas y partes blandas. Imagen obtenida posterior a debridamiento quirúrgico.

facial y cuello con contraste EV donde se evidenció: proceso inflamatorio preseptal y postseptal de la órbita derecha con compromiso intraconal y extraconal (Fig. 1B).

Se realizaron múltiples desbridamientos quirúrgicos con toma de biopsia y cultivo de materiales biológicos (véase Fig. 2). Estos determinaron *Enterococcus faecium* y *Rhizopus*, mientras que la anatomía patológica informó un pro-



Figura 2. Vista facial anterior donde se observa solución de continuidad en región malar derecha que compromete ala nasal y región nasogeniana homolateral. El defecto se encuentra cubierto por gasas furcinadas posterior a desbridamiento quirúrgico

ceso necrotizante con presencia de hifas micóticas gruesas, ramificadas con angioinvasión, confirmando el diagnóstico de MM (Fig. 3). El paciente evolucionó desfavorablemente y falleció a pesar del tratamiento instaurado.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de síndrome hemofagocítico suele realizarse en estadios avanzados de la enfermedad coexistiendo con un severo compromiso general del paciente. Esto supone un primer desafío al personal de salud, pues requiere no solo un soporte vital avanzado sino además múltiples estudios complementarios que orienten al diagnóstico. Otros diagnósticos diferenciales como insuficiencia hepática o encefalitis no lograban explicar totalmente todos los hallazgos clínicos y de laboratorio, lo que motivó que se realizaran estudios que descartaran otras entidades, principalmente oncológicas.

Otro de los desafíos que supone el cuadro clínico es el hecho de que el FMO puede ser producto de un evento infeccioso severo como del propio síndrome hemofagocítico y, a su vez, las infecciones pueden constituir factores predisponentes de dicho síndrome. De este modo, un mismo evento puede ser causa y consecuencia de las manifestaciones.

Hay solo cinco informes en la literatura actual que hacen referencia a la asociación entre MM y SHF, lo que categoriza a este cuadro como extremadamente raro. Nuestro caso resulta ser el único que expone la presentación simultánea de SHF y la forma rinoorbital de la MM a nivel mundial. El sexo, la edad, la presencia de inmunocompromiso, el subtipo de MM, el abordaje quirúrgico y la mortalidad se exponen en el cuadro 1.

En los artículos correspondientes a Mehta y col.¹⁰, Inagaki y col.¹¹ y Arena y col.¹², la enfermedad se inició con un síndrome febril oligosintomático, que evolucionó a FMO en un corto período de tiempo. Esta forma de presentación coincide con la evolución del caso en nuestra institución. En contraposición, el caso de Dayan y col.¹³ comenzó como un síndrome constitucional de 1 mes de evolución. Con respecto al informe de Makino y col.¹⁵ no hay datos disponibles.

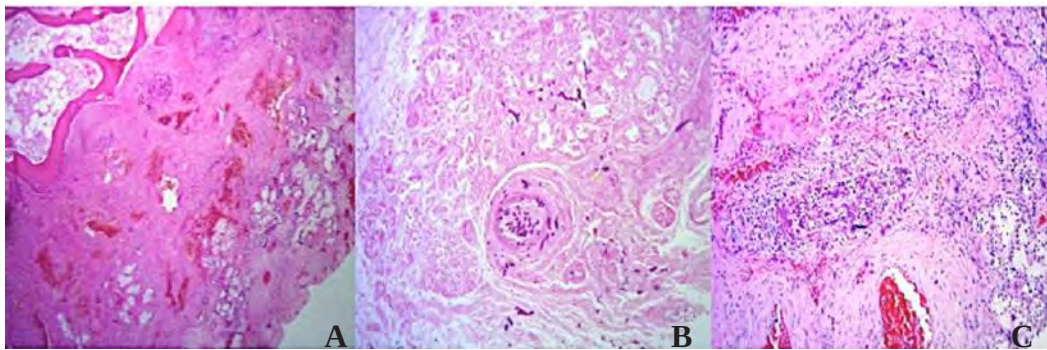


Figura 3. A: tinción de hematoxilina y eosina a 40X. Mucosa nasal ulcerada. Presencia de filamentos micóticos gruesos no tabicados invadiendo estructuras vasculares profundas. B: tinción de hematoxilina y eosina a 100X. Mucosa nasal necrótica. Presencia de filamentos micóticos gruesos, no tabicados infiltrando pared vascular. C: tinción de hematoxilina y eosina a 100X. Mucosa nasal con infiltrados inflamatorios mononucleares. Presencia de filamentos micóticos gruesos, no tabicados infiltrando pared vascular y filete nervioso.

CUADRO 1. Mucormicosis y síndrome hemofagocítico en adultos: series disponibles en la literatura

	Año	País	Tipo de artículo	Sexo	Edad	IC (SÍ/NO) / Causa	Subtipo de MM	Cirugía	Mortalidad
Mehta C. y col. ¹⁰	2016	India	RC	F	32	NO	Diseminada (P/Hep/VAS)	SÍ	SÍ
Inagaki N. y col. ¹¹	2008	Japón	CE	M	23	SÍ (linfoma)	Pulmonar	NO	SÍ
Arena V. y col. ¹²	2012	Italia	CE	M	32	NO	Diseminada	NO	SÍ
Dayan D. y col. ¹³	2015	Israel	CE	M	33	SÍ (HIV)	Diseminada (Hep/Int)	SÍ	SÍ
Makino C. y col. ¹⁴	1999	Japón	CR	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D
Nuestro caso	2019	Argentina	RC	M	40	NO	RO	SÍ	SI

MM: mucormicosis; IC: inmunocompromiso; RC: reporte de caso; CE: carta al editor; HIV: virus de inmunodeficiencia adquirida humano; RO: rinoorbital; S/D: sin datos.

Cinco de los 6 casos (exceptuando el de Makino y col.) requirieron soporte vital avanzado y abordaje multidisciplinario. Sin embargo, el desenlace fue fatal en todos ellos a pesar de las terapéuticas instauradas. El tratamiento combinado de la mucormicosis rinoorbital suele ser el más ampliamente aceptado. Incluye la administración de anfotericina B intravenosa sumada al tratamiento quirúrgico, siendo este último un factor pronóstico independiente de sobrevida^{15,16}. El tratamiento inmunosupresor requerido para el tratamiento del síndrome hemofagocítico supone un desafío en el contexto de un paciente con infección activa, shock y fallo multiorgánico.

CONCLUSIÓN

La MM es una enfermedad rara que afecta principalmente a pacientes inmunocomprometidos. La asociación de MM y SHF en inmunocompetentes no se encuentra informada en América y hace a este cuadro prácticamente excepcional. Nuestro caso es el único que expone la presentación simultánea de SHF y la forma rinoorbital de la MM a nivel mundial. Su rápida evolución y mal pronóstico condicionan su elevada mortalidad; es por ello que el diagnóstico precoz y la instauración de un tratamiento temprano y agresivo desempeñan un papel trascendental.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

- Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*. 2005;41(5):634-53.
- Bitar D, Van Cauteren D, Lanternier F, et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997-2006. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(9):1395-401.
- Torres-Narbona M, Guinea J, Martínez-Alarcón J, et al. Impact of zygomycosis on microbiology workload: a survey study in Spain. *J Clin Microbiol*. 2007;45(6):2051-3.
- Skiada A, Pagano L, Groll A, et al. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(12):1859-67.
- Rivière S, Galicier L, Coppo P, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adults: a retrospective analysis of 162 patients. *Am J Med*. 2014; 127(11):1118-25.
- Tanphaichitr VS, Viprakasit V, Veerakul G, et al. Homozygous hemoglobin Tak causes symptomatic secondary polycythemia in a Thai boy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003; 25(3):261-5.
- Takahashi N, Chubachi A, Kume M, et al. A clinical analysis of 52 adult patients with hemophagocytic syndrome: the prognostic significance of the underlying diseases. *Int J Hematol*. 2001; 74(2):209-13.
- Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, et al. Prognostic factors of hemophagocytic syndrome in adults: analysis of 34 cases. *Eur J Haematol*. 2009; 50:247-53.
- Lin S, Li Y, Long J, Liu Q, et al. Acute liver failure caused by hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(47):e5431.
- Mehta Ch, Ali MT, Mehta Y, et al. A rare case of isolated hepatic mucormycosis in association with hemophagocytosis syndrome. *J Acute Med*. 2016; 6:98-101.
- Inagaki N, Sugimoto K, Hosone M et al. Disseminated Mucor infection and thrombotic microangiopathy in lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. *Int J Hematol*. 2008; 88(3):355-6.
- Arena V, De Giorgio F, Pennacchia I, et al. Haemophagocytic syndrome associated with mucormycosis infection. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012; 25(3):751-5.
- Dayan D, Abu-Abeid S, Klausner JM, et al. Disseminated mucormycosis-induced perforated intestine in a late presenting AIDS patient with steroid-dependent secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *AIDS*. 2015; 29:2216-7.
- Makino T. A case of diabetes mellitus who died due to multiple organ failure caused by hemophagocytic syndrome complicated with generalized mucormycosis. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 1999; 88:133-4.
- Turner JH, Soudry E, Nayak JV, et al. Survival outcomes in acute invasive fungal sinusitis: a systematic review and quantitative synthesis of published evidence. *Laryngoscope*. 2013; 123(5):1112-8.
- Valera FC, do Lago T, Tamashiro E, et al. Prognosis of acute invasive fungal rhinosinusitis related to underlying disease. *Int J Infect Dis*. 2011; 15(12):e841-4.

Intoxicación aguda por metotrexato: claves de su diagnóstico y prevención

Michelle Roberts, Dolores Pilar Bastard, Ana Clara Torre, Carlos Ronald Martínez Castellanos y Luis Daniel Mazzuocolo

INTRODUCCIÓN

El metotrexato (MTX) es un antagonista del ácido fólico que se utiliza para el tratamiento de múltiples patologías. La intoxicación por este fármaco es más frecuente cuando se indica en dosis altas para tratamiento oncológico pero, en ocasiones, también puede presentarse cuando se prescriben dosis bajas. Las manifestaciones principales son hematológicas, gastrointestinales y mucocutáneas. Entre estas últimas, las más frecuentes son las erosiones de la mucosa oral y la piel, que pueden asentar sobre lesiones de dermatosis previas o sobre piel sana.

Se comunica un caso de intoxicación aguda por MTX que ilustra las manifestaciones mucocutáneas típicas de este cuadro.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 80 años, con deterioro cognitivo leve y psoriasis en grandes placas con compromiso de pliegues, por lo que había recibido MTX y ácido fólico de forma semanal con dosis y tiempo incierto.

Consultó por lesiones en piel y mucosas de una semana de evolución. Al examen físico presentaba eritema facial, erosiones cubiertas por costras serohemáticas localizadas en labio inferior (Fig. 1) y otras con fondo fibrinoso en mucosa yugal, que le ocasionaban dificultad para la alimentación. Se apreciaban lesiones similares en la región vulvar (Fig. 2). Además, se observaban múltiples placas eritematovioláceas con superficie erosionada, localizadas en pliegue infraabdominal, inguinal y cara interna de los muslos, sitios previamente afectados por la psoriasis (Figs. 2 y 3).

Si bien la paciente negaba seguir recibiendo MTX, se sospechó intoxicación por este fármaco. El laboratorio mostró leucopenia, aumento de eritrosedimentación y leve alteración de la función renal. El dosaje de MTX en sangre fue detectable, por lo cual se interpretó el cuadro como intoxicación por MTX secundaria a toma inadvertida. Se suspendió toda la medicación que recibía y se indicó ácido fólico 5 mg/día y curaciones planas de las heridas. Se observó la reepitelización completa de las lesiones luego de una semana de tratamiento.



Figura 1. Eritema facial, erosiones cubiertas por costras serohemáticas localizadas en labio inferior y mejilla izquierda.



Figura 2. Erosiones con fondo granulante, dolorosas, localizadas en región vulvar. Placas eritematosas con superficie erosionada en cara interna de los muslos.



Figura 3. Múltiples placas eritematovioláceas con superficie erosionada, localizadas en pliegue infraabdominal e ingles.

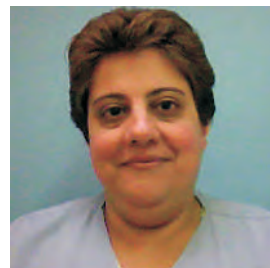
DISCUSIÓN

Este caso ilustra la importancia del reconocimiento de las manifestaciones mucocutáneas de la intoxicación por MTX, para efectuar su rápido diagnóstico y tratamiento, e investigar sus causas. La mucositis y las erosiones en mucosa yugal y genital son las manifestaciones más tempranas debido al alto recambio celular. El MTX se elimina principalmente por vía renal, dentro de las primeras 6-8 horas de su administración, y es indetectable en sangre luego de 24 horas. Sin embargo, uno de sus metabolitos activos permanece a nivel intracelular entre 1 y 4 semanas, sin ser cuantificable en sangre. De esta manera, un dosaje sérico de MTX positivo es útil para orientar el diagnóstico, pero uno negativo no descarta intoxicación. Entre las causas de intoxicación se destacan la posología inadecuada, las interacciones medicamentosas (AINE, inhibidores de la bomba de protones, antibióticos y levetiracetam), la ingesta de alcohol y la insuficiencia renal. Debido a esto, antes de indicar MTX se recomienda: evaluar el estado cognitivo, la función renal y las posibles interacciones medicamentosas, así como corroborar la comprensión de la posología.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- Arnet I, Bernhardt V, Hersberger KE. Methotrexate intoxication: the Pharmaceutical Care process reveals a critical error. *J Clin Pharm Ther.* 2012; 37(2):242-4.
- Gönül M, Keseroglu H, Hacinecioglu F. A case of methotrexate intoxication in a patient with psoriasis who drank beetroot juice during methotrexate treatment. *Clin Exp Dermatol.* 2016; 41(8):893-5.
- Jariwala P, Kumar V, Kothari K, et al. Acute methotrexate toxicity: a fatal condition in two cases of psoriasis. *Case Rep Dermatol Med.* 2014; 2014:946716.
- Kivity S, Zafir Y, Loebstein R, et al. Clinical characteristics and risk factors for low dose methotrexate toxicity: a cohort of 28 patients. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(11):1109-13.
- Lawrence CM, Dahl MG. Two patterns of skin ulceration induced by methotrexate in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1984; 11:1059-65.
- Parker KL, Blumenthal DK, Buxton IL, et al., editors. Goodman & Gilman Manual de farmacología y terapéutica. México, DF: McGraw-Hill; 2008. Sección IX. Quimioterapia de enfermedades neoplásicas. Cap. 51, p.871-2.
- Sausville EA, Longo DL. Principios del tratamiento del cáncer. En: Longo DL, et al. Harrison Principios de medicina interna. 18ª ed. México, DF: McGraw- Hill; 2012. vol. 1, cap.85, p.703.
- Weinblatt ME. Methotrexate in rheumatoid arthritis: toxicity issues. *Br J Rheumatol.* 1996; 35(5):403-5.



María Cristina Zurrú

Médica Asociada, Servicio de Neurología,
Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

¿CUÁNDO SOSPECHAR FIBRILACIÓN AURICULAR COMO CAUSA DEL ACV CRIPTOGÉNICO?

El accidente cerebrovascular (ACV) es una entidad heterogénea tanto en su forma de presentación como en su etiopatogenia. El ACV isquémico criptogénico o indeterminado constituye alrededor del 25% del total de los ACV en diversas series. El término ESUS (acrónimo en inglés para *embolic stroke of unknown source*) define los ACV isquémicos embólicos (no lacunares) sin una causa cardioembólica de alto riesgo identificada y sin una obstrucción ateromatosa significativa de las arterias del territorio infartado¹. El plan de estudio propuesto para definir un ESUS incluye una imagen de cerebro que documente la lesión, un ecocardiograma transtorácico o transesofágico, un electrocardiograma de 12 derivaciones, telemetría cardíaca con detección automática del ritmo cardíaco por 24 horas y una imagen vascular de vasos de cuello y cerebral para descartar obstrucciones mayores del 50% en el territorio comprometido. Los pacientes con ESUS tienen algunas diferencias en relación con los ACV cardioembólicos, son más jóvenes y con eventos clínicamente más leves. La tasa de recurrencia es similar, y durante el seguimiento con dispositivos para registro cardíaco prolongado se detectó la presencia de fibrilación auricular paroxística (FAP) en hasta el 30% de los casos². Esto motivó la realización de 2 estudios clínicos que compararon la aspirina versus nuevos anticoagulantes (dabigatrán y rivaroxabán) en pacientes con ESUS. Ambos estudios fueron negativos para demostrar el beneficio de la anticoagulación y no tomaron como criterio de inclusión signos de cardiopatía atrial³.

Hay muchas razones para argumentar que la fibrilación auricular (FA) es un marcador de enfermedad auricular y que la disfunción auricular o la cardiopatía pueden ser la causa subyacente del ACV isquémico en la mayoría de los pacientes con ESUS. Un análisis del estudio de Framingham mostró que el aumento del diámetro de la aurícula izquierda (AI) estaba asociado con un mayor riesgo de ACV. En hombres HR ajustado por cada 10 mm

de incremento en 2,4, IC 95% 1,6-3,7 y en mujeres HR por cada 10 mm de incremento 1,4, IC 95% 0,9-2,1⁴.

Un análisis del *Northern Stroke Study* de Manhattan (NOMASS) mostró una asociación entre el índice auricular izquierdo y el ACV isquémico (OR ajustado 1,47 por 10 mm/1,7 m², IC 95% 1,03-2,11)⁵. El autocontraste en la ecocardiografía transesofágica se produce por la agregación de los glóbulos rojos y plaquetas en una AI dilatada. Esto representa al menos dos de los tres factores de la tríada de Virchow (estasis e hipercoagulabilidad) y fundamenta la asociación del autocontraste y la formación de trombos en la AI. Si bien hay evidencia de que la orejuela izquierda es el sitio de la mayoría de los trombos cardíacos en pacientes con FA, hay datos que sugieren que también es el sitio de la mayoría de los trombos en pacientes con ACV criptogénico. Hasta el 20% de los pacientes con ACV criptogénico desarrollan la FA dentro de los 30 días posteriores al diagnóstico. Un estudio reciente mostró una mayor prevalencia (65%) de biomarcadores de disfunción auricular (definido por agrandamiento AI grave en el ecocardiograma bidimensional, fuerza terminal de la onda p en V1 $\geq 5000 \mu V \cdot ms$, o NT-proBNP $\geq 250 pg/mL$) en pacientes con ACV criptogénico. El análisis de la histología del coágulo mostró similares características en pacientes con ACV criptogénico y cardioembólico sugiriendo que pueden compartir el mismo origen⁵. Tomando en cuenta cambios morfológicos y funcionales de la AI como marcador de riesgo de tromboembolismo, refuerza el concepto de que la cardioembolia auricular puede darse en ausencia de FA. Esto sugiere que la FA puede causar el remodelado y agrandamiento de la AI, o los cambios estructurales y funcionales de la aurícula generar la FA⁵. Los estudios iniciales que evaluaron la anticoagulación en los pacientes con ESUS no incluyeron signos de cardiopatía auricular. Tampoco se incluyeron los marcadores clínicos predictores de FA. Estos son la edad mayor de 75 años, la hipertensión arterial, la enfermedad valvular y la presencia de enfermedad arterial (periférica o coronaria), obesidad, insuficiencia cardíaca y el sexo femenino. Diversos estudios en curso como el *ARCADIA (AtRisk Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In Prevention After Cryptogenic Stroke)* y el *ATTICUS (Apixaban for*

Treatment of Embolic Stroke of Undetermined Source) agregan a la definición de ESUS signos de cardiopatía atrial y marcadores clínicos. La escala de HAVOC puede estratificar con éxito a los pacientes con ACV isquémico y ataque isquémico transitorio con riesgo bajo, medio y alto de FAP. Es particularmente útil en la identificación de pacientes que se beneficiarán de una monitorización cardíaca prolongada. En este sentido el score HAVOC mostró mayor especificidad para predecir FA en comparación con el CHA2DS2-VAS. En nuestra experiencia, de los pacientes con ACV criptogénico el puntaje inicial del

score HAVOC fue significativamente mayor en los que desarrollaron FA [mediana 4 con rango intercuartil 2-5] que aquellos sin FA [mediana 2,0 (con rango intercuartil 0-3)], $p = 0,01$. En el seguimiento, todos los pacientes con una puntuación inicial de HAVOC superior a 4 desarrollaron FA. La mayor parte de los eventos de FAP se detectó durante el primer año posterior al ACV⁸. La importancia de considerar en los pacientes con ESUS la presencia de predictores clínicos y signos de cardiopatía auricular radica en poder determinar una población que requiere un rastreo más estricto de FAP.

Conflictos de interés: la autora declara no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: The case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2014; 13:429-38.
2. Yaghi S, Bernstein RA, Passman R, et al. Cryptogenic stroke: Research and practice. *Circ Res.* 2017; 120:527-40.
3. Umemura T, Nishizawa S, Nakano Y, et al. Importance of Finding Embolic Sources for Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019; 28(7):1810-5.
4. Kamel H, Bartz TM, Elkind MSV, et al. Atrial Cardiopathy and the Risk of Ischemic Stroke in the CHS (Cardiovascular Health Study). *Stroke.* 2018; 49(4):980-6.
5. Yaghi S, Boehme AK, Hazan R, et al. Atrial Cardiopathy and Cryptogenic Stroke: A Cross-sectional Pilot Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016; 25(1):110-4.
6. Ntaios G. Embolic Stroke of Undetermined Source: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(3):333-40.
7. Kwong C, Ling AY, Crawford MH, et al. A clinical score for predicting atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke or transient ischemic attack. *Cardiology.* 2017; 138:133-40.
8. Zurrú M, López Armaretti M, Balian N, et al. Implementation of a clinical score for predicting atrial fibrillation in cryptogenic stroke originally. *Stroke.* 2020; 51(s1):AWMP109.

Uso de agentes antipsicóticos y enfermedad tromboembólica venosa recurrente

Augusto Ferraris

Ferraris A, Szmulewicz AG, Posadas-Martínez ML, Serena MA, Vázquez FJ, Angriman F. The Effect of Antipsychotic Treatment on Recurrent Venous Thromboembolic Disease: A Cohort Study. J Clin Psychiatry. 2019;8(5). pii: 18m12656.

Los agentes antipsicóticos de primera y segunda generación han sido asociados a un riesgo incrementado de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), sin ser claros los mecanismos que subyacen este fenómeno. Además, varios estudios recientes mostraron que dicho riesgo era extensivo a episodios recurrentes en pacientes que iniciaban tratamiento antipsicótico luego de un evento tromboembólico venoso no provocado. Sin embargo, los alcances de este efecto en pacientes anticoagulados y con factores de riesgo conocidos para ETV no han sido elucidados.

Diseñamos un estudio de cohorte retrospectivo basado en el Registro Institucional de Enfermedad Tromboembólica (NCT01372514), incluyendo a pacientes adultos pertenecientes al Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires para evaluar el impacto del uso incidente de antipsicóticos en el riesgo de ETV recurrente. El evento principal fue definido como tiempo hasta ETV recurrente. Se construyó un modelo de riesgos proporcionales de Cox para ajustar por variables confundidoras. Como medida para atenuar el efecto de la mortalidad como evento competitivo, se definió un evento compuesto de ETV recurrente o mortalidad por cualquier causa como análisis secundario y se realizó un análisis empleando *Inverse probability of treatment weighting*.

El estudio incluyó a 1103 pacientes en su análisis final, de los cuales 136 recibieron por primera vez tratamiento con antipsicóticos durante el seguimiento. El 67% de los pacientes se encontraba en tratamiento anticoagulante durante el seguimiento y la mayoría de los usuarios de antipsicóticos iniciaron su exposición luego del primer año de presentar ETV. No encontramos diferencias en el riesgo de ETV recurrente entre pacientes usuarios y no usuarios de agentes antipsicóticos, con una tasa de incidencia de ETV recurrente de 5,1 casos cada 100 000 personas/año en ambos grupos. Sin embargo, el uso de agentes antipsicóticos se asoció a un 63% de mayor riesgo de enfermedad tromboembólica recurrente o mortalidad por cualquier causa (*hazard ratio* 1,63, intervalo de confianza 95%: 1,26 a 2,10).

En resumen, nuestro estudio sugiere que el uso de antipsicóticos de primera y segunda generación no se asocia a un aumento del riesgo de ETV recurrente en pacientes ancianos bajo tratamiento anticoagulante. Este hallazgo podría explicarse por el efecto protector de la anticoagulación, la ausencia de efecto deletéreo o un menor riesgo de presentar ETV recurrente al momento de iniciar el tratamiento antipsicótico. Se deben realizar estudios adicionales para confirmar nuestros hallazgos y evaluar el efecto de los antipsicóticos en pacientes que ya han completado el tratamiento anticoagulante.

Conflictos de interés: el autor declara no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- Ishiguro C, Wang X, Li L, et al. Antipsychotic drugs and risk of idiopathic venous thromboembolism: a nested case-control study using the CPRD. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014; 23:1168-75.
- Ferraris A, Szmulewicz AG, Vázquez FJ, et al. Antipsychotic use among adult outpatients and venous thromboembolic disease: a retrospective cohort study. *J Clin Psychopharmacol*. 2017; 37(4):405-11.

- Mollard LM, Le Mao R, Tromeur C, et al. Antipsychotic drugs and the risk of recurrent venous thromboembolism: A prospective cohort study. *Eur J Intern Med*. 2018; 52:22-27.
- Parker C, Coupland C, Hippisley-Cox J. Antipsychotic drugs and risk of venous thromboembolism: nested case-control study. *BMJ*. 2010; 341:c4245.

- Schmedt N, Garbe E. Antipsychotic drug use and the risk of venous thromboembolism in elderly patients with dementia. *J Clin Psychopharmacol*. 2013; 33:753-8.
- Wu CS, Lin CC, Chang CM, et al. Antipsychotic treatment and the occurrence of venous thromboembolism: a 10-year nationwide registry study. *J Clin Psychiatry*. 2013; 4:918-24.

Recibido: 12/10/19

Aceptado: 16/10/19

Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.
Correspondencia: augusto.ferraris@hospitalitaliano.org.ar

Uso de testosterona en mujeres. Un comentario sobre el consenso global sobre el uso de la terapia de testosterona para mujeres

María Alejandra Belardo y Paula Canet Marchevsky

RESUMEN

Las mujeres han sido tratadas por décadas con testosterona intentando aliviar una gran variedad de síntomas con riesgos y beneficios inciertos. En la mayoría de los países, la testosterona se prescribe “off-label”, de modo que las mujeres están utilizando compuestos y dosis ideadas para tratamientos en hombres.

En este sentido, varias sociedades médicas de distintos continentes adoptaron recientemente por consenso¹ una toma de posición sobre los beneficios y potenciales riesgos de la terapia con testosterona en la mujer, explorar las áreas de incertidumbre e identificar prácticas de prescripción con potencial de causar daño. Las recomendaciones con respecto a los beneficios y riesgos de la terapia con testosterona se basan en los resultados de ensayos clínicos controlados con placebo de al menos 12 semanas de duración. A continuación se comentan las recomendaciones.

Palabras clave: testosterona, deseo sexual hipoactivo, disfunción sexual femenina, hormonas bio idénticas.

GLOBAL CONSENSUS POSITION STATEMENT ON THE USE OF TESTOSTERONE THERAPY FOR WOMEN ABSTRACT

There are currently no clear established indications for testosterone replacement therapy for women. Nonetheless, clinicians have been treating women with testosterone to alleviate a variety of symptoms for decades with uncertainty regarding its benefits and risks. In most countries, testosterone therapy is prescribed off-label, which means that women are using testosterone formulations or compounds approved for men with a modified dose for women. Due to these issues, there was a need for a global Consensus Position Statement¹ on testosterone therapy for women based on the available evidence from placebo randomized controlled trials (RCTs).

This Position Statement was developed to inform health care professionals about the benefits and potential risks of testosterone therapy intended for women. The aim of the Consensus was to provide clear guidance as to which women might benefit from testosterone therapy; to identify symptoms, signs, and certain conditions for which the evidence does not support the prescription of testosterone; to explore areas of uncertainty, and to identify any prescribing practices that have the potential to cause harm.

Key words: testosterone, hypoactive sexual desire disorder, female sexual dysfunction, compounded bio identical testosterone.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2020; 40(1): 34-38.

MEDICIÓN DE TESTOSTERONA, DISFUNCIÓN SEXUAL FEMENINA Y NIVEL DE ANDRÓGENOS ENDÓGENOS

La fisiología de los andrógenos es compleja por su conversión y acción en distintos tejidos. La testosterona puede actuar directamente a través del receptor de andrógenos (acción androgénica no genómica), o por conversión periférica a un metabolito más poderoso, la dihidrotestosterona, o aromatización a estradiol. Al pasar de los años reproductivos, la testosterona declina su nivel para llegar a mantenerse estable en las mujeres a los 65 años^{2,3}.

La testosterona puede ser medida con gran precisión y reproducibilidad mediante cromatografía gas-líquido y por espectrometría de masa en tándem. Sin embargo, la medición de la testosterona total y libre es poco fiable en el rango femenino. El biomarcador principal debería ser la testosterona total en lugar de la testosterona “libre” porque falta evidencia de que la testosterona “libre” sea la fracción de testosterona biológicamente activa^{2,3}.

Recomendaciones para la terminología utilizada en la disfunción sexual femenina

El trastorno/disfunción del deseo sexual femenino y el trastorno de excitación sexual femenina son entidades clínicas diferentes^{4,5} que deben ser tenidas en cuenta a la hora de hablar de androgenoterapia.

La asociación entre niveles séricos de andrógenos y disfunción sexual femenina es poco clara. Por tal motivo, *no hay un nivel de corte establecido para andrógenos que diferencie a las pacientes con disfunción sexual femenina o sin ella.*

Recibido: 19/10/19

Aceptado: 25/11/19

Sección Climaterio (M.A.B.), Servicio de Ginecología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Servicio de Tocoginecología (P.C.M.), Hospital Luis Lagomaggiore, Mendoza. Argentina.
Correspondencia: alejandra.belardo@hospitalitaliano.org.ar

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO HORMONAL CON TESTOSTERONA EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS, EN DOSIS APROXIMADAS A LAS FISIOLÓGICAS PARA MUJERES PREMENOPÁUSICAS

Existe escasa información para indicar tratamiento con testosterona en mujeres premenopáusicas con disfunción sexual. En mujeres posmenopáusicas, la terapia con testosterona en dosis que generen niveles en el rango de mujeres premenopáusicas otorgaría un beneficio por sobre aquellas que recibieron placebo. En diferentes estudios se observó un aumento del deseo sexual, de la excitación y del orgasmo.

Sin embargo, *no se recomienda la utilización de inyecciones, “pellets” o preparados bioidénticos que pudieran generar un nivel suprafisiológico de testosterona.*

No hay pruebas suficientes para apoyar el uso de testosterona sobre síntomas relacionados con el sistema nervioso central (mejorar el rendimiento cognitivo o retrasar su deterioro, o en la depresión).

Respecto de la acción de la testosterona sobre el sistema músculo-esquelético, hay pocos estudios, donde el número de participantes fue insuficiente y las pacientes estaban recibiendo de manera concomitante estrogénoterapia. Los datos disponibles no respaldan un efecto del tratamiento con testosterona sobre la densidad mineral ósea en la columna vertebral, la cadera total o el cuello femoral a los 12 meses. Tampoco se ha demostrado ningún efecto estadísticamente significativo de la testosterona administrada en dosis fisiológicas sobre la masa corporal magra, la grasa corporal total o la fuerza muscular.

La terapia con testosterona en mujeres posmenopáusicas está asociada con efectos adversos como aumento leve de acné y aumento de vello, pero no con clitoromegalia, alopecia o cambios en la voz.

La terapia con testosterona está asociada a un efecto negativo en la HDL y la LDL, no siendo recomendada en estos casos. En cambio, cuando se usa por vía percutánea e inyectable, el perfil lipídico no se ha visto afectado. Tampoco se asocia dicha terapia a aumento de tensión arterial, niveles de glucemia o hemoglobina glicosilada. Se ha observado un discreto aumento de trombosis venosa, sin poder atribuir dicho efecto a la testosterona ya que las pacientes recibían estrogénoterapia de manera concomitante. Los estudios no incluyeron mujeres con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, por lo que no se puede llegar a conclusiones fiables en este aspecto.

La testosterona no aumenta la densidad mamaria; sin embargo, los datos son insuficientes para asociar esta terapia a largo plazo con cáncer de mama. No se evidenciaron efectos adversos serios en mujeres posmenopáusicas con dosis fisiológicas de testosterona semejantes a las de mujeres premenopáusicas. Es importante destacar que no

hay datos acerca de la terapia con testosterona utilizada más allá de 24 meses.

CUIDADO CLÍNICO DE LA MUJER POSMENOPÁUSICA

La disfunción sexual femenina, que incluye trastornos como disfunción del deseo sexual hipoactivo (DDSH) y la disfunción orgásmica, responden a distintas etiologías, como factores biopsicosociales, desequilibrios neuroendocrinos, enfermedades orgánicas y estrés psicológico, sin olvidar el contexto cultural y religioso. El tratamiento para estas entidades debe ser interdisciplinario e incluir, además de la terapia hormonal, psicoterapia y combinación de tratamientos.

La única indicación basada en la evidencia para el uso de testosterona en mujeres posmenopáusicas es el DDSH. No hay datos suficientes para respaldar su uso para el tratamiento de cualquier otro síntoma o condición clínica, o para la prevención de enfermedades.

En el caso de que se administre testosterona para DDSH, se debe medir una concentración basal de testosterona total y, luego, cada 6 meses con el fin de pesquisar exceso de andrógenos. Si a los 6 meses no se experimenta ningún beneficio, se debe suspender el tratamiento.

Al no contar con preparados que hayan sido ideados para utilizar en mujeres, se podrían emplear de manera “off label” las formulaciones aprobadas para la utilización en hombres, con estricto control de los niveles fisiológicos en sangre de testosterona para las pacientes.

Los pellets e inyecciones no están recomendados por otorgar niveles suprafisiológicos de testosterona en sangre.

Los preparados de dehidroepiandrosterona (DHEA) no han sido avalados para el uso del DDSH en pacientes posmenopáusicas. La DHEA sistémica tampoco se asocia con una mejora significativa en la libido o la función sexual en mujeres posmenopáusicas con función suprarrenal normal. La DHEA vaginal no ha sido probada en ausencia de atrofia vulvovaginal y no se recomienda su uso.

Recomendaciones para diseño de futuros estudios

Se deben realizar estudios clínicos aleatorizados doble ciego para establecer riesgos y beneficios de la terapia con testosterona.

Aún existe insuficiente información sobre el efecto de la terapia con testosterona en la sarcopenia, la osteoporosis u osteopenia, la función cognitiva, el riesgo cardiovascular y el riesgo de cáncer de mama.

El panel concluye que la única evidencia en la indicación de la testosterona se refiere a las mujeres con DDSH.

Este Consenso Global que han dado a conocer las Sociedades Internacionales en su conjunto llega a la comunidad médica en un momento apropiado. La terapia con testosterona no es algo nuevo: hace décadas que se utiliza “off label” con resultados controvertidos, ya sea sola, en

distintas vías, o asociada a otras hormonas como, por ejemplo, los estrógenos.

Pero la realidad es que el uso de andrógenos como terapia “antiaging”, favorecedora del deseo sexual, mejoradora del bienestar general y del ánimo, con propiedades anabólicas, entre otros atributos, ha traspasado el ambiente profesional, y desde los medios de comunicación se está impulsando y promocionando este tipo de tratamiento, por lo que hoy nos llegan las mujeres casi exigiendo una solución mágica e inmediata.

Desafortunadamente, cuando no hay Consensos y/o Guías, desde las Instituciones que tienen la obligación de informar y orientar al profesional médico, la falta de normativas para su uso genera el posible mal uso y su prescripción.

En la práctica de todos los días es común asistir a mujeres que ya tienen colocado el chip, o bien piden que se lo coloquen. El “boom” de las hormonas bio idénticas desplaza en el mercado a las hormonas que están controladas y evaluadas por las agencias internacionales y nacionales de regulación que, a diferencia de estas últimas, no se cuestionan.

Frente a tal dilema, es correcto (bien recibido) que las Sociedades en su conjunto consensúen y difundan este tipo de comunicados donde se detallan los alcances del uso de testosterona en las mujeres, y remarcan la necesidad de trabajos que permitan estudiar y evaluar fehacientemente el uso de testosterona en la mujer.

Actualmente contamos con herramientas para aconsejar a las pacientes y advertir que el uso indiscriminado de testosterona en forma de *pellets*, chips o inyectables podría traer consecuencias en el corto y largo plazo.

Un punto importante para tener en cuenta es la medición en sangre de testosterona, ya que los inmunoensayos tienden a hacer una reactividad cruzada con esteroides similares. Hasta tanto no tengamos más elementos, debe solicitarse testosterona total basal y durante el seguimiento en el corto plazo (3 a 6 semanas) en las mujeres posmenopáusicas, a las que se les administren preparados de testosterona por presentar DDSH, para evitar que llegue a niveles suprafisiológicos.

Por otro lado, hay que definir DDSH y no confundirlo con otros trastornos sexuales relacionados, por ejemplo el trastorno de la excitación sexual femenina (DESF) y el trastorno del orgasmo. Por ello debiéramos basarnos en la siguiente definición⁶:

Desorden sexual hipoactivo: se define como la manifestación de al menos uno de los siguientes síntomas al menos durante 6 meses:

- Falta de motivación para la actividad sexual manifestada por reducción o ausencia de deseo espontáneo (fantasías sexuales).
- Respuesta sexual reducida o ausente ante estímulos eróticos o estimulación, o incapacidad para mantener el deseo o interés durante la actividad sexual.

- Pérdida del deseo para iniciar o participar en una actividad sexual, incluidas respuestas conductuales como evitar situaciones que podrían conducir a la actividad sexual, no secundarias a trastornos de dolor sexual.

- Combinación de dichos síntomas con afectación psicológica que incluye frustración, tristeza y preocupación.

En la evaluación de una mujer que consulta por DDSH hay que tener en cuenta que esos trastornos comparten múltiples causas: ciertos factores biopsicosociales como el desequilibrio neuroendocrino, fatiga o cansancio, enfermedades concomitantes, la falta de estimulación de la pareja, una relación de pareja disfuncional, con ausencia de intimidad emocional, la historia sexual de la persona, falta de privacidad, seguridad, creencias culturales, el antecedente de trauma (sexual y/o físico) y las emociones negativas son algunas de las etiologías o causas que llevan al DDSH, por lo cual reducirlo a la necesidad de solucionarlo con el aditivo de una hormona masculina es simplificar una situación mucho más profunda y compleja. Además es crucial interrogar acerca de las medicaciones que se estén consumiendo (Cuadro 1).

La conclusión de la Task Force es que, si bien el DDSH y el DESF se superponen, tienen diferente etiología y prevalencia, y remarca que la relación entre la concentración de andrógenos endógenos y la función sexual permanece incierta.

En resumen, en la actualidad el consenso sugiere, para las mujeres con DDSH sin factores biopsicosociales modificables, el uso de terapia sexual y agentes farmacológicos que actúan en el sistema nervioso central. En las mujeres premenopáusicas, la única droga aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos es la flibanserina en dosis de 100 mg/día; también se usan “off label” el bupropión y la buspirona. En las mujeres posmenopáusicas se suma la posibilidad del uso de terapia hormonal, entre ellas la tibolona, si bien un metanálisis reciente no pudo confirmar el beneficio de la tibolona sobre el DDSH⁷. Inicialmente, la testosterona transdérmica en forma de parches fue aprobada para mujeres con menopausia quirúrgica y DDSH, pero luego de un tiempo los parches salieron del mercado. En Australia está aprobada para mujeres con deficiencia androgénica y síntomas de bajo deseo sexual, mientras que en el resto de los países se administra “off label”.

En el caso de que la testosterona sea considerada como tratamiento, es fundamental solicitar dosaje basal y durante el seguimiento y reevaluación en un lapso prudencial. Asimismo, no se aconseja el uso por vía oral, siendo preferible la vía transdérmica. De todas maneras, si los síntomas no resuelven al cabo de 6 meses, está indicado suspender el tratamiento. En conclusión, hasta tanto no haya estudios que avalen su prescripción, debemos ser cautelosos a la hora de ofrecer este tipo de tratamiento a la mujer posmenopáusica, evaluar detenidamente la indicación y hacer un seguimiento estricto.

Cuadro 1. Listado de medicamentos que pueden afectar la esfera sexual Recuperado de: Clayton AH, Goldstein I, Kim NN, et al.³

Medicación	DDSH	Trastorno excitación	Trastorno orgasmo
Anticolinérgicos	–	+	–
Antihistamínicos	–	+	–
Anfetaminas y anorexígeno	–	–	+
Cardiovasculares			
Hipolipemiantes	+	–	–
β-Bloqueantes	+	–	–
Clonidina	+	+	–
Digoxina	+	+	–
Espironolactona	+	–	–
Metildopa	+	–	–
Hormonales			
Danazol	+	–	–
Agonistas GnRH	+	–	–
Anticonceptivos orales	+	+	–
Antiandrógenos	+	+	+
Tamoxifeno	+	+	–
Análogos GnRH	+	+	–
ACO mínima dosis	+	+	–
Narcóticos	+	–	+
Psicotrópicos			
Antipsicóticos	+	+	+
Barbitúricos	+	+	+
Benzodiazepina	+	+	–
Litio	+	+	+
IRSS	+	+	+
ATC	+	+	+
IMAO	–	–	+
Venlafaxina	+	+	+
Otros			
Antihistamínicos	+	–	–
Indometacina	+	–	–
Ketoconazol	+	–	–
Fenitoína sólida	+	–	–
Inhibidores aromatasa	+	+	–
Agentes quimioterápicos	+	+	–

Referencias (+) = SÍ (–) NO

IRSS: Inhibidores de la recaptación de serotonina; ATC: Antidepresivos tricíclicos;

IMAO: Inhibidores de monoaminoxidasa; GnRH: Hormona liberadora de gonadotropina.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Davis SR, Baber R, Panay N, et al. Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104(10):4660-6.
2. Islam RM, Bell RJ, Green S, et al. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7(10):754-66.
3. Clayton AH, Goldstein I, Kim NN, et al. The International Society for the Study of Women's Sexual Health Process of Care for Management of Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. *Mayo Clin Proc.* 2018; 93(4):467-87.
4. Simon JA, Davis SR, Althof SE, et al. Sexual well-being after menopause: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric* . 2018; 21(5):415-27.
5. Parish SJ, Meston CM, Althof SE, et al. Toward a more evidence-based nosology and nomenclature for female sexual dysfunctions-part III. *J Sex Med.* 2019; 16(3):452-62.
6. Sexual dysfunctions, in 17 conditions related to sexual health. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. Available at: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f160690465>. Accessed 22 July 2019.
7. Nastri CO, Lara LA, Ferriani RA, et al. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6):CD009672.

Deliberaciones éticas ante investigaciones en el área de educación: a propósito de un caso

Sergio Terrasa y Débora Szeinman

RESUMEN

Un equipo investigador liderado por el primer autor de este artículo propuso traducir al español, adaptar transculturalmente y validar un cuestionario para evaluar la competencia de quienes ejercen mentoría en investigación.

Dado que no se trataba de una investigación clínica, en un principio, el equipo investigador le restó importancia a la deliberación ética, asumiendo que este tipo de investigación podría estar exceptuada de ser evaluada por un Comité Independiente de Ética. Sin embargo, luego de revisar la bibliografía especializada y de varias sesiones de discusión con expertos en ética de la investigación, la opinión del equipo fue cambiando. Este artículo pretende compartir esta experiencia deliberativa con todo equipo involucrado en investigaciones en educación.

Palabras clave: educación, investigación, ética, mentores.

ETHICAL DELIBERATIONS ABOUT RESEARCH IN THE AREA OF EDUCATION: ABOUT A CASE

ABSTRACT

A research team led by the first author of this article proposed to translate into Spanish, adapt cross-culturally and validate a questionnaire to assess the competence of those who do research mentoring.

Since it was not a clinical investigation, initially, the research team downplayed ethical deliberation, assuming that this type of research could be exempted from being evaluated by an Independent Ethics Committee. However, after reviewing the specialized literature and several discussion sessions with experts in research ethics, the opinion of the team changed.

This article aims to share this deliberative experience with any team involved in education research.

Key words: education, research, ethics, mentors.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2019; 40(1): 39-42.

¿QUÉ HACE QUE ESTE PROYECTO MEREZCA SER CONSIDERADO UNA INVESTIGACIÓN?

A la hora de reflexionar sobre los dilemas éticos con los que se enfrenta la investigación en educación, la primera pregunta que nos surgió a los autores de este artículo es si esta propuesta de trabajo —la traducción al español, la adaptación transcultural y la validación de un cuestionario para evaluar la competencia de quienes ejercen mentoría en investigación¹— realmente está encuadrada en lo que hoy llamamos investigación, ya que se superpone a lo que podría ser considerado la adaptación local de una tecnología desarrollada originalmente en otra población. Sin embargo, luego de pensarlo y discutirlo, acordamos que, en dicha propuesta, subyace una pregunta de investigación que pretende obtener conocimiento generalizable²,

por lo menos a nivel local. Por otro lado, esta pregunta tratará de ser respondida a través de un proceso sistemático y reproducible, lo que definitivamente le hace merecer el estatus de investigación.

Las preguntas de investigación subyacentes son: *¿Es posible adaptar al entorno local una herramienta desarrollada previamente en otro entorno lingüístico y cultural? ¿Serán válidas sus mediciones en nuestro medio?*

¿QUÉ TIPO DE INVESTIGACIÓN ES?

La traducción, adaptación transcultural y validación de un cuestionario que evalúa la calidad de una mentoría o tutoría en investigación puede ser enmarcada respecto de sus aspectos disciplinarios en el campo de la investigación en educación de profesionales^{2,3} y, respecto de lo metodológico, en una investigación en la que participarán sujetos de investigación humanos, por lo que consideramos que caben estos dos niveles de análisis.

REFLEXIÓN ÉTICA DESDE LA PERSPECTIVA DE LAS INVESTIGACIONES EN EDUCACIÓN

Como sostiene García Rillo⁴, este aspecto de deliberación ética forma parte de lo que se conoce como ética aplicada, ya que procura aplicar a su campo los principios de la ética

general e incluye valores y hábitos propios de su disciplina a la hora de "...analizar los elementos de carácter moral que influyen en las decisiones que se van tomando durante el proceso de la investigación". Este mismo autor sostiene que, si bien parece obvia la necesidad de una conducta ética durante el desarrollo del proceso de toda investigación en educación, es frecuente que en este tipo de proyectos tal conducta no esté explicitada, como lo han documentado San Martín y col.⁵, quienes, luego de revisar 641 artículos y ensayos de investigación en educación, concluyeron que "...apreciamos panorámicamente una penuria de aspectos éticos estrictamente explícitos".

EL CONFLICTO ENTRE LOS VALORES SOCIALES Y LOS INDIVIDUALES

Vale destacar que en la ejecución de una investigación en educación –en nuestro caso, la adaptación local de un cuestionario para evaluar la competencia de quien ejerce mentoría en investigación– pueden entrar en conflicto *valores sociales* y *valores individuales*.

Podemos resumir globalmente que este tipo de conflicto sucede cuando entran en pugna la necesidad social de contar con un nuevo conocimiento que será útil para una buena parte de la población y la necesidad de no dañar a los participantes individuales de la investigación que será necesario llevar adelante para que ese conocimiento socialmente valioso pueda obtenerse.

Podemos entender como *valores sociales* los vinculados al beneficio público que podría alcanzarse a partir del conocimiento obtenido o del desarrollo de alguna tecnología en particular. Esta postura deriva de la ética utilitarista, representada por Bentham⁶, en la que predominan los intereses de la sociedad por sobre los del individuo particular. En contraposición, entendemos como *valores individuales* todos los concernientes al bienestar y el resguardo de los individuos que participan en el propio proceso de investigación que permitirá obtener los conocimientos o desarrollos antedichos (en nuestro caso, los sujetos de investigación que participarán de la adaptación transcultural y la validación del cuestionario de mentoría).

Para preservar sus derechos y su seguridad consideramos razonable basarnos en la Ética de los principios propuesta por Beauchamp y Childress⁷, que será de ayuda para la reflexión sobre este caso, durante la discusión del segundo aspecto enunciado al principio de este documento.

REFLEXIÓN ÉTICA RESPECTO DE LA PARTICIPACIÓN DE PERSONAS QUE CONTESTAN ENCUESTAS

Los autores de la *Guía para Investigaciones en Salud Humana*⁸ definen cuatro categorías básicas de riesgo; entre ellas nos interesan, a propósito de esta investigación, las de riesgo menor, que son aquellas limitadas a encuestas y entrevistas.

Con el objetivo de resguardar a los sujetos de investigación, al igual que otros autores², la Guía⁸ recomienda que este tipo de propuestas de investigación, con riesgos menores, sean evaluadas por un Comité de Ética independiente y que, al momento de invitarlos a participar, además, los sujetos de investigación participen de un proceso de consentimiento informado, con el objetivo de preservar su autonomía, recibiendo la información necesaria para decidir de acuerdo con sus valores, intereses y preferencias. Esto implica que estaremos asumiendo que se trata de personas autónomas, con capacidad de autodeterminación para tomar una decisión en forma voluntaria. Vale destacar que Beauchamp y Childress⁷ definen, como condiciones para ejercer la autonomía, el conocimiento y la comprensión para decidir, y la ausencia de coacciones internas y externas para poder llevar a cabo libremente lo decidido. Por otro lado, los *Principios éticos y las directrices para la protección de sujetos humanos de investigación del Informe Belmont*⁹ dividen el principio de respeto de las personas, en dos exigencias morales separadas: la de reconocer la autonomía de las personas y la de proteger a aquellas con autonomía disminuida.

Respecto de las medidas de protección para respetar la autonomía de los participantes potencialmente vulnerables –entendida la vulnerabilidad de una persona como su capacidad disminuida para defender sus propios intereses–, vale destacar que, cuando un estudiante es "invitado" a participar como sujeto de una investigación por su docente, no se encuentra en pleno uso de su autonomía ya que la relación entre un docente y su alumno –en este caso, una persona que ejerce la mentoría en investigación y otra que la recibe– es claramente asimétrica en términos de poder, lo que puede implicar un compromiso en su "voluntariedad" para participar de la investigación (vulnerabilidad situacional)⁸. Respecto de este último punto vale recordar que, como recomienda el Informe Belmont⁹: "...las personas con autonomía disminuida tienen derecho a ser protegidas".

Es por eso que, para proteger a los participantes y para asegurar su voluntariedad, estos deben dar su conformidad para participar mediante un proceso de consentimiento informado y, además, recibir información sobre los mecanismos que serán empleados con el fin de proteger la confidencialidad de sus respuestas, lo que debería estar detallado en el documento que firmen para dar su consentimiento informado. De esta forma, una vez que el participante conozca de qué se tratará la investigación, qué deberá hacer y cómo se respetará la confidencialidad de sus respuestas, podrá tomar una decisión informada que respetará su voluntariedad y disminuirá su vulnerabilidad situacional.

Si entendemos el principio de beneficencia –según lo han conceptualizado Beauchamp y Childress– como la obligación moral de actuar en beneficio de otros⁷, es importante

que la investigación maximice los beneficios y reduzca la probabilidad de causar daño. En este caso, consideramos que la probabilidad de causar daños estaría vinculada a que se revele la información de las contestaciones de algún participante al mentor/tutor que es blanco de la calificación que aquel está realizando, y al riesgo de represalias potenciales para el estudiante o investigador joven que esta violación de la confidencialidad podría desencadenar. Este razonamiento se imbrica con el de respetar el principio de no maleficencia –obligación moral de no dañar a otros⁷– que en ese caso podría interpretarse como la minimización de los potenciales daños evitables a los participantes de este trabajo. Como sostenía Claude Bernard, “...uno no debe lastimar a las personas, no importa los beneficios que pudiera traer a otros”.

En cuanto al principio de justicia –selección equitativa de los participantes⁷–, vale destacar que las personas candidatas a participar en la investigación pertenecen a la misma población¹⁰ que podría acceder a los beneficios potenciales que implicaría contar con una herramienta validada al castellano para evaluar la competencia en la mentoría en investigación.

RESGUARDOS ÉTICOS PARA TENER EN ESTA INVESTIGACIÓN

Consideramos que varios de los siete puntos propuestos por Emanuel¹⁰ son relevantes a la hora de evaluar esta propuesta de investigación desde el punto de vista ético. Contar con un instrumento que permita evaluar la calidad de la mentoría/tutoría de investigación tiene valor social, ya que permitirá diseñar acciones para mejorar y evaluar su resultado; y, dado que dicho instrumento será validado científicamente, maximizaremos las probabilidades de obtener una herramienta capaz de discriminar entre mentorías de diferente calidad desde la perspectiva de quien la recibe. Los sujetos invitados a participar serán seleccionados a partir de la población candidata a beneficiarse –principio de justicia⁷⁻⁹– de que contemos en el futuro con un cuestionario validado para evaluar la calidad de la mentoría en investigación: alumnos de programas de formación de futuros investigadores, becarios de agencias de investigación, etcétera.

La proporción entre los riesgos y los beneficios es ampliamente favorable ya que los riesgos son mínimos, puesto que la información será manejada en forma confidencial, y los beneficios potenciales son claros, ya que dicho instrumento permitirá monitorizar el desempeño de los docentes de los futuros investigadores en salud.

Esta investigación tendrá un mínimo de tres evaluaciones independientes: a) la del Comité de Ética de Protocolos de Investigación (antes de comenzar); b) la del jurado de tesis (cuando esté terminada); c) la evaluación de los pares, cuando sean enviados sus resultados a alguna publicación científica o a algún foro o congreso.

Dado que permite garantizar que quienes participen de la investigación lo hagan en concordancia con sus valores, intereses y preferencias –como recomiendan el Consejo de la Asociación Británica de Investigación en Educación (en inglés BERA)³, la *Guía para Investigaciones en Salud Humana*⁸, Egan-Lee² y Mondragón¹¹–, este equipo de investigación propone invitarlos a consentir su participación luego de haberlos informado de los aspectos que se detallan a continuación: que dicha encuesta estará siendo realizada en el contexto de una investigación cuyo propósito es validar en nuestro medio una versión abreviada del cuestionario que evalúa la percepción de la calidad de la mentoría en investigación en la que esta persona ha estado involucrada –o lo está actualmente– durante su formación académica en investigación (Licenciatura, Especialización, Maestría, Doctorado o Posdoctorado); que dicho cuestionario acaba de ser traducido y adaptado transculturalmente por el investigador que lo está invitando a contestarlo; que se lo/a está invitando a participar debido a que él/ella tiene alta probabilidad de haber estado involucrado/a en un vínculo académico como el que el cuestionario pretende evaluar; que la duración estimada de su participación consistirá en la suma del tiempo atribuible al llenado del cuestionario (unos seis minutos); que él/ella no se beneficiará de los resultados de la investigación pero que esta puede suponer beneficios potenciales para la comunidad ya que posibilitará contar con una herramienta que permitirá monitorizar el desempeño de los mentores que tendrán a cargo la formación de los futuros investigadores; que su participación será voluntaria y que no recibirá retribución por participar ni represalias por no participar, ni pérdida alguna de beneficio. Dado que el llenado del cuestionario supone una participación activa del sujeto invitado a la investigación, se considerará que quien luego de haber leído la información precedente comience a llenar los cuestionarios –sea en papel o en soporte electrónico–, estará consintiendo en participar (Cuadro 1).

Dado que parte de la validación del cuestionario¹ será realizada invitando a los participantes por correo electrónico, para garantizar la comprensión del texto de invitación en el consentimiento informado y como recomiendan los autores de la *Guía para Investigaciones en Salud Humana*⁸, el equipo investigador decidió poner a disposición de los voluntarios una dirección de correo electrónico y un número de teléfono a fin de que puedan ampliar la información que necesiten para tomar la decisión de participar o no de la investigación.

La información recabada será tratada en forma confidencial, ya que la evaluación que realizará el o la participante será respecto de personas que pueden tener lugares de mayor poder que él, por lo menos en lo que a su vínculo educativo se refiere, lo que la vuelve información sensible. Por esta misma razón, las invitaciones para participar de la investigación serán realizadas por algún investigador o in-

Cuadro 1. Modelo de consentimiento propuesto

Lo/a invitamos a participar del proceso de validación al idioma español del cuestionario publicado por Fleming y col. 1, que evalúa la competencias de mentores/as o tutores/as en investigación. Hemos pensado en usted ya que, dados sus antecedentes académicos, suponemos que puede haber estado involucrado/a en alguna relación de tutoría o mentoría.

Este cuestionario procura que usted reflexione sobre su experiencia con UNA SOLA persona que sea actualmente o haya sido su tutor/a o mentor/a en investigación. Por favor califique en una escala de uno a siete puntos cada una de las habilidades de su tutor/mentor en investigación que se enumeran a continuación, reservando el mínimo puntaje (un punto) para el peor desempeño y el máximo puntaje (siete puntos) para el mejor desempeño. Cuando considere que no posee elementos para evaluar algún ítem, marque la opción "No evaluable".

Le llevará unos seis minutos contestar este cuestionario. Al responderlo, asumiremos que usted está dando consentimiento en participar de esta investigación. Le aseguramos que sus respuestas serán manejadas en forma confidencial.

vestigadora que en ese momento no esté involucrado con él en un vínculo de mentoría o en un vínculo docente-alumno. Otro de los recaudos para asegurar la confidencialidad de la información será mantener a resguardo, con acceso exclusivo para los investigadores del estudio, las respuestas de los sujetos de investigación. El archivo que contendrá las respuestas de las personas que participen de la investigación será guardado bajo una clave.

Por otro lado, si quien contesta el cuestionario no tiene certeza de que sus respuestas serán manejadas en forma confidencial, aumentan las probabilidades de que estas no sean sinceras, lo que introducirá sesgos que condicionarán una peor calidad metodológica del trabajo.

IMPORTANCIA DE LA COMUNICACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LAS INVESTIGACIONES

Un requisito ineludible para que una investigación sea ética es la comunicación de sus resultados. Si bien este requisito no puede ser evaluado al momento de la evaluación del

proyecto, el Comité Independiente de Evaluación de Protocolos de Investigación puede solicitar que este incluya el plan de divulgación de sus futuros hallazgos.

Por otro lado, algunos autores¹³ proponen que dicho comité cumpla un papel en la auditoría de que este compromiso se cumpla y que, ante la presentación de un proyecto de investigación, controle que los autores de la propuesta hayan difundido los resultados de sus investigaciones previas.

CONCLUSIÓN

En este tipo de trabajos de investigación, donde los datos se recaban a través de encuestas o cuestionarios, los resguardos éticos más relevantes son asegurar la voluntariedad de los/as participantes a través del proceso de consentimiento informado, respetando su autonomía y, por otro lado, resguardarlos/as del principal riesgo de este tipo de investigación que es el inherente a la violación de la confidencialidad de sus respuestas.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Fleming M, House S, Hanson VS, et al. The Mentoring Competency Assessment: validation of a new instrument to evaluate skills of research mentors. *Acad Med.* 2013; 88(7):1002-8.
2. Egan-Lee E, Freitag S, Leblanc V, et al. Twelve tips for ethical approval for research in health professions education. *Med Teach.* 2011; 33(4):268-72.
3. Council of the British Educational Research Association. *Ethical Guidelines for Educational Research* [Internet]. London; 2011. Pp. 1-11. Disponible en: www.bera.ac.uk
4. García Rillo A. Aspectos éticos de la investigación en educación médica. *Investig en Educ Medica.* 2012; 1(1):28-34.
5. San Martín Ramírez V. Presencia implícita y explícita de temas éticos en investigaciones y ensayos educativos actuales. *Rev Mex Invest Educ.* 2007; 12(35):1289-308.
6. Soto Aparicio F, Gutiérrez Orozco J, Maestre Preciado N. Reflexiones sobre ética mínima. *Rev Derechos y Valores.* 2005; 8(16):227-40.
7. Lolas F, Quezada A, Rodríguez E. *Investigación en Salud. Dimensión Ética.* CIEB, Universidad de Chile; 2006.
8. Ministerio de Salud de la Nación. Presidencia de la Nación. Guía para investigaciones en salud humana. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación Argentina; 2008. P. 1-47.
9. Comisión Nacional para la protección de sujetos humanos de investigación biomédica y de comportamiento. Informe Belmont. Principios éticos y directrices para la protección de sujetos humanos de investigación. 1979. Pp. 1-13.
10. Emanuel E. ¿Qué hace que la investigación clínica sea ética? Siete requisitos éticos. En: Pellegrini AMR(editor). *Investigación en Sujetos Humanos: Experiencia Internacional.* Santiago de Chile: OPS/OMS; 1999. Pp. 33-46.
11. Mondragón-Barrios L. Consentimiento informado: una praxis dialógica para la investigación. *Rev Invest Clin.* 2009; 61:73-82.
12. Fleming M, House S, Hanson VS, et al. The Mentoring Competency Assessment: validation of a new instrument to evaluate skills of research mentors. *Acad Med.* 2013; 88(7):1002-8.
13. Goldacre B. How to Get All Trials Reported: Audit, Better Data, and Individual Accountability. *PLoS Med* 2015; 12(4): e1001821.



Reglamento general de presentación de artículos

La *Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires* publica trabajos originales relevantes para la medicina y las áreas relacionadas. Se aceptan contribuciones en idioma español o inglés de autores tanto pertenecientes a la Institución como externos a ella.

Instrucciones generales de presentación

Todos los originales presentados quedan como propiedad permanente de *Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires*, y no podrán ser reproducidos en forma total o parcial sin el consentimiento de esta. En el caso de que se publique el trabajo, el/los autor/es cede/n en forma exclusiva al Departamento de Docencia e Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación de su trabajo, por cualquier medio o soporte.

No se aceptarán trabajos que hayan sido publicados (excepto como resúmenes de presentación en congresos) ni que estén en consideración para su publicación en otra revista.

Presentación de los trabajos

- En formato electrónico, a la dirección: revista@hospitalitaliano.org.ar

Dirigido a Dr. José Alfie, Director de Revista

Se aceptarán trabajos para las Secciones:

Carta al editor, Artículo Original, Comunicaciones breves, Artículo de Revisión, Mini revisión Educación médica, Caso Clínico, Imágenes en Medicina Interna y Cirugía, Pregunta al experto, Notas sobre Estadística e Investigación, El Hospital Italiano en Medline, Videos en Medicina, Actualización y Avances en Investigación, Humanidades e Iconografía Dermatológica.

Más detalles en <https://www1.hospitalitaliano.org.ar/#/edu/home/revista/seccion/6997>

El Comité de Revista puede recomendar al autor responsable la adaptación de su trabajo a otra sección en la etapa inicial de revisión o como consecuencia de la evaluación por pares.

Estructura de los trabajos y datos de la primera página

Autores: se deberá consignar el autor responsable del artículo al cual se dirigirá al Comité de Revista en cualquiera de las etapas del proceso de publicación. La Revista se basa en los criterios para autoría de la ICMJE (*International Committee of Medical Journal Editors*). Ingresar (http://www.icmje.org/ethical_1author.html)

Datos de los autores: nombre completo, cargo académico, servicio e institución a la cual pertenecen, institución en la que se realizó el trabajo. *Autor responsable:* datos completos, dirección postal y electrónica

Título del trabajo: en castellano e inglés; y en caso de que el título posea más de cuatro (4) palabras, un título abreviado de no más de cuatro (4) palabras para las cabeceras de las páginas.

Resúmenes: todos los trabajos deberán incluir un resumen de no más de 250 palabras en castellano e inglés.

Palabras clave: deben representar el contenido de su manuscrito y ser específicas de su campo o subcampo de actividad científica. Puede utilizar palabras tomadas del texto o términos Mesh (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>). Enviar no más de 10 palabras clave en castellano e inglés.

Consentimiento de publicación, originalidad y conflicto de intereses

Los autores darán el consentimiento para la publicación del trabajo, asegurarán su originalidad y revelarán cualquier conflicto de intereses mediante una carta tipo solicitada a la Revista (revista@hospitalitaliano.org.ar)

Autoría: La Revista se basa en los criterios para autoría de la ICMJE (*International Committee of Medical Journal Editors*). Ingresar (http://www.icmje.org/ethical_1author.html)

Agradecimientos: Solo cuando se lo considere necesario y en relación a personas y/o instituciones. Se pueden incluir colaboradores que no cumplan los criterios de autoría, por ejemplo personas que brindaron ayuda técnica, colaboraciones en la redacción del manuscrito o las direcciones de departamentos cuya participación sea de carácter general.

Referencias: deberá contener únicamente las citas del texto e irán numeradas correlativamente de acuerdo con su orden de aparición en aquel. Las referencias a comunicaciones personales y otros datos no publicados deben colocarse entre paréntesis () en el texto (no en las Referencias). Figurarán los apellidos y las iniciales de los nombres de todos los autores (si son hasta tres), sin puntos, separados unos de otros por comas. Si son más de tres, indicar los tres primeros y agregar "et al."; la lista de autores finalizará con punto (.). A continuación se escribirá el título completo del trabajo, separado por un punto (.) del nombre abreviado según el Index Medicus de la Revista en el que se encuentra publicado el trabajo y año de aparición en aquella, seguido por punto y coma (;). Volumen en números arábigos seguido por dos puntos (:) y números de la página inicial y final, separados por un guión (-). Tratándose de libros la secuencia será: Apellido e inicial(es) de los nombres de los autores (no utilizar puntos en las abreviaturas y separar uno del otro por coma), punto (.). Título del libro, punto (.). Número de la edición, si no es la primera, y ciudad en la que fue publicado (si se menciona más de una colocar la primera) dos puntos (:). Nombre de la editorial, coma (,). Año de la publicación, dos puntos (:). Número del volumen (si hay más de uno) precedido de la abreviatura "vol.", punto y coma (;). Número de las páginas inicial y final separadas por un guión, si la cita se refiere en forma particular a una sección o capítulo del libro. Ver ejemplos en: <https://goo.gl/f7BBX6>.

Material gráfico: los gráficos, tablas, fotografías y figuras irán numerados correlativamente por orden de aparición en el texto.

Todos deberán llevar un título y leyenda (las abreviaturas utilizadas deberán aclararse en la leyenda) indicadas en el archivo de texto. Las fotografías de observaciones microscópicas llevarán el número de ampliación efectuada y una flecha que indique la orientación (ej.: ↑ arriba); para aquellas que hayan sido modificadas de alguna manera con respecto al original deberá incluirse la foto original.

Las fotografías deberán tener una resolución igual o mayor a 300 dpi, en formato jpg y ser enviadas por mail a revista@hospitalitaliano.org.ar.

No se aceptarán fotografías de pacientes sin su autorización, ni imágenes escaneadas o tomadas de otras publicaciones sin el permiso correspondiente.

Proceso de publicación, ver <https://goo.gl/BqNwxV>

General guidelines for article submission, see <https://goo.gl/WbC9md>



General guidelines for article submission

The Journal of the Hospital Italiano de Buenos Aires publishes original and relevant papers in the field of medicine and related areas. Contributions in Spanish or English from authors belonging to our institution and external to it are accepted.

General instructions for submission

All of the original articles are kept as permanent property of Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires, and cannot be partially or totally reproduced without proper authorization. If an article is published, the author/s exclusively concede the rights of reproduction, distribution, translation and communication by any means to the Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires.

Articles submitted must be unpublished (except those presented as summaries in congresses) and must not be simultaneously submitted to a review process in other publications. If so, they will not be accepted.

Paper submission

- In electronic format, to the following email: revista@hospitalitaliano.org.ar

Articles must be addressed to Jose Alfie, M.D, Journal Director.

Submissions for the following Sections will be accepted:

Obituary, Letters to the editor, Articles, Review Articles, Mini Review, Medical Education, Clinical Case, Images in Internal Medicine and Surgery, Ask the Expert, Notes on statistics and research, The Hospital Italiano in Medline, Videos in medicine, Update and Advances in Research, Humanities, Iconography Dermatologic.

More details: <https://www1.hospitalitaliano.org.ar/#/edu/home/revista/seccion/6997>

The Journal Committee might give the author a recommendation to adapt his work to be submitted to another section during the initial phase of review or as a consequence of peer evaluation.

Article structure and first page data

Authors: there must be a corresponding author to whom the Journal's Board will address during the whole process prior to publication. The Journal is based on the criteria for authorship of the ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) (http://www.icmje.org/ethical_1author.html).

Author's data should include: complete name, academic position, department and institution they belong to, institution where the work was done, zip code and e mail from the responsible author. Responsible author: complete data, postal and electronic address

Title of the article: in Spanish and English; and given the case that the title has more than four (4) words, an abbreviated title with no more than four (4) words for headings.

Summaries: all articles should include a 250 word summary in Spanish and in English.

Key words: they must represent the content of your manuscript and be specific to your field or subfield of scientific activity. You can use words taken from the text or Mesh terms (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>). Send no more than 10 keywords in Spanish and English.

Publication consent, originality and disclosures: Authors should give their consent for publication, they will assure they

are original publications and will send their disclosure by means of a public letter to the Journal (revista@hospitalitaliano.org.ar)

Authorship: The Journal uses the authorship criteria from the ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors). Please refer to <http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>

Acknowledgements: Only when necessary and regarding persons and / or institutions. Contributors that do not qualify for authors can be included, as for example, those that helped from the technical standpoint or helped writing the article, etc.

References: they should only include those quoted in the text and will be numbered in order of appearance. References to personal communications or other unpublished data should be placed in between brackets () in the text (and not in the References). Last names and initials of all authors will be listed (if they are up to three), without end marks and separated with commas one from the other. If there are more than three authors, name the first three and then use "et al."; the author's list will end with an end mark (.). The article's complete title must be written down, separated by an end mark (.) from the abbreviated form according to the Index Medicus of the Journal where the article and the year of publication appear followed by a semicolon (;). The volume should appear in Arabic numbers followed by colon (:) and the numbers of reference both from beginning and end pages, separated by a dash (-).

If it were a book, the sequence will be: Last name and initial(s) from the authors (do not use end marks in abbreviations or separate one from the other with a comma (,)). Title of the book, end mark (.). Edition number, if it is not the first edition and the city where it was published (if more than one is mentioned, please use the first one only) colon (:). Name of the publisher, comma (,). Year of publication, colon (;). Number of the volume (if there is more than one) with the shortening "vol.", semicolon (;). Number of pages from the initial page to the last page with a dash in the middle, whenever the quotation refers to a special section or chapter of the book. See examples at: <https://goo.gl/f7BBX6>

Graphs: Tables should be numbered by roman numerals before its title. The same applies for graphs and figures.

They should all have a title and a brief description (abbreviations and acronyms must be clarified in this description) indicated in the text's file.

Microphotographs should specify the magnification used. For those photos that have been modified in some way, the original one should also be included.

Photos should have a resolution of 300 dpi or higher and must be handed in either in CD format or sent by e mail to: revista@hospitalitaliano.org.ar.

Patient's photos without the proper authorization will not be accepted. The same applies for scanned images or images taken from other journals without the corresponding authorization.

Publishing process, <https://goo.gl/BqNwxV>



TRATAMIENTOS DE ALTA PRECISIÓN ADAPTADOS A CADA PACIENTE

▶

- 3D** Radioterapia Tridimensional Conformada
- IMRT-VMAT** Radioterapia de Intensidad Modulada
- IGRT** Radioterapia Guiada por Imágenes
- SBRT** Radioterapia Estereotáxica Extracraneal
- SRS** Radiocirugía Estereotáxica Craneal
- TBI** Irradiación Corporal Total 3D Conformada
- BQT 3D HDR** Braquiterapia Tridimensional de Alta Tasa de Dosis
- TSEI/RTSEI** Baño de Electrones

Central de Turnos: (11) 4958-1213 (líneas rotativas) . info@mevaterapia.com.ar . www.mevaterapia.com.ar

Sede Central: Tte. Gral. J. D. Perón 3931/ 3937 (C1198AAW) . C.A.B.A. Argentina

Sucursales: Barrio Norte . Recoleta . San Justo . Castelar . Avellaneda . Lomas de Zamora . Quilmes

 **HOSPITAL ITALIANO**
de Buenos Aires

Servicio de Radioterapia



Instituto Universitario
Hospital Italiano

HOSPITAL ITALIANO
de Buenos Aires

Maestrías y Doctorados

Abierta la inscripción 2020

Seguí construyendo tu futuro profesional en un entorno ideal para la formación de Posgrado.

DCS

Doctorado en Ciencias de la Salud

→ INICIO
13 de abril

→ MODALIDAD
presencial intensiva

MEPS

Maestría en Educación para Profesionales de la Salud

→ INICIO
6 de abril

→ MODALIDAD
semi-presencial

MIC

Maestría en Investigación Clínica

→ INICIO
16 de abril

→ MODALIDAD
presencial

MNA

Maestría en Neuropsicología Aplicada

→ INICIO
17 de febrero

→ MODALIDAD
presencial

FVF

Formación en Vínculos y Familia

→ INICIO
20 de marzo

→ MODALIDAD
presencial intensiva

POS-
GRA-
DO.

Más información

posgrado.hospitalitaliano.edu.ar

*Enseñamos lo
que sabemos hacer*



Hospital Académico acreditado por
Joint Commission International



Buenos Aires, Argentina

Juan D. Perón 4399, C.A.B.A
Lunes a viernes de 9:00 a 13:00 hs y de 14:00 a 17:00hs
Teléfono: (+5411) 4959-0200 Internos 5729 / 8477 / 5324
WhatsApp: (+5411) 3135-5285
www.hospitalitaliano.edu.ar



Instituto Universitario
Hospital Italiano



HOSPITAL ITALIANO
de Buenos Aires