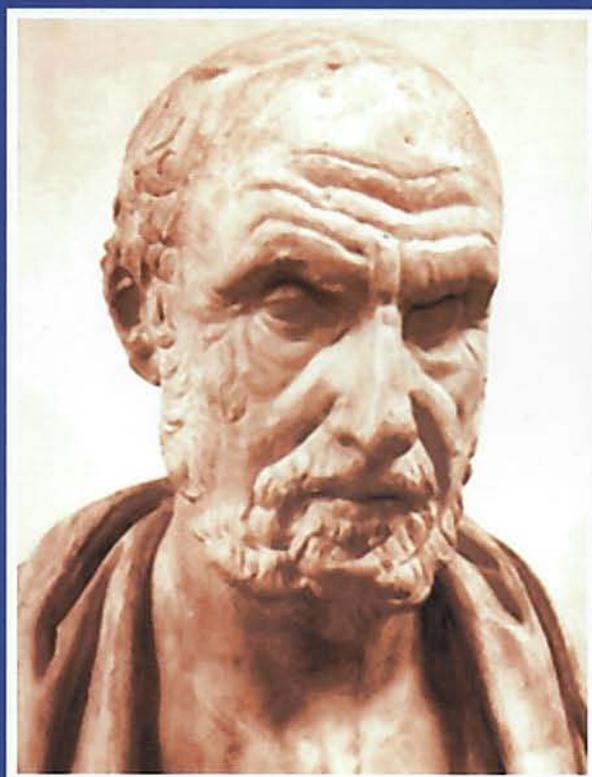


# FRONTERAS

EN MEDICINA

Publicación Científica del Hospital Británico de Buenos Aires



## En este número

Trabajo Original

**Impacto del desarrollo de injuria renal aguda  
y demás parámetros en la mortalidad de la sepsis severa  
en el área de cuidados intensivos**

Editorial - Artículo Especial - Caso Clínico - Historia de la Medicina - Caminos Críticos

# FRONTERAS

## EN MEDICINA

Publicación Científica del Hospital Británico de Buenos Aires

	<b>EDITORIAL</b>	<b>6</b>
	<b>TRABAJO ORIGINAL</b>	<b>8</b>
Impacto del desarrollo de injuria renal aguda y demás parámetros en la mortalidad de la sepsis severa en el área de cuidados intensivos		
<i>Trimarchi H, Nozieres C, Campolo Girard V, Smith C, Lombi F, Mendoza H, Soloaga E, Young P, Pomeranz V, Forrester, Pereyra H, Chertcoff J, Ubaldini J</i>		
	<b>ARTÍCULO ESPECIAL</b>	<b>19</b>
Astenia, enfoque práctico para el internista		
<i>Pablo Young, Bárbara C. Finn, Héctor J. Peroni, Ramiro S. Feijoo, María L. Fernández Recalde, Nicholas Emery, Florencia Álvarez, Julio E. Bruetman</i>		
	<b>CASO CLÍNICO</b>	<b>31</b>
Osteonecrosis mandibular por bisfosfonato intravenoso		
<i>Pablo Young, Bárbara C. Finn, Roque S. Adan, María Victoria Pinoni, Edwing M. Rodríguez Pabón, Julio E. Bruetman, Juan S. Lasa.</i>		
	<b>HISTORIA DE LA MEDICINA</b>	<b>38</b>
La medicina griega antigua y sus más famosos protagonistas		
<i>Juan D.C. Emery</i>		
	<b>CAMINOS CRÍTICOS</b>	<b>47</b>
Evaluación y manejo del paciente con síncope		
<i>Estepo J.F., Cáceres Monié C.R.</i>		
	<b>REGLAMENTO DE PUBLICACIÓN</b>	<b>51</b>

## Staff Editorial

### — Dirección Científica —

Álvarez, José A. (*Hemodinamia*)  
Barreira, Juan Carlos (*Reumatología*)  
Bernaciak, Jorge (*Clínica Médica*)

### — Editores Asociados —

Avaca, Horacio (*Cardiología*)  
Bogetti, Diego (*Cirugía general*)  
Bottaro, Federico (*Clínica médica*)  
Castagneto, Gustavo (*Cirugía general*)  
Ceresetto, José (*Hematología*)  
Colombato, Luis (*Gastroenterología*)  
Del Sel, Hernán (*Ortopedia y traumatología*)  
Duartes Noé, Damián (*Reumatología*)  
Emery, Nicolás (*Clínica médica*)  
Fernández, Nora (*Hepatología*)  
Ferne, Lucila (*Pediatría*)  
Fleire, Gonzalo (*Clínica médica*)  
Forrester, Mariano (*Nefrología*)  
Greco, Fernanda (*Pediatría*)  
Kudrle, Cynthia (*Cardiología*)  
Laborde, Hugo (*Reumatología*)  
Leiva, Gustavo (*Cardiología*)  
Migliaro, Guillermo (*Cardiología*)  
Pellegrini, Debora (*Clínica médica*)  
Pirchi, Daniel (*Cirugía general*)  
Quadrelli, Silvia (*Neumonología*)  
Sardi, Juan (*Ginecología*)  
Spina, Juan Carlos Jr. (*Diagnóstico por imágenes*)  
Trimarchi, Hernán (*Nefrología*)  
Ubal dini, Jorge (*Terapia intensiva*)  
Verdaguer, María (*Psiquiatría*)  
Young, Pablo (*Clínica médica*)

### — Staff Editorial —

Amido, Gustavo (*Psiquiatría*)  
Bernabó, Oscar (*Patología mamaria*)  
Bruetman, Julio (*Clínica médica*)  
Bullorsky, Eduardo (*Hematología*)  
Chertcoff, Julio (*Neumonología*)  
Chimondeguy, Domingo (*Cirugía Torácica*)  
Ebner, Roberto (*Oftalmología*)

Errea, Francisco (*Cirugía plástica*)  
Ferraro, Hector (*Clínica médica*)  
Efron, Ernesto (*Infectología*)  
Fernández Pardal, Manuel (*Neurología*)  
Macadam, Jaime (*Medicina física y rehabilitación*)  
Malbrán, Alejandro (*Alergia e inmunología*)  
Mancini, Blas (*Cirugía cardiovascular*)  
Manuale, Osvaldo (*Cardiología*)  
Marini, Mario (*Dermatología*)  
Maya, Gustavo (*Ginecología*)  
Martino, Diana (*Medicina nuclear*)  
Misiunas, Alejandro (*Endocrinología, metabolismo y diabetes*)  
Nolazco, Alejandro (*Urología*)  
Perasso, Osvaldo (*Anestesiología*)  
Porto, Eduardo (*Cirugía general*)  
Ruggieri, Victor (*Neurología infantil*)  
Salomón, Mario (*Coloproctología*)  
Santa Cruz, Juan José  
(*Medicina, higiene y seguridad en el trabajo*)  
Seara, Gustavo (*Otorrinolaringología*)  
Sibbald, Andrés (*Pediatría*)  
Silva, Carlos (*Oncología*)  
Spina, Juan Carlos (*Diagnóstico por imágenes*)  
Torino, Rafael (*Neurocirugía*)  
Turyk, Susana (*Genética*)  
Velázquez, Humberto (*Obstetricia*)  
Venditti, Julio (*Histopatología*)

### — Consejo de Asesores —

Bozzo, José (*Psiquiatría*)  
Emery, Juan (*Clínica médica*)  
Humphreys, Juan (*Cardiología*)  
Mc Lean, Leonardo (*Patología mamaria*)  
Mihura, Martin (*Cirugía*)  
Speranza, Juan Carlos (*Urología*)

### — Consultora de Bioestadística —

Marina Koury (*metodóloga*)

### — Secretaria —

Andrea Barilá

## Fronteras en Medicina

es una realización editorial de:

**EDICIONESDELA  
GUADALUPE**

edicionesdelaguadalupe@fibertel.com.ar

Dirección Editorial

Iris Uribarri

Departamento de Arte

Aldana Accomasso

Eugenia Grané

Ayacucho 702, 6°B - C1026AAH

Buenos Aires, Argentina

Tel/fax: 4372-0799 / 4373-0751

# La “Diabetes Mellitus, la enfermedad de los excesos”

**La Federación Internacional de Diabetes (IDF)** estima que existen 250 millones de adultos con diabetes mellitus. La incidencia está aumentando en proporciones pandémicas y se calcula que dentro de 15 años, 380 millones de personas padecerán esta enfermedad.

Esto se desarrolla en paralelo con la epidemia de obesidad que tal vez sea la causa primaria de esta pandemia; en el año 2005 se calculaba la existencia de 400 millones de obesos con previsiones de duplicarse en el año 2015, afectando no sólo a los países industrializados como ocurrió inicialmente, sino también a las naciones con economías menos desarrolladas. Se estima en 22 millones el número de niños obesos que se asocian con diabetes DM tipo II de inicio precoz y con un fenotipo más agresivo que las formas clínicas de la población adulta. La DM es responsable del 7% de la mortalidad global y el 50% de las muertes se deben a eventos cardiovasculares, lo que llevó a varios autores a sugerir que “la DM es en realidad una enfermedad cardiovascular con la glucemia elevada”.

Existen numerosas disparidades étnicas en el inicio y la evolución de esta enfermedad, como por ejemplo en el sudeste asiático donde se desarrolla a una edad más precoz y en Estados Unidos donde las poblaciones Afro-americana e Hispana son afectadas en forma desproporcionada al resto.

Los trabajos de De Fronzo y colaboradores sugieren que en el momento del diagnóstico de DM Tipo II los pacientes han perdido el 80% de la función de sus células beta y cuando un individuo tiene intolerancia a la glucosa en ayunas se ha destruido el 50% del volumen de las mismas.

El conocimiento más profundo y detallado de la fisiopatología de la DM ha permitido el desarrollo en los últimos años de varias drogas que podrían ejercer un efecto protector sobre esta población celular y existen en distintos estadios de investigación clínica varios grupos de fármacos con novedosos mecanismos de acción sobre distintos blancos metabólicos.

Sin embargo, la reciente publicación de los resultados de los estudios Accord y Ad-

vance justifican algunas reflexiones. La importancia de ambos se debe al gran número de pacientes con seguimientos prolongados entre 3.5 y 5 años y a las características basales de los participantes que reproducen a la población adulta habitual con DM Tipo II, edades entre 62 y 66 años, con 8 años de duración previa de la enfermedad y HBA1C con valores promedio entre 7,5% y 8,1%. En ninguno de los 2 estudios se puso énfasis en modificaciones dietéticas y/o cambios en el estilo de vida.

El mensaje más contundente fue que el control intensivo de la glucemia en valores “casi normales” durante 3,5 y 5 años no redujo los eventos cardiovasculares. En el Advance se reconfirmó la evidencia previa sobre la disminución de la microalbuminuria y la consiguiente nefropatía diabética. El dato más preocupante y controvertido del Accord resultó el incremento significativo de la mortalidad general y cardiovascular en la rama de control intensivo que en su diseño inicial trataba justamente de prevenir. Es probable que episodios de hipoglucemia hayan contribuido con estos resultados. El uso de tiazolidindionas (92% en la rama intensiva y 58% en la de tratamiento estandar) y de insulina probablemente expliquen el incremento de 3,5 kg. de peso promedio en la rama intensiva de este estudio con un subgrupo que aumento más de 10 kg. (28%). En el Advance, el cambio de peso corporal no fue significativo.

Estos datos deben sin duda ayudarnos a reflexionar sobre la importancia del cuidado integral del paciente y el énfasis que debe ponerse en el control de la epidemia de obesidad y por otro lado en el paciente con diagnóstico de DM el uso de aspirina, estatinas y el adecuado control de la HTA se asocian con reducciones sustanciales del riesgo cardiovascular.

Se podría concluir que como casi siempre ocurre en medicina “lo mejor es enemigo de lo bueno” y “exceso” en el control de los valores de glucosa plasmática probablemente distorsionen las reales metas a obtener que son un adecuado descenso del peso corporal, revertir el sedentarismo y el control de los factores de riesgo cardiovasculares verdaderos responsables del desarrollo y las complicaciones de esta enfermedad.

**Julio E. Bruetman<sup>1</sup>**

I- Jefe de servicio de Clínica Médica

# Impacto del desarrollo de injuria renal aguda y demás parámetros en la mortalidad de la sepsis severa en el área de cuidados intensivos

Trimarchi H<sup>1</sup>, Nozieres C<sup>2</sup>, Campolo Girard V<sup>1</sup>, Smith C<sup>2</sup>, Lombi F<sup>1</sup>, Mendoza H<sup>2</sup>, Soloaga E<sup>2</sup>, Young P<sup>3</sup>, Pomeranz V<sup>1</sup>, Forrester<sup>1</sup>, Pereyra H<sup>1</sup>, Chertcoff J<sup>2</sup>, Ubaldini J<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología

<sup>2</sup> Servicio de Unidad de Cuidados Intensivos

<sup>3</sup> Servicio de Clínica Médica

Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Dr. Hernán Trimarchi

Perdriel 74, Buenos Aires, Argentina.

Tel: 011 4309-6400

*htrimarchi@hotmail.com*

## Resumen

La sepsis afecta al 40% de los pacientes críticos, siendo su mortalidad de aproximadamente un 30% en el caso de la sepsis grave, y de 75% con injuria renal aguda, la cual sucede en el 20-51% de los casos. Se realizó un estudio prospectivo, observacional, longitudinal en 80 pacientes sépticos graves en 1 año para determinar el desarrollo de injuria renal aguda y su relación con la mortalidad; correlacionar antecedentes clínicos y variaciones del laboratorio con la mortalidad; determinar la tasa de mortalidad de la sepsis grave; relacionar óbito y foco séptico primario; evaluar la predictibilidad de mortalidad según niveles de creatinina de ingreso y sus variaciones finales. Se definieron dos grupos: Óbito (n=55) y No-óbito (n=25). Analizados según la creatinina de ingreso, 39 tenían valores normales de creatinina (10 óbitos) y 41 la presentaban elevada (15 óbitos); según la creatinina de egreso, 48 presentaron creatinina normal y fallecieron 7, mientras que 32 tenían daño renal agudo, de los cuales 18 fallecieron. De los 25 pacientes fallecidos, el 72% presentaron daño renal. De éstos, 7 pacientes vivos y 2 fallecidos requirieron hemodiálisis. El foco primario más frecuente fue el respiratorio (26,4%). El desarrollo de daño renal es un alto predictor de mortalidad en la sepsis, independientemente de los valores iniciales de creatinina. Edad más avanzada, hipertensión arterial, score APACHE más elevado, anemia más severa, hipoalbuminemia, hiperfosfatemia e hiperkalemia se asociaron a mayor mortalidad. La mortalidad global fue 31.3%. La imposibilidad de identificar el foco séptico primario se asoció a mayor mortalidad. El foco respiratorio se relacionó a mayor riesgo de requerir hemodiálisis.

**Palabras clave:** sepsis, injuria renal aguda, creatinina, mortalidad, APACHE, hemodiálisis, SIRS.

## Abstract

### Acute kidney injury in severe sepsis

Sepsis affects 40% of critically ill patients, with a reported mortality of approximately 30% in severe sepsis, raising to 75% when acute kidney injury ensues, which occurs in about 20-51% of cases. The present study consists on a one-year prospective, observational, longitudinal trial undergone in 80 severe septic patients to determine the risk of development of acute kidney injury and its relationship with mortality; the association of the clinical course and blood parameter variations with mortality; the severe sepsis mortality rate; an eventual correlation between death and septic focus, and to assess mortality predictability based on initial creatinine levels and final variations. Two groups were defined: Dead (n=55) and Not-

dead (n=25). According to creatinine on admission, 39 subjects presented with normal creatinine levels (10 deaths) and 41 presented elevated creatinine measurements (15 deaths); regarding final creatinine levels, 48 presented normal levels and 7 patients died, while 32 developed acute kidney injury, with 18 deaths. Of the total of 25 deaths, 72% presented renal injury. Seven alive patients and 2 deceased patients required hemodialysis. The most frequent primary septic focus was the airway (26,4%). The development of kidney injury is a high predictor of mortality in sepsis, independent of initial serum creatinine levels. Older patients, hypertension, a higher APACHE score, a more severe degree of anemia, hypoalbuminemia, hyperphosphatemia and hyperkalemia were associated with a higher mortality rate. The global mortality was: 31.3%. The failure to identify the primary septic focus was associated with higher mortality. The respiratory focus was related with a higher risk to require hemodialysis.

**Key Words:** sepsis, acute kidney injury, creatinine, mortality, APACHE, hemodialysis, SIRS.

## Introducción

La sepsis afecta aproximadamente al 40% de los pacientes internados en una unidad de cuidados intensivos (UCI). La mortalidad global del paciente críticamente enfermo con injuria renal aguda (IRA) es de aproximadamente un 60-75%, comparada con un 27-32% de los pacientes sépticos sin shock y sin IRA y de un 31.5% de los que presentan IRA fuera de la UCI<sup>1</sup>. Por otro lado, se calcula que si bien entre un 20 y un 51% de los pacientes críticos padecen de alguna forma de IRA, cerca del 5% de éstos requiere de algún tratamiento de reemplazo renal, sea éste hemodiálisis, hemofiltración o hemodiafiltración<sup>2,4</sup>. Últimamente se ha señalado que es aparentemente la afectación renal la que determinaría en gran parte la evolución y el mal pronóstico de los pacientes sépticos<sup>5</sup>.

No obstante, los datos son poco uniformes. No existen criterios universales de IRA, razón por la cual las definiciones de esta entidad varían de trabajo en trabajo. Asimismo, si bien los criterios de indicación de reemplazo renal son aceptados universalmente, tanto el momento de iniciación a la misma así como el tipo de tratamiento dialítico, el tiempo

de duración de cada sesión y del número de sesiones, son muy diferentes entre los distintos centros, por lo que los resultados obtenidos son muy disímiles.

Por último, no sólo la función renal al ingreso a UCI de un paciente séptico debe tomarse como predictor de mortalidad de esta población. El desarrollo de IRA durante la internación es un evento no menor que creemos debe evaluarse diariamente. Es por ello que decidimos estudiar en forma prospectiva a los pacientes sépticos internados en la UCI del Hospital Británico en el lapso de 1 año, y observar el desarrollo de IRA más alguna eventual asociación entre la sobrevivencia o la mortalidad de estos casos y diferentes marcadores clínicos o bioquímicos, tanto de ingreso como de egreso.

## Métodos

### Diseño del estudio

Estudio prospectivo, observacional y longitudinal. Se incluyeron 80 pacientes sépticos internados en la UCI del Hospital Británico en el lapso de 1 año, entre mayo de 2006 y junio de 2007. Se tomó como criterio de inclusión a pacientes adultos mayores de 18 años, quienes fueron divididos en 2 grupos según mortalidad: GNO y GO. Las variables fueron comparadas tanto a nivel intergrupo (GNO vs GO) como intragrupo (i vs e).

### Objetivos

**Objetivo primario:** determinar el desarrollo de IRA según Cr i en pacientes críticos con sepsis y su relación con la mortalidad.

**Objetivos secundarios:** evaluar la relación entre antecedentes clínicos y de variaciones de parámetros de laboratorio con la mortalidad. Establecer tasas de mortalidad de la sepsis severa en la UCI del Hospital Británico. Evaluar la relación entre óbito y foco séptico primario. Establecer una eventual predictibilidad de mortalidad según variaciones en los niveles de Cr de ingreso.

### Variables

Se analizaron edad, sexo, hipertensión arterial (HTA), diabetes, score APACHE y foco séptico primario. Variables estudiadas al ingreso (i) y egreso (e) de UCI: Hematocrito (Hto): valor normal: hombres 41-53%, mujeres 35-45%; albúmina (Alb) 3.5-5 g/dl;

calcio (Ca) 8.1-10.2 mg/dl; fósforo (P) 2.4-4.5 mg/dl; magnesio (Mg) 1.7-2.55 mg/dl; potasio (K) 3.5-5 mEq/L y Cr: hombres 0.7-1.3 mg/dl, mujeres 0.5-1.1 mg/dl.

IRA se definió siguiendo los criterios RIFLE (sigla que corresponde a *Risk, Injury, Failure, Loss y End stage renal disease*)<sup>6</sup>.

Sepsis se definió según la Conferencia de Consenso organizada por la *American College of Chest Physicians (ACCP)* y la *Society of Critical Care Medicine (SCCM)*, la cual acuñó el término SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*) y definió sepsis como SIRS en el contexto de infección. Para alcanzar los criterios de SIRS, los pacientes deben presentar al menos dos de los siguientes elementos: fiebre o hipotermia, taquicardia, taquipnea o hiperventilación, leucocitosis o leucopenia. La sepsis severa se definió como sepsis complicada por disfunción orgánica, y shock séptico como sepsis severa más hipotensión arterial sostenida<sup>7</sup>.

La HTA se definió como TA > 140/90 mmHg y diabetes mellitus según antecedentes clínicos. Para los fines de este trabajo, la IRA se definió según variaciones de los niveles de Cr basales o históricos de los sujetos y ajustados a sexo: en hombres >1.4 mg/dl y >1.2 en mujeres. El score APACHE corresponde al *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*, sistema que otorga cierto puntaje de ingreso a cada paciente y que tiene implicancias pronósticas, a mayor puntaje mayor mortalidad<sup>8</sup>. Foco primario de infección se catalogó como aquél a partir del cual se originó el SIRS y la consecuente sepsis; el foco primario fue pesquisado a través del cuadro clínico, del laboratorio y de las imágenes según cada caso.

#### Características de los pacientes

Pacientes adultos >18 años. GNO: n=55 (68,8%) y GO: n=25 (31,3%). Las características de los pacientes son reseñadas en Tabla 1.

#### Determinaciones bioquímicas

Variables estudiadas al ingreso (i) y egreso (e) de UCI: Hematocrito (Hto), albúmina (Alb), Calcio (Ca), Fósforo (P), Magnesio (Mg), Potasio (K) y Cr. Se utilizó equipo VITROS® 5.1. FS Chemistry System, Orthoclinical Diagnostics, New Jersey, USA.

Tabla 1. Característica de los pacientes

Variables	NO OBITO	OBITO
N (%)	55 (68,8%)	25 (31,3%)
Edad (años)	60,44 ±17,83	70,28 ±15,07
Hombres	32 (68,8%)	19 (31,3%)
Hipertensión	28,00	20,00
Diabetes Mellitus	9,00	5,00
Score APACHE	17 ± 6,81	24 ± 6,55

#### Aspectos de la Hemodiálisis

La indicación de HD se hizo individualmente en cada paciente, y siguiendo los criterios RIFLE, la "R" fue el estado a partir del cual en general se indicaba el tratamiento de reemplazo renal.

La indicación de HD y la evolución de cada caso se hizo siguiendo los criterios RIFLE, creados por el grupo ADQI (*Acute Dialysis Quality Initiative group*) en el año 2004<sup>6</sup>. Las tasas de ultrafiltración no fueron consideradas en el análisis de este trabajo.

Las sesiones de HD fueron realizadas con membranas de alto flujo con baño de bicarbonato, con un promedio de Qd (*velocidad del flujo de la solución de diálisis*) de 500 ml/minuto y un promedio de Qb (*velocidad del flujo de sangre registrado por la bomba de HD*) de 350±50 ml/minuto; se utilizaron membranas biocompatibles: filtros de poliamida (Polyflux 10L®, Gambro Suecia). Se utilizaron catéteres de doble luz yugulares o femorales. Cada sesión de HD promedió en duración 4±0.5 horas diarias por un lapso no menor a 9 días. Las sesiones de HD se realizaron en el área de UCI.

#### Análisis estadístico

Los resultados fueron expresados como la media ± el desvío estándar de la media. La prueba de Mann-Whitney U se utilizó para evaluar diferencias entre grupos de variables cuantitativas. La prueba de Chi cuadrado o prueba de Fisher test se utilizó para comparaciones de variables cualitativas o dicotómicas. Las comparaciones intragrupo (i vs e) se realizaron mediante la prueba no paramétrica de rangos con signo de Wilcoxon. Para estudio de las correlaciones entre variables, se utilizó el cálculo de coeficiente de correlación de Spearman ( $r_s$ , Rho de Sparman). Se consideró significativo un valor de  $p \leq 0,05$ .

Tabla 2. Comparaciones Intergrupo

	NO OBITO		OBITO	
	Ingreso	Egreso	Ingreso	Egreso
Hematocrito (%)	33,53 ± 5,82	30,49 ± 4,66	31,60 ± 5,80	28,52 ± 5,90
Albúmina (g/dl)	2,40 ± 0,62	2,36 ± 0,51	2,25 ± 0,49	2,07 ± 0,55 α
Calcio (mg/dl)	7,60 ± 0,97	7,90 ± 0,78	7,71 ± 0,93	7,62 ± 1,01
Fósforo (mg/dl)	3,59 ± 1,45	3,48 ± 1,13	4,1 ± 1,60	5,61 ± 3,16 β
Magnesio (mg/dl)	1,82 ± 0,55	2,00 ± 0,39	2,01 ± 0,51	2,04 ± 0,42
Potasio (mEq/L)	3,71 ± 0,56	3,67 ± 0,53	4,01 ± 0,74	4,43 ± 1,43 γ
Creatinina (mg/dl)	1,89 ± 1,70	1,38 ± 1,47	1,93 ± 1,40	3,01 ± 2,30 δ

α p=0.023; β p=0.009; γ p<0.0026; δ p<0.0001

Tabla 3. Detalle de las correlaciones de las variables de egreso con diferencias significativas

		P_E	CR_E	K_E
CR_E	r <sub>s</sub>	,619		-,246
	p (bilateral)	,001		,236
	N	25		25
K_E	r <sub>s</sub>	-,143	-,246	
	p (bilateral)	,495	,236	
	N	25	25	
ALB_E	r <sub>s</sub>	-,091	-,121	-,015
	p (bilateral)	,665	,565	,943
	N	25	25	25

r<sub>s</sub>: Rho de Spearman

### Apectos éticos

El Comité de Revisión Institucional del Hospital Británico fue informado de la ejecución del presente estudio.

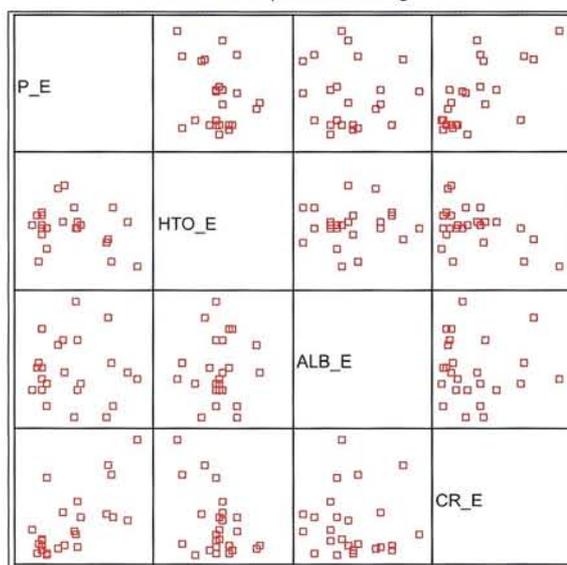
## Resultados

### Comparaciones intergrupo

Comparaciones intergrupo GNO: n=55 (68,8%) y GO: n=25 (31,3%), respectivamente: Edad: 60,44 ± 17,83 vs 70,28 ± 15,07 años, p=0.009; Hombres 32 (68,8%) vs 19 (31,3%). HTA: 28 vs 20, p=0,012. Diabetes: 9 vs 5. APACHE: 17 ± 6,81 vs 24 ± 6,55, p<0,0001 (Tabla 1).

Variables de i (Tabla 2): Hto 33,53 ± 5,82 vs 31,60 ± 5,80%; Alb 2,40 ± 0,62 vs 2,25 ± 0,49 g/dl; Ca 7,60 ± 0,97 vs 7,71 ± 0,93 mg/dl; P 3,59 ± 1,45 vs 4,1 ± 1,60 mg/dl; Mg 1,82 ± 0,55 vs 2,01 ± 0,51 mg/dl; K 3,71 ± 0,56 vs 4,01 ± 0,74 mEq/L; Cr 1,89 ± 1,70

Gráfico I. Dispersiones de egreso



vs 1,93 ± 1,40 mg/dl.

Variables de e (Tabla 2): Hto 30,49 ± 4,66 vs 28,52 ± 5,90 %; Alb 2,36 ± 0,51 vs 2,07 ± 0,55 g/dl, p=0,023; Ca 7,90 ± 0,78 vs 7,62 ± 1,01 mg/dl; P 3,48 ± 1,13 vs 5,61 ± 3,16 mg/dl, p=0,009; Mg 2,00 ± 0,39 vs 2,04 ± 0,42 mg/dl; K 3,67 ± 0,53 vs 4,43 ± 1,43 mEq/L, p<0,026; Cr 1,38 ± 1,47 vs 3,01 ± 2,3 mg/dl, p<0,0001.

### Correlaciones intergrupo

Entre las variables de e, se buscó establecer la existencia de correlación significativa con respecto a la Cr e, de aquéllas que habían demostrado variaciones de significancia: Alb, P, K. Según coeficiente de correlación de Spearman: (P-Cr) e: r<sub>s</sub> 0,619, p < 0,001 (Gráfico 1, Tabla 3).

Tabla 4. Tasa global de Injuria Renal Aguda

Grupos	Pacientes	Porcentaje
Total	52	65%
GNO	32	40%
GO	20	25%

Tabla 5. Desarrollo de Injuria Renal Aguda

Grupos	Ingreso	Egreso
GNO (N=55)	26 (60%)	14 (25,4%)
GO (N=25)	15 (60%)	18 (72%)
Total	41 (51,25%)	32 (40%)

Tabla 6. Comparaciones significativas Intragrupo No Óbito

Variable	Ingreso	Egreso	p
Hematocrito (%)	33.53 ± 5.81	30.49 ± 4.66	p < 0,0001
Calcio (mg/dl)	7.5 ± 0.96	7.9 ± 0.78	p < 0,023
Magnesio (mg/dl)	1.82 ± 0.55	2.00 ± 0.93	p < 0,042
Creatinina (mg/dl)	1.89 ± 1.70	1.38 ± 1.48	p < 0,0001

Tabla 7. Comparaciones significativas Intragrupo Óbito

Variable	Ingreso	Egreso	p
Hematocrito (%)	31.6 ± 5.8	28.5 ± 5.9	p < 0,022
Creatinina (mg/dl)	3.01 ± 2.30	1.93 ± 1.40	p < 0,005

#### IRA

La IRA tuvo una incidencia global del 65% con 52 pacientes afectados, de los cuales 32 fueron del GNO y 20 del GO. En cuanto al momento de la internación: IRA i: 50%, 26 pacientes GNO y 15 GO; IRA e: 40%, 14 pacientes GNO y 18 GO (Tablas 4 y 5).

#### Comparaciones intragrupo

Comparaciones intragrupo GNO significativas: Hto e vs i, 30,49±4,66 vs 33,53±5,81%,  $p < 0,0001$ ; Ca e vs i, 7,9±0,78 vs 7,5±0,96 mg/dl,  $p < 0,023$ ; Mg e vs i, 2,00±0,93 vs 1,82±0,55 mg/dl,  $p < 0,042$ ; Cr e vs i, 1,38±1,48 vs 1,89±1,70 mg/dl,  $p < 0,0001$  (Tabla 6).

Comparaciones intragrupo GO significativas: Hto e vs i, 28,5±5,9 vs 31,6±5,8%,  $p < 0,022$ ; Cr e vs i, 3,01±2,3 vs 1,93±1,40 mg/dl,  $p < 0,005$  (Tabla 7).

Analizados el total de los pacientes del GO, que fueron 25 sujetos fallecidos, al ingreso 10 de estos pacientes presentaban Cr normal (40%) y 15 Cr elevada (60%), siendo esta diferencia no significativa. Sin embargo, al egreso 7 fallecieron con Cr normal (28%), mientras 18 obitaron con Cr elevada (72%),  $p < 0,001$  (Gráfico 2).

De los 25 pacientes fallecidos, el 72% presentó IRA. Respecto a la necesidad de HD, la requirieron 7 pacientes del GNO y 2 pacientes del GO.

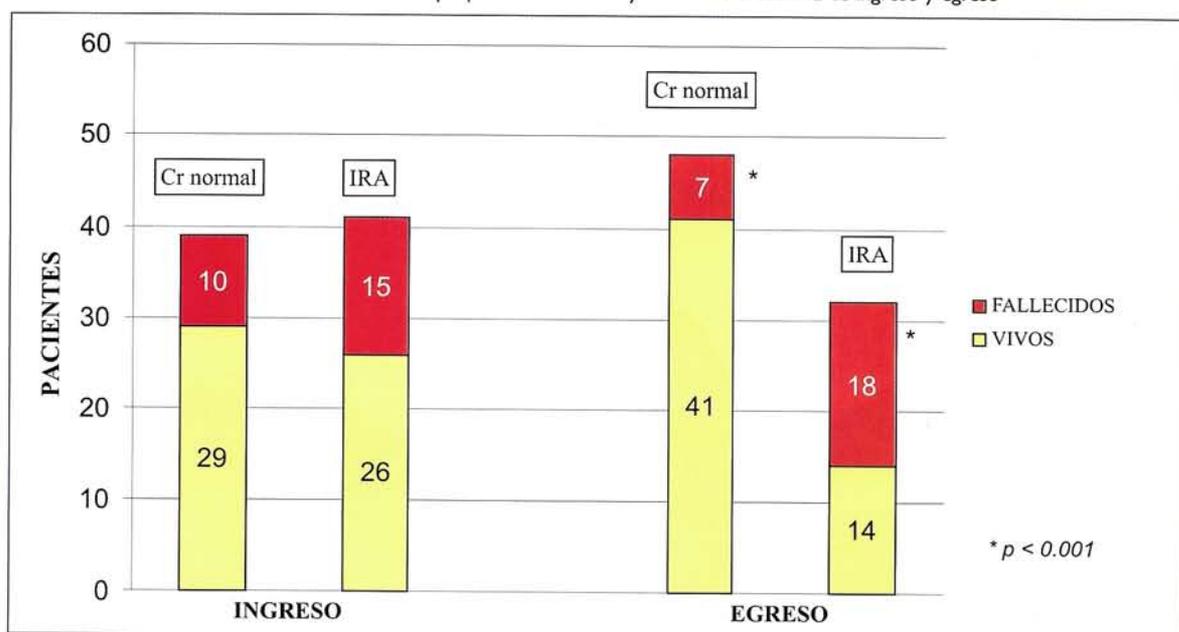
#### Focos

El foco primario más frecuente fue el respiratorio (26,4%), seguido del oculto (12%) y del urinario (10,40%). En el GO, el 36% de los óbitos tuvo como foco primario de sepsis la causa oculta, seguida de la respiratoria con un 32%. En el GNO, el foco más común fue el respiratorio (45,4%), seguido del urinario (18,2%). Analizados los focos en relación a la evolución, el 76,9% de los focos urinarios y el 75,8% de los focos respiratorios pertenecieron al GNO, mientras que el 60% de los focos ocultos se asoció al GO. El requerimiento de HD fue mayor en pacientes con foco respiratorio (5 del GO y 1 del GNO).

#### Hemodiálisis

El requerimiento de HD fue del 11,25% y mayor en pacientes con foco respiratorio (5 del GO y 1 del GNO). La causa más frecuente fue la sobrecarga hídrica con balance positivo. La complicaciones mayormente reportadas en relación a la HD fueron la hipotensión y la inestabilidad hemodinámica, las cuales en varias ocasiones obligaron a la suspensión

Gráfico 2. Relación entre proporción de óbitos y niveles de creatinina de ingreso y egreso



de la sesión del día, a pesar de la utilización de inotrópicos. En varios casos hubo fenómenos menores diarios de sangrado por catéter de doble luz.

### Discusión

Los resultados obtenidos en este estudio demuestran que los pacientes que desarrollan IRA durante el curso de una sepsis severa tienen una mayor mortalidad independientemente de los valores iniciales de creatinina. Los pacientes con mayor riesgo de muerte fueron aquellos con edad más avanzada, los hipertensos y quienes presentaban al ingreso un score APACHE más elevado. Los hallazgos de laboratorio que se asociaron a mayor mortalidad fueron mayor grado de anemia, de hipoalbuminemia, hiperfosfatemia y niveles de potasio mayores al GNO. Si bien estos hallazgos pueden correlacionarse con la IRA, sólo la hiperfosfatemia mostró un buen índice de correlación. Se asociaron a mejor supervivencia de alrededor del 30% y mejorías en los niveles de Ca y Mg. La imposibilidad de diagnosticar un foco séptico primario se asoció a mayor riesgo de muerte, y de los focos identificados el pulmonar fue el que requirió HD en mayor número.

En el estudio SOAP, la sepsis afectó al 40% de los pacientes de la UCI y se asoció a una mortalidad

del 27%, mientras que la sepsis severa lo fue en un 32%<sup>9</sup>, cifra similar a la hallada en nuestro trabajo, 31,3%. Por otro lado, la IRA asociada a sepsis es un hallazgo frecuente en una UCI, y es reportada en el 19% de los pacientes con sepsis y en un 23% de los sujetos con sepsis severa y hasta un 51 en shock séptico<sup>2,3</sup>. En otro reporte, Uchino y colaboradores informaron que sobre un total de 29269 sujetos internados en UCI en un período de 14 meses, se reportaron 1738 casos (5,9%) de IRA, siendo la sepsis la causa más frecuente con un 47,5%<sup>1</sup>.

En nuestro caso, la IRA tuvo una incidencia global del 65% con 52 pacientes afectados, de los cuales 32 fueron del GNO y 20 del GO. La incidencia de IRA fue del 51,25% al ingreso y del 40% al egreso, con mayor incidencia en el GO: 15 pacientes al ingreso (60%) y 18 al egreso (72%), en contraste con el GNO, que la presentaron 26 pacientes al ingreso (47,2%) y 14 pacientes al egreso (25,5%). El hecho de reportarse una tasa de IRA mayor a la de otros trabajos quizá pueda explicarse porque los parámetros de definición de IRA son distintos en ambas publicaciones, y como es remarcado habitualmente, los criterios de definición en general no son uniformes en ningún trabajo. Como es puntualizado por Mehta, los niveles de Cr y los cambios en la diuresis son los criterios más comúnmente utilizados para definir y categorizar la IRA, aunque

ambos parámetros están influidos por otros factores distintos al volumen de filtrado glomerular y carecen de la sensibilidad ideal, sobre todo en situaciones críticas. Más aún, ni la Cr ni la diuresis proveen información acerca de la naturaleza o el sitio de la injuria renal <sup>10</sup>.

Es interesante remarcar el hecho de que nuestro estudio toma como detalle comparativo la Cr de i y de e, pudiendo trazar una línea dinámica de observación que permite identificar a aquellos sujetos que desarrollaron IRA durante su internación, por lo que obtenemos 3 tasas distintas de IRA: Al ingreso, al egreso y la global, que comprende a todos los pacientes con IRA, independientemente del momento. De esta forma es que podemos afirmar que es el desarrollo de IRA y no la Cr de ingreso al que incide en la mortalidad del sujeto séptico durante su estancia en UCI. En contrapartida con nuestros hallazgos, en un estudio multicéntrico Levy determinó que entre 1036 pacientes con sepsis, el nivel de disfunción renal de acuerdo a los niveles de Cr de ingreso en sepsis severa se correlacionó con la sobrevida al mes. Nuestro trabajo no sólo cuenta con una población mucho inferior en cuanto al número, sino que la mortalidad no se midió puntualmente al mes sino independientemente de la fecha.

Sin embargo, una ventaja de nuestro estudio es que se trata de un estudio unicéntrico, por lo que los criterios de diagnóstico y tratamiento son más uniformes y homogéneos. Por último, Levy demostró que los cambios dinámicos en la Cr en las primeras 24 horas al ingreso a la UCI tenía una significancia pronóstica mayor: Aumentos en la Cr sérica en cualquier rango estaba asociado con un aumento de hasta dos veces en la mortalidad, mientras que incrementos de la Cr en un bajo rango se asociaron con mejorías en la sobrevida <sup>11</sup>. Nuevamente, si bien estos datos no están analizados en nuestro estudio, ambos coinciden en analizar dinámicamente las variaciones de la Cr a la hora de sacar conclusiones más allá de las ya establecidas universalmente.

Asociada con el repique de la Cr, la única variable de ingreso del GO que no pudo ser corregida al egreso y que se asoció significativamente con mayor mortalidad fue el hematocrito, mientras que comparativamente entre ambos grupos, las caídas signifi-

cativas de la albuminemia, el desarrollo de hiperfosfatemia y niveles más elevados de potasio estuvieron ligadas a mayor mortalidad. Sólo la hiperfosfatemia tuvo una significativa correlación con la Cr e, por lo que se puede asumir que la misma es secundaria a la IRA. En la población con disfunción renal crónica, es sabido que la hiperfosfatemia es un factor independiente de mortalidad <sup>12</sup>.

Hubo incrementos significativos en las calcemias y en las magneemias en el GNO, lo que bien pudo sin duda haber influido en una mejor recuperación y sobrevida. Hay publicaciones que señalan a la hipocalcemia como un factor de riesgo de muerte en la sepsis, probablemente debido a la función que este electrolito cumple a nivel celular y subcelular, principalmente a nivel miocárdico, donde disminuciones en la disponibilidad de calcio pueden provocar arritmias e hipotensión. La evidencia demuestra que los cambios correctivos en la calcemias durante la estadía de un sujeto en UCI son diferentes entre aquéllos que fallecen y los que sobreviven, mejorando sus niveles entre estos últimos. Los perfiles de cambio en la calcemia podrían ser utilizados como referentes para monitorear la evolución y el pronóstico de los pacientes críticos <sup>13</sup>. Si bien menos estudiada la relación magnesio-sepsis, la hipótesis sería similar, aunque la evidencia sugiere que la hipomagnesemia predispone a la hipocalcemia <sup>14</sup>.

Es de remarcar que la indicación de HD se correlacionó con una mejor sobrevida. De éstos, 7 pacientes pertenecían al GNO y 2 pacientes eran del GO. La tasa de uso de la HD fue del 11,25%, lo que a su vez coincide con el 10% reportado para pacientes con IRA en sepsis en la UCI (R33-10,11). La indicación de HD se basó en tratar de instrumentar los criterios RIFLE, que tienden a aplicar el tratamiento de reemplazo en forma temprana, para obtener en definitiva tasas de sobrevida mayores <sup>15</sup>.

La mayor proporción de los focos renales se agruparon en el GNO. Si bien el foco pulmonar fue el más frecuente diagnosticado, no sólo como foco de origen de la sepsis sino también como foco asociado a IRA y a la prescripción de HD, la falta de identificación del foco fue el que se asoció a mayor mortalidad, por lo que debe ser fundamental una pesquisa diaria de la fuente de origen de la infección.

## Conclusiones

Creemos que las variaciones incrementales de los niveles de Cr entre *i* y *e* en los pacientes con sepsis severa en la UCI han demostrado una asociación significativa con la mortalidad de esta población. Conocer las tasas de mortalidad de nuestras propias poblaciones y su comparación con las publicadas, una adecuada y oportuna resucitación al inicio con miras a prevenir o evitar el desarrollo de IRA, la indicación de HD siguiendo guías consensuadas, la necesidad de identificar el foco primario de infección y estudiar las variaciones de los parámetros de las variables elegidas servirán para mejorar la calidad de atención de nuestros pacientes, particularmente de quienes sufren no infrecuentemente de esta seria complicación, que acarrea una alta morbi-mortalidad a nivel mundial y que le propenden un elevadísimo costo al sistema de salud.

## Bibliografía

1. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, et al: Acute Renal Failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813-818.
2. Klenzak J, Himmelfarb J: Sepsis and the kidney. *Crit Care Clin* 2005; 21: 211-222.
3. Rangel-Fausto MS, Pittet D, Costigan M. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117-123.
4. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 2004; 351: 159-169.
5. Hoste EAJ, Kellum JA. Incidence, Classification and Outcomes of Acute Kidney Injury, 32-38. En: Ronco, Bellomo y Ronco (eds): *Acute Kidney Injury; Contributions to Nephrology* vol 156 2007 Karger Basel Switzerland.
6. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative work-group: Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8:R204-R212.
7. ACCP-SCCM Consensus Conference: Definitions of sepsis and multiple organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-874.
8. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DR, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981; 9: 591-597.
9. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34: 344-353.
10. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network (AKIN). Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31-R45.
11. Levy MM, Macias WL, Voncent JL, Russell JA, Silva E, Trzaskoma B, Williams MD. Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. *Crit Care Med* 2005; 33: 2194-2201.
12. Mathew S, Tustison KS, Sukanati T, Chaudhary LR, Rifas L, Hruska KA. The mechanism of phosphorus as a cardiovascular risk factor in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1092-1105.
13. Ward RT, Colton D, Meade PC, Henry JC, Contreras LM, Wilson OM, Fleming AW. Serum levels of calcium and albumin in survivors versus nonsurvivors after critical injury. *J Crit Care* 2004; 19: 54-64.
14. Alfrey AC. Normal and abnormal magnesium metabolism, 371-404. En: Schrier RW (ed): *Renal and Electrolyte Disorders* 4th edition 1992. Little Brown and Company Boston USA.
15. Davenport A, Bouman C, Kirpalani A, Skippen P, Tolwani A, Mehta RL, Palevsky PM. Delivery of renal replacement therapy in acute kidney injury: What are the key issues?. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 869-875.



# Astenia enfoque práctico para el internista

Pablo Young<sup>1</sup>, Bárbara C. Finn<sup>1</sup>, Héctor J. Peroni<sup>2</sup>, Ramiro S. Feijoo<sup>2</sup>, María L. Fernández Recalde<sup>2</sup>, Nicholas Emery<sup>1</sup>, Florencia Álvarez<sup>1</sup>, Julio E. Bruetman<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Médicos de planta del servicio

<sup>2</sup> Residente de primer año

<sup>3</sup> Jefe de Servicio

Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Dr. Pablo Young

Perdriel 74, Buenos Aires, (1280), Argentina

Teléfono/Fax: 5411 4309 6400 (int. 1048)

*pabloyoung2003@yahoo.com.ar*

## Resumen

El término astenia deriva del griego, significa ausencia de fortaleza, vigor o fuerza. Es un síntoma, difícil de definir, subjetivo que implica un conjunto de sensaciones vagas, distintas para cada individuo. Es un motivo habitual de consulta representando hasta el 30% de la consulta ambulatoria. A su vez la fatiga crónica representa del 1-10% de estos casos, y el 0,2-0,7% del total pertenece al síndrome de fatiga crónica (SFC). Es de máxima importancia saber diferenciar la astenia de la debilidad, de los mareos y la disnea, ya que los pacientes habitualmente le dan el mismo significado. El factor tiempo en la astenia es útil para su caracterización. Se definió a la fatiga como prolongada cuando dura más de un mes y crónica cuando una duración es mayor de 6 meses. El recuerdo sistematizado de las entidades capaces de provocar astenia deberá guiar la búsqueda de síntomas y signos físicos, y la indicación de estudios complementarios. La depresión es la causa más común de fatiga, representando aproximadamente la mitad de los casos. El diagnóstico de SFC es de exclusión y se deben usar los criterios del consenso internacional del año 1994. Hasta un 20% de los pacientes queda sin diagnóstico. El tratamiento más efectivo de la astenia es solucionar la causa subyacente. En cuanto al tratamiento del SFC existe evidencia a favor de utilizar ejercicio físico graduado y terapia cognitiva. La alta frecuencia del síntoma conlleva un enorme costo social y económico consumiendo recursos de manera desmesurada. Es por eso tan importante que los médicos estén familiarizados con este síntoma.

**Palabras clave:** astenia, fatiga, síndrome de fatiga crónica

## Abstract

The term asthenia comes from the Greek, meaning absence of strength, vigor or force. It is a symptom difficult to define, with a set of vague sensations, different for each patient. It is a frequent cause of consult, making up nearly 30% of consultations in the ambulatory setting. Chronic fatigue represents up to 10% of these cases, and the 0,2 to 0,7% overall belong to the chronic fatigue syndrome (CFS). It is very important to differentiate asthenia from weakness, dizziness and dyspnoea, as patients frequently confuse these terms. The time factor in asthenia is very useful for its characterization. Prolonged fatigue is defined as that lasting more than a month, and chronic fatigue when the duration is greater than 6 months. Depression is the commonest cause of fatigue, representing approximately half of the cases. The diagnosis of the CFS is of exclusion, and the criteria of the 1994 International consensus should be used. Up to 20% of the patients remain without diagnosis. The most effective treatment for asthenia is to solve the underlying cause. The high frequency of the symptom entails an enormous social and economic burden, and it is for that

reason so important for doctors to be familiar with this symptom and its management.

Key words: asthenia, fatigue, chronic fatigue syndrome

## Introducción

---

El término astenia deriva del griego, significa ausencia de fortaleza, vigor o fuerza<sup>1</sup>. Es un síntoma complejo que abarca simultáneamente lo físico y lo psíquico en forma global, es subjetivo e implica un conjunto de sensaciones vagas, distintas para cada individuo que se perciben y expresan a través del sistema nervioso y del sistema muscular. Desde el punto de vista fisiológico, se puede considerar a la fatiga como el cansancio que se produce después del esfuerzo, y a la astenia como la misma sensación, pero sin esfuerzos que la justifiquen<sup>2</sup>. Nos referiremos a fatiga, cansancio y astenia como sinónimos. En la astenia pueden identificarse tres componentes distintos que participan en grado variable según el caso: lasitud, desfallecimiento, falta de vigor y necesidad de descanso ante tareas que previamente no la producían; debilidad generalizada: sensación anticipada de dificultad para iniciar y mantener una actividad; y la fatiga mental: caracterizada por la alteración de la concentración, pérdida de memoria y labilidad emocional.

El cansancio es motivo habitual de consulta como síntoma único, central o principal, aunque en ocasiones se presenta como componente de un cuadro clínico claro o de interpretación difícil, por lo proteriforme. No es infrecuente que se trate de un síntoma, dolencia o queja reiterada en el tiempo, en distintas consultas, con el mismo o diferentes profesionales, y en general, sin respuesta del médico.

El cansancio o fatiga puede ser normal cuando se realiza un esfuerzo intenso, pero cuando no se relaciona con las conductas realizadas, se llama cansancio "patológico". Es un síntoma que se puede presentar durante el período de convalecencia de distintas enfermedades y operaciones. Todas las personas, han experimentado la sensación de astenia por ejemplo durante infecciones virales. En estos casos, la relación obvia con una enfermedad de claro diagnóstico, hace que la astenia no sea, por sí misma, un motivo de preocupación. Muy distinta es la situación en la que la astenia domina el cuadro clínico y compromete las actividades habituales, y encierra la amenaza de enfermedades potencialmente graves<sup>3</sup>.

El objetivo de este trabajo es saber diferenciar las diferentes causas de astenia, desarrollar más extensamente el SFC que es una de las causas menos frecuentes de astenia, y realizar un resumen pormenorizado del enfoque de este síntoma aportando un camino para su manejo.

## Frecuencia

---

La astenia es una verdadera epidemia o "plaga" de la época actual, representando el motivo de consulta principal en el 10-30 % casos de atención clínica ambulatoria<sup>1,3</sup>. A su vez la fatiga crónica representa del 1-10% de los casos, y sólo el 0,2-0,7% del total reúnen los criterios de diagnóstico de SFC. En EE.UU. se estimó en estudios basados en comunidades, que entre 100 y 300 personas (concretamente la prevalencia osciló entre 75 a 267 casos) por cada 100.000 habitantes, cumplían los criterios actuales del SFC<sup>4</sup>. Este síndrome es complejo, crónico, de etiología desconocida, que se caracteriza por la presencia de fatiga (física y mental), intensa, debilitante y grave, que persiste seis o más meses y de carácter oscilante y sin causa aparente específica. Interfiere con las actividades habituales, no disminuye con el reposo, empeora con el ejercicio y se asocia a manifestaciones sistémicas generales, físicas y neuropsicológicas. Predomina en mujeres 2-7 a 1 con un rango etario entre 25-45 años.

Un estudio de la Universidad de Western, Ontario, demostró que el 50% de los pacientes que consultaron por fatiga recibieron un diagnóstico psicológico, dentro de los cuales la depresión fue el más frecuente, y hasta un 20% quedó sin diagnóstico<sup>3</sup>.

La alta frecuencia del síntoma conlleva un enorme costo social y económico consumiendo recursos de manera desmesurada<sup>5</sup>. Por ello es de gran importancia, que el clínico esté familiarizado con este síntoma. Nuestro país carece de estudios poblacionales clínicos y, por tanto, se desconoce la prevalencia real de esta entidad.

## Reseña histórica

---

La astenia como tal, existe desde que se originó la humanidad. La primera referencia al SFC se debe a Manningham quien la describe en el año 1750<sup>2</sup>. A lo largo del tiempo el SFC ha tenido diferentes denominaciones, a saber: neurastenia epidémica, neuritis vegetativa epidémica, enfermedad de Islandia, en-

fermedad de Akureyri, enfermedad de Royal Free, encefalomiélitis infecciosa aguda o miálgica. Otras denominaciones fueron astenia neurocirculatoria, neurosis de ansiedad, síndrome de DaCosta o del corazón irritable, síndrome de Lewis o síndrome de esfuerzo o corazón de soldado<sup>4,6</sup>. Más modernas son las denominaciones: síndrome de infección crónica por el virus de Epstein-Barr (VEB), mononucleosis crónica, enfermedad del yuppie (“la gripe de los yuppies”: mujer joven, blanca y de nivel sociocultural medio-alto). A mediados del siglo XIX, el internista norteamericano Austin Flint (1812-1886), famoso por “el soplo de Flint”, describió la fatiga crónica como un “agotamiento nervioso”. El psiquiatra George M. Beard (1839-1883) en el año 1869 acuñó el término de “neurastenia” –lo que Laín llama el nacimiento nosográfico de la neurastenia (Beard) y psicastenia (Janet)<sup>7</sup>. A finales del siglo XIX se reconoció cierta relación entre infecciones (sobre todo influenza) y la llamada neurastenia. En 1948, Isaacs comunica que 53 de 206 enfermos con mononucleosis infecciosa tienen fatiga entre 3 meses y 4 años postinfección. En la década de los 50 se advirtió que casi el 20% de los enfermos con brucelosis tenían clínica persistente de fatiga y alteraciones neuropsicológicas. Sin embargo, la relación más estrecha del SFC ha sido con el VEB.

En 1975 se detectó fatiga crónica en personas con serología VEB positiva y en 1982 se detallan casos en esta situación, pero sin historia de infección. Es origen de confusión y perplejidad el listado de microorganismos propuestos como causa potencial del SFC: *Candida albicans*, *Borrelia burgdorferi*, *Enterovirus*, *citomegalovirus (CMV)*, *Herpesvirus humano 6*, *Espumavirus*, *Retrovirus*, *Borna virus*, *virus Cocksackie B*. En la actualidad, a pesar de haberse vinculado las infecciones precedentes con el SFC, no se ha corroborado y es poco probable que haya una patogenia viral directa<sup>6</sup>.

El SFC se puede solapar o superponer con la llamada hipertermia habitual o esencial –también denominada hipertermia hipotalámica o fiebre psicógena. Es curioso cómo Marañón cita en su monografía *El problema de las febrículas*, en el año 1927, dentro de las fiebres nerviosas a la “fiebre de la fatiga”<sup>8</sup>.

## Definición

La astenia se ha definido como un estado que sigue a un período de actividad mental o corporal intenso

caracterizado por una disminución de la capacidad para el trabajo y reducción de la eficiencia, acompañados generalmente por sensación de cansancio, somnolencia o irritabilidad; también puede sobrevenir cuando, por cualquier causa, el gasto de energía supera a los procesos restaurativos.

Otra definición se refiere a ella, como una sensación de hastío y lasitud debida a ausencia de estimulación, monotonía, a falta de interés en lo que rodea a la persona.

Ambas definiciones no son claras y cada paciente tiene su propia manera de referirse al síntoma, lo cual nos obliga a estar muy atentos para poder mejorar nuestra interpretación y capacidad de respuesta. Por ello, grupos de expertos, definen las siguientes situaciones y terminologías:

a) **Fatiga**: es sentirse exhausto luego de haber realizado actividades normales, sensación de disminución de la energía para realizar las tareas habituales, disminución de la atención y alteración en la capacidad de actuar frente a situaciones comunes de la vida diaria

b) **Fatiga prolongada**: fatiga mayor a un mes

c) **Fatiga crónica**: es aquella que tiene una duración mayor a 6 meses<sup>9,10</sup>.

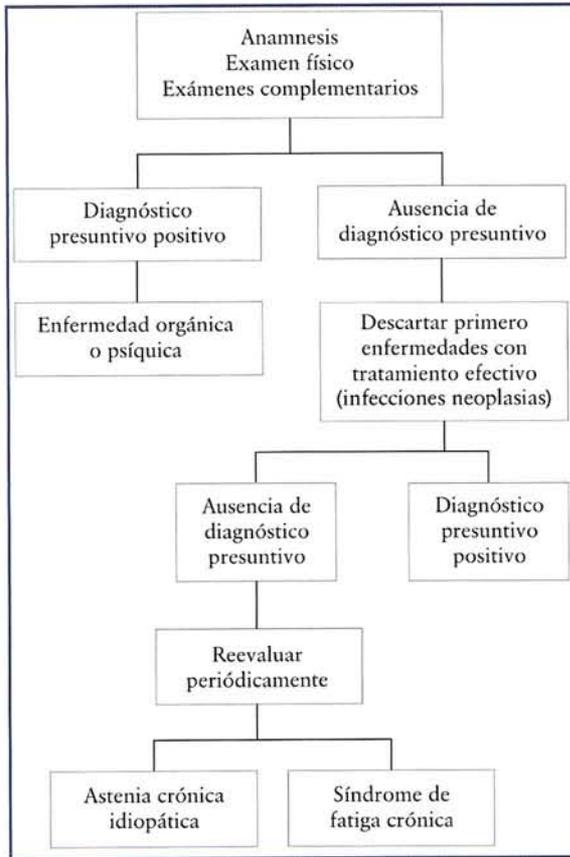
## Enfoque diagnóstico

Es de máxima importancia saber diferenciar la astenia de la debilidad, de los mareos y la disnea, ya que los pacientes habitualmente le dan el mismo significado.

El factor tiempo en la astenia es útil para su caracterización. Existen cuadros breves, de unos pocos días, en los que la fugacidad y el carácter autorresolutivo no dan tiempo a la realización de estudios que aclaren su causa, ni lo justifican. En otro caso puede prolongarse durante semanas, meses, o años, y estas distintas evoluciones orientarán sobre las causas probables, los procedimientos diagnósticos más apropiados y el pronóstico de la entidad que origina la astenia.

Es de gran importancia realizar una historia clínica minuciosa, para no pedir excesivos e injustificados estudios complementarios<sup>11</sup>. No hay que desmerecer el cansancio o astenia que motiva la consulta. Es prioritario que el paciente se sienta escuchado y no rechazado, ya sea por el poco tiempo dedicado a la

**Figura I.** Astenia, enfoque inicial.  
Reproducida con permiso, Dr. De los Santos<sup>2</sup>



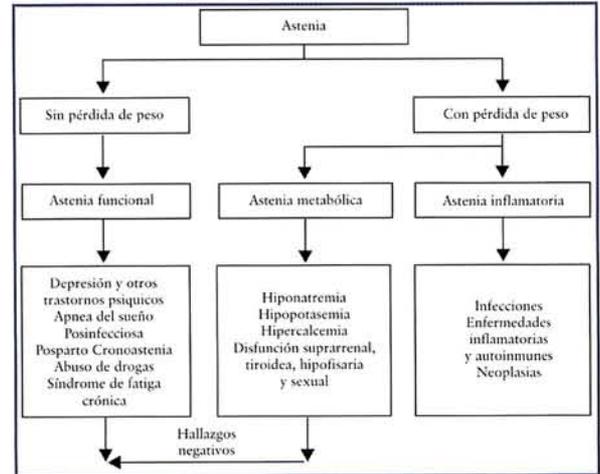
consulta o por la mala predisposición que genera una consulta que será larga, tediosa y de difícil resolución.

Son pacientes que han pasado por muchas consultas (peregrinación), y a menudo vienen con una larga lista de estudios. Es importante hacer junto al paciente un análisis cuidadoso de su ritmo de vida para evaluar causas justificadas de cansancio-fatiga, lo que puede llevar a modificaciones del estilo de vida que resuelvan el cuadro<sup>1</sup>.

Por lo dicho previamente se sugiere una escucha especial, con tiempo y atención suficientes, realizando un examen físico cuidadoso, lo que puede permitir obtener hallazgos orientadores, y es de gran importancia precisar el contexto clínico en el que aparece la astenia.

Del interrogatorio y del examen físico pueden surgir tres posibilidades: la primera es hacer diagnóstico de una enfermedad psiquiátrica, en general depresión; la segunda es tener el diagnóstico presun-

**Figura II.** Astenia, propuesta diagnóstica.  
Reproducida con permiso, Dr. De los Santos<sup>2</sup>



tivo de enfermedad orgánica, para lo cual se solicitarán los estudios que correspondan para descartar o confirmar el diagnóstico presuntivo; y por último que no haya un diagnóstico claro, por lo cual se solicitarán los estudios complementarios que se crean pertinentes (Fig. 1).

Una forma eficaz de enfocar el diagnóstico de la astenia es efectuar una clasificación de los casos según presenten o no pérdida de peso (Fig. 2)<sup>2</sup>. La astenia de tipo orgánico, con pérdida de peso, se encuadra en las categorías de inflamatoria o metabólica, y se caracteriza por ser permanente, mejorar con el reposo y acentuarse por la tarde. La tercera categoría (funcional), sin pérdida de peso, se distingue por ser intermitente o fluctuante, predomina durante la mañana y no se alivia con el reposo.

El recuerdo sistematizado de las entidades capaces de provocar astenia deberá guiar la búsqueda de síntomas y signos físicos, y la indicación de estudios complementarios (Tabla 1). Según algunos autores la depresión es la causa más común de fatiga, representando la mitad de los casos, y se debe interrogar al paciente a tal fin<sup>3</sup>. No debe rotularse a los pacientes como portadores de una enfermedad psiquiátrica por el solo hecho de que no se haya encontrado una causa orgánica. También se observa astenia en los pacientes con ferropenia, con o sin anemia. Como hecho de interés se observa por ejemplo en los talasémicos que a pesar de la anemia severa (con depósitos de hierro normales o aumentados), no se encuentran asténicos. Quizá la explicación resida en el hecho del que el hierro, además de participar en la estructura de la hemoglobina, lo hace en la de otras

Tabla I. Causas de astenia<sup>1,2</sup>

Causas funcionales	Causas orgánicas
<p><b>Causas psiquiátricas</b></p> <p>Trastornos de Ansiedad                      Desordenes somatomorfos                      Trastornos alimentarios                      Depresión (astenia como falta de motivación)</p> <p><b>Causas psicosociales</b></p> <p>Sobreexigencia psicológica y social                      Problemas familiares (duelo, enfermedades, separación, mudanza, pérdida de empleo, jubilación)</p> <p><b>Alteraciones del sueño</b></p> <p>Apnea del sueño / Síndrome de piernas inquietas                      Narcolepsia                      Interrupciones frecuentes: Lactancia, síndrome de la cena durante el sueño                      Cantidad o calidad del sueño alterada</p> <p><b>Medicaciones</b></p> <p>Psicofármacos (sedantes, hipnóticos, opioides, anticonvulsivantes)                      Beta-bloqueantes                      Antihistamínicos                      Otros (hierbas medicinales, etc.)                      Abuso de alcohol u otras drogas, abstinencia</p> <p><b>Otras</b></p> <p>Síndrome de fatiga crónica                      Fatiga crónica idiopática                      Fibromialgia                      Post-virales</p>	<p><b>Causas endocrinas-metabólicas</b></p> <p>Hipotiroidismo o hipertiroidismo                      Insuficiencia o hiperfunción suprarrenal                      Diabetes                      Trastornos hidroelectrolíticos</p> <p><b>Enfermedades crónicas-inflamatorias</b></p> <p>Reumatológicas: (Artritis reumatoidea, polimialgia reumática, fibromialgia, etc.)                      Infecciones: (Tuberculosis, endocarditis, hepatitis, HIV, virosis crónicas, absceso oculto, etc)                      Enfermedades autoinmunes (Cirrosis biliar primaria/ hepatitis autoinmune)                      Cáncer y sus tratamientos</p> <p><b>Otras</b></p> <p>Obesidad/sedentarismo                      Hematológicas: Anemias ferropénicas y megaloblásticas, o ferropenia sin anemia                      Enfermedad de Parkinson/Esclerosis múltiple                      Insuficiencia cardíaca                      Enfermedad inflamatoria intestinal</p> <p><b>Idiopáticas</b></p> <p>alrededor de un 20%</p>

metaloproteínas como la mioglobina, los citocromos, la catalasa, la peroxidasa, la xantino-oxidasa y la enzima mitocondrial  $\alpha$ -glicerofosfato-oxidasa<sup>2</sup>. Es importante recordar que un grupo de pacientes cercano al 20% no encuadran dentro de ninguna causa ni cumplen criterios de SFC y se los llama astenia crónica idiopática, y en ellos debe continuarse el estudio utilizando el tiempo como recurso diagnóstico, siendo necesario el fortalecimiento de la relación médico-paciente para tolerar la situación de incertidumbre y evitar caer en los extremos de un excesivo intervencionismo o, por el contrario, en un nihilismo diagnóstico y terapéutico.

Existen como en todas las entidades crónicas, las llamadas banderas rojas que nos deben alertar so-

bre un proceso subyacente no diagnosticado, ellas son: pérdida de peso, adenopatías, hepatoesplenomegalia, hiperpigmentación, fiebre, debilidad, disnea y eritrosedimentación (VSG) elevada.

El diagnóstico de SFC es de exclusión y se deben usar los criterios del consenso internacional del año 1994 (Tabla 2)<sup>9</sup>. Sus principales objetivos fueron: aumentar la sensibilidad de la clasificación previa de 1988<sup>11</sup> y definir mejor la enfermedad con el fin de homogeneizar el diagnóstico clínico y servir de base para la investigación. Los criterios internacionales se fundamentan en el cumplimiento de dos criterios mayores, así como en la concurrencia de cuatro o más criterios menores basados en sintomatología, sobre todo, reumatológica y neuropsicológica.

**Tabla II.** Criterios diagnósticos del síndrome de fatiga crónica<sup>8</sup>

1. Fatiga crónica persistente (al menos 6 meses), o intermitente, inexplicada, que se presenta de nuevo o con inicio definido y que no es resultado de esfuerzos recientes; no mejora con el descanso; origina una reducción notable de la previa actividad habitual del paciente
2. Exclusión de otras enfermedades que pueden ser causa de fatiga crónica

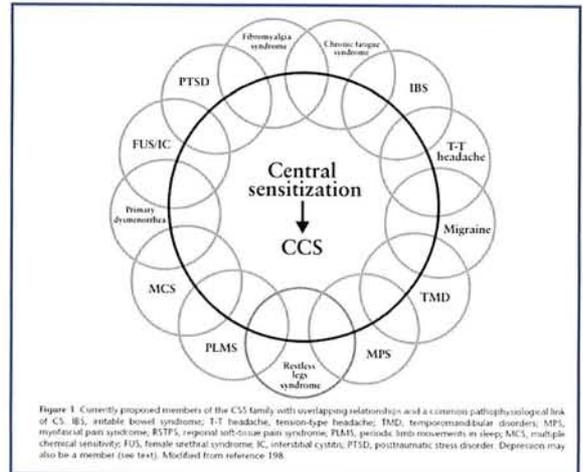
De forma concurrente, deben estar presentes 4 o más signos o síntomas de los que se relacionan, todos ellos persistentes durante 6 meses o más y posteriores a la presentación de la fatiga:

1. Alteración de la concentración o de la memoria recientes
2. Odinofagia
3. Adenopatías cervicales o axilares dolorosas
4. Mialgias
5. Poliartralgias sin signos de flogosis
6. Cefalea de inicio reciente o de características diferentes de la habitual
7. Sueño no reparador
8. Malestar postesfuerzo de duración superior a 24 h

Desde el año 1981 Yunus<sup>13</sup> incluye al SFC dentro de lo que ha dado a llamar síndromes de sensibilidad central que es un paraguas común para un gran número de enfermedades a saber (Fig. 3): fibromialgia, síndrome de dolor miofascial, síndrome de vejiga irritable, dolores de cabeza y síndrome de piernas inquietas que en el pasado se consideraban de causa psicológica entre otros. Lo que une según el autor a este grupo de enfermedades es el “tercer paradigma” de sensibilidad central/flujo neuroendocrino, que desplaza al dualismo de patología estructural y/o psiquiátrica<sup>13</sup>.

En un caso típico el SFC surge de forma aguda, e incluso de forma súbita, en general en una persona previamente activa. A menudo, al comienzo acontece durante la convalecencia de un cuadro y enfermedad de tipo general agudo, y en algunos casos tras una mononucleosis infecciosa o algún estrés agudo poco destacable. En el comienzo suele predominar la fiebre, odinofagia, tos, mialgias y la fatiga; menos común es la clínica digestiva, como la diarrea. Este proceso inicial deja como secuela un agotamiento insoportable. Y es que el síntoma principal o cardinal es la fatiga, que es indispensable para el diagnóstico de esta enfermedad. Insistimos en que no es secundaria a actividad excesiva, no mejora con el reposo, empeora con el estrés y en seguida configura una discapacidad (física y mental) persistente. Posteriormente al cuadro descrito se instauran los síntomas crónicos. Y que de una forma descriptiva sintética son: fatiga, febrícula o febrícula intermi-

**Figura III.** Espectro de los síndromes de sensibilidad central. Reproducida con permiso, Yunus<sup>13</sup>.



tente, artralgias migratorias, mialgias generalizadas, faringitis u odinofagia, cefalea, adenopatías cervicales o axilares dolorosas, y otros menos comunes (náuseas, diarrea, dolor abdominal, anorexia, tos, vértigo, lipotimia, síncope, visión borrosa, parestesias, exantema cutáneo). Los síntomas persisten durante semanas o meses y el predominio de unos u otros varía en cada enfermo. La fatiga suele acompañarse de trastornos neurocognitivos y alteraciones del sueño. Tienen dificultad para la concentración, insomnio o hipersomnia, y de forma intrincada, depresión. Es menos habitual la presencia de palpitaciones, dolor torácico, sudoración nocturna y pérdida o aumento de peso<sup>4,9,10,12</sup>.

Las enfermedades excluyentes del diagnóstico de SFC

son: trastornos psiquiátricos como depresión mayor, esquizofrenia, psicosis, trastorno alimentario (anorexia, bulimia), trastorno bipolar, abuso de alcohol u otras sustancias; así como la obesidad mórbida y patologías médicas activas no tratadas o cuya curación no haya sido efectiva.

Es necesario advertir que no existe ningún signo patognomónico ni pruebas de diagnóstico específicas del SFC<sup>4</sup>. La presencia de fibromialgia excluye el SFC, pero ambos procesos pueden ser sincrónicos (entre un 20-70%) hasta tal punto que algunos autores consideran que pueden ser una misma enfermedad con diversas formas<sup>13</sup>.

Teniendo en cuenta los problemas médicos más frecuentes que cursan con fatiga prolongada o crónica, los estudios iniciales, serán los siguientes: hemograma, VSG conociendo sus limitaciones, ferremia y a veces ferritina independientemente de si existe o no anemia, glucemia, hepatograma, hormona estimulante del tiroides (TSH), ionograma, serologías para virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y hepatitis C, creatinina, urea y sedimento de orina, Ca++, CPK, y radiografía de tórax<sup>13</sup>. Algunos autores sugieren una ecografía abdominal de inicio<sup>5</sup>. De no llegar a un diagnóstico y en el contexto clínico adecuado se pueden solicitar las siguientes pruebas adicionales: serologías de VEB, CMV, herpesvirus tipo 6, hepatitis B, perfil brucelar, serología para toxoplasma y lúes. Determinación de cortisol libre urinario y plasmático. Estudio de factor antinuclear (FAN), factor reumatoideo (FR). Electromiograma y biopsias de músculo y/o nervio periférico de ser necesario. Eventual imagen del sistema nervioso central como resonancia magnética nuclear.

### **Cómo medir la Astenia**

El acercamiento a la severidad de la fatiga y al compromiso funcional permanece dificultoso. Aunque no existe un patrón aceptado, se disponen de varios instrumentos que toman en cuenta una o varias características; entre ellos se encuentra la prueba multidimensional de Edmonton, o EFAT (*Edmonton Functional Assessment Tool*), que partiendo de 10 variables: comunicación, dolor, estado de alerta, tipo de respiración, balance de posición sedente y de pie, movilidad, locomoción, actividades de la vida diaria, cansancio y motivación, puede calcular un puntaje cuya habilidad ya se ha validado.

Otro instrumento es la Escala de Evaluación Clínica GEF-10 (Grupo de Estudio de la Fatiga), que incluye 50 signos y síntomas agrupados bajo 10 ítems diferentes que abarcan las esferas biofisiológicas, de la vida de relación y afectiva. La gravedad de cada ítem se califica de 0 a 10 y permite definir cuatro grupos (astenia por exceso de trabajo, reactiva, somática y psicológica)<sup>12</sup>. Pensamos que esta última es sencilla de utilizar y puede permitir comparaciones objetivas en el tiempo<sup>13</sup>. Existen otros métodos que ya han sido validados sobre todo en pacientes oncológicos y evalúan la fatiga de manera subjetiva como son la escala visual análoga, y numérica, el Brief Fatigue Inventory y la Piper Fatigue Self-report Scale<sup>15</sup>.

### **Teorías Etiopatogénicas**

Existen distintas teorías acerca de las probables causas y/o mecanismos del cuadro de fatiga crónica:

#### **Teoría viral**

Fueron las primeras causas propuestas del SFC hace 20 años, ya que se habían encontrado varios pacientes con pruebas serológicas positivas para infección por VEB, en contexto de un cuadro clínico compatible, lo que hizo pensar en un estado de mononucleosis crónica, lo cual, ya se ha descartado<sup>16</sup>. Otros virus implicados fueron el CMV, el herpes, el HIV y la hepatitis C, de este último se postula que independientemente de la hepatopatía, puede afectar en forma directa la función cerebral según estudios por espectroscopía por resonancia magnética de protones, lo cual se expresa por fatiga<sup>17</sup>. Es probable que las enfermedades virales actúen como desencadenantes del SFC en personas predispuestas con alteraciones de la conducta o del estado de ánimo previos a la infección.

#### **Alteración de la respuesta inmune**

Los pacientes con SFC parecen presentar alteraciones inmunológicas sugerentes de una disminución en la inmunidad celular. Se ha observado una disminución del balance Th1/Th2 como resultado de los efectos selectivos de los glucocorticoides en el circuito regulatorio de las interleuquinas IL10-IL12. Está reconocido además que los glucocorticoides suprimen a las células Th1 y la inmunidad celular y favorecen las células Th2 y la inmunidad humoral, por lo que en realidad los glucocorticoides presentan una acción inmunomoduladora y no inmunosupresora<sup>18</sup>.

Por otra parte, se comprobó que algunos pacientes con SFC presentan manifestaciones similares al síndrome de Sjögren (SS), encontrando alta prevalencia en sequedad de mucosas (52%), de los cuales un tercio presentaron alteraciones histológicas en las glándulas salivales. En el 40% se halla hiposecreción lagrimal demostrada por el test de Schirmer y autoanticuerpos (antinucleares, anti Ro, anti La), especulando con la posibilidad de que varios pacientes con SFC sean portadores de SS o que ambas entidades compartan mecanismos fisiopatológicos<sup>19</sup>.

### Teoría neuroendócrina

Como resultado de diversos estudios, se ha observado que en pacientes con SFC existe hipoactivación del eje hipotálamo-hipo-fiso-adrenal, que lleva a una disminución de la secreción hipotalámica de la hormona estimulante de la liberación de ACTH (CRH), con reducción del cortisol urinario de 24 horas a pesar de la normal cortisolemia en ayunas<sup>20</sup>. No está claro si se trata de una disminución primaria de la producción de CRH, o si ella es secundaria a alteraciones del sistema nervioso central. Otra posibilidad es que estos pacientes presenten una deficiente actividad serotoninérgica o del sistema simpático. Si estas teorías fueran ciertas estaría explicada la razón por la cual estos pacientes no responden a los glucocorticoides, y, por el contrario, éstos provocan mayor inhibición de la secreción de CRH.

Por otra parte, en algunos pacientes con SFC e hipotensión ortostática se halló una respuesta a la administración de corticoides, aunque un trabajo randomizado no pudo confirmar esta hipótesis<sup>21</sup>.

Se ha observado, además, que la estimulación con ACTH provoca aumentos similares de dehidroepiandrosterona en portadores de SFC y en voluntarios normales, pero con menor elevación de cortisol en los primeros, lo cual puede significar una respuesta anormal al estrés en los portadores de SFC<sup>21,22</sup>.

También se detectaron alteraciones en la secreción de la hormona de crecimiento, por la aparente disminución de tono dopaminérgico, aunque no ha podido ser confirmada en otros estudios<sup>23</sup>. No se objetivaron alteraciones del eje hipofisogonadal en mujeres con SFC<sup>24</sup>.

### Teoría de exceso de radicales libres

Se han descrito incrementos inapropiados en la producción de radicales libres en el SFC, en forma

similar a los hallados en la artritis reumatoidea<sup>25</sup>. Hay datos, como el aumento del malonaldehído, la metahemoglobina y el tamaño eritrocitario, que sugieren que el estrés oxidativo debido al exceso de producción de radicales libres está asociado a patología y a la producción de síntomas en pacientes con SFC.

Asimismo, se han hallado niveles persistentemente elevados de peroxinitrito, y esto llevó a postular la hipótesis de que diversas etiologías inducen citocinas, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$ , que por distintos mecanismos aumentan la producción de peroxinitrito, potente oxidante, que colabora a disminuir la actividad del eje HHA. Como hemos visto, es probable que el exceso de radicales libres sea el motivo de disminución de la actividad del eje HHA y de la secreción de CRH.

### Teoría neurológica

Un subgrupo de pacientes con SFC, presentó hipotensión ortostática de comienzo agudo, se demostró en ellos una disminución de la compliance de las venas de los miembros inferiores durante la infusión de noradrenalina, lo que muestra una alteración en la inervación simpática de las venas.

La rápida mejoría observada en comunicaciones previas utilizando métodos compresivos puede hacer suponer que el excesivo pool venoso de los miembros inferiores reduce la perfusión cerebral y puede estar involucrado en el ortostatismo de estos pacientes<sup>26,27</sup>. En los pacientes con SFC se ha descrito el llamado síndrome del corazón pequeño que podría explicar parte de la génesis de este cuadro<sup>28</sup>.

En pacientes con SFC se han descrito algunas pacientes anormales de perfusión cerebral y de hiperactividad talámica parecidas, pero no idénticas a las descritas en estados depresivos<sup>29</sup>. Se ha encontrado menor cantidad de N-acetilaspártato en el hipocampo en un pequeño grupo de portadores de SFC estudiados con espectroscopia por resonancia magnética de protones<sup>30</sup>.

¿El SFC es un dilema de las mujeres?, ¿es un problema de género? Es conocido que las mujeres padecen más frecuentemente el SFC, que por otra parte, las pacientes dicen no ser escuchadas o los síntomas son desvalorizados ó quizás definen mal sus síntomas<sup>31-34</sup>. Por otra parte, los problemas orgáni-

cos que se presentan con fatiga-cansancio-astenia, son más frecuentes en las mujeres, como: anemia o déficit de Hierro, hipotiroidismo, formas mínimas o iniciales de enfermedades autoinmunes, tardíamente diagnosticadas, sobretodo por no “completar los criterios” diagnósticos de las respectivas patologías<sup>34</sup>. Se han desarrollado otras teorías que involucran alteraciones genéticas, alteraciones del sueño, alteraciones neuropsicológicas. Igualmente se piensa que en la fatiga crónica la causa y su desarrollo dependen de múltiples factores.

La patogenia de la astenia asociada a cáncer parece ser mediada por sustancias formadas por los tejidos del huésped en respuesta a estímulos provenientes del tumor: las interleucinas (IL) 1 a 6, los interferones alfa, beta y gamma, el factor de necrosis tumoral (TNF), las linfotoxinas, los factores de crecimiento y diferenciación de células hemopoyéticas y péptidos producidos por los linfocitos, macrófagos, monocitos y varios parénquimas. Cabe señalar que una minoría de los pacientes con neoplasias presenta una elevación plasmática de TNF u otras citocinas, lo que hace suponer la existencia de otros mecanismos en la génesis de los síntomas como la astenia<sup>2</sup>.

## **Evolución**

En la gran mayoría de los casos de fatiga aguda esta desaparece precozmente<sup>1-3</sup>. En cambio la evolución en el SFC es irregular, en el 50% de los pacientes al cabo de algunos meses de tratamiento el cuadro retrocede, y en el resto se observa un cuadro estacionario o más frecuentemente una evolución por recaídas<sup>35</sup>. La sintomatología del SFC tiene carácter fluctuante, empeora con el estrés físico o psíquico. Interfiere o incluso bloquea las actividades previas (familiares, laborales, sociales) e incluso algunos casos precisan ayuda para las actividades básicas de la vida diaria. El deterioro intelectual induce desasosiego, ansiedad o depresión. La clínica, en general, es recurrente regular e incluso, a veces, con ritmo estacional. Cada brote puede ser distinto del anterior y es raro que las fases intercurrentes sean completamente asintomáticas<sup>6,35</sup>.

## **Tratamiento**

En una importante cantidad de los casos el síntoma se limita, por lo cual es sensato esperar antes de desatar una cascada diagnóstica, siempre teniendo en

cuenta que no hay que hacer más daño que la misma enfermedad<sup>1</sup>.

El tratamiento del SFC, es en general frustrante, tanto como para el médico como para el paciente, por lo que debe intentarse una sólida relación, con profunda empatía y manifestar el interés por ayudarlo.

Las dificultades están dadas por la inexistencia de una etiología única y de mecanismos de producción similares, la no existencia de una medicación específica que cumpla un nivel de evidencia aceptable, excepto el ejercicio físico graduado y la terapia cognitiva<sup>35-43</sup>.

Las creencias del médico y del paciente sobre su enfermedad no siempre son las mismas, por lo cual debe haber un dialogo estrecho.

Algunas medidas a aplicar en forma conjunta y ordenada son: educar al paciente acerca de la legitimidad de su síntoma, proponer actividad física programada (fundamentalmente aeróbica), evaluar la necesidad de soporte emocional por medio de psicoterapia o terapias cognitivas, aconsejar acerca de cambio o adaptación del estilo de vida.

No ha habido respuesta clara con utilización de corticoides, hormonoterapia, antioxidantes, suplementos de magnesio, o multivitámnicos<sup>42</sup>. Sin mucha evidencia hemos utilizado sulbutiamina (Megastone R)<sup>®</sup> 200 mg, 2 comprimidos con desayuno o fospartan ginseng<sup>®</sup> dos comprimidos con desayuno por tiempo de dos meses a un año con respuestas aleatorias, y raramente duraderas. Se ha insistido en el tratamiento empírico con hierro por tiempo de dos a tres meses aún en pacientes sin anemia dado que existe una proporción de los pacientes con astenia que presenta ferropenia sin anemia, y estos presentan una mejoría notoria<sup>1</sup>. Los AINES se pueden utilizar en pacientes que presentan dolor, además de fatiga. Los antidepresivos como la amitriptilina en una dosis nocturna se recomienda en los pacientes con insomnio, y en los que la astenia se cree secundaria a depresión se prefiere comenzar con inhibidores de la recaptación de serotonina como la fluoxetina.

La prevalencia e incidencia variables enfatizan la necesidad de estudios prospectivos en la población general. Asumimos que el SFC no es un desorden estable, y su prevalencia está afectada por los síntomas

y sus fluctuaciones. La fatiga y el funcionamiento físico de estos pacientes deberían ser monitoreado a lo largo de los años así se pueden conocer los patrones de cura y de recaída. Un mayor conocimiento acerca de la psico-inmuno-neuro-biología "tercer paradigma" nos permitirá el desarrollo de tratamientos más eficientes.

## Bibliografía

1. Kremer A. Astenia como motivo principal de consulta. In: Cámara MI, Romani A, Madoery C, Farías J, editors. *Avances en medicina 2002*. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Medicina; 2002, p 287-298.
2. De los Santos AR. Astenia. In: Argente, Alvarez. *Panamericana*, editors. *Semiología Médica*. Buenos Aires; 2005, p 126-35.
3. Whinney IR. Fatiga. *Medicina de Familia*. In: Whinney IR, Mosby/Doyma Libros, editors. Ontario (USA); 1995, p 267-78.
4. Prins JB, van der Meer JWM, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. *Lancet* 2006; 367: 346-55.
5. Chew-Graham CA, Cahill G, Dowrick C, Wearden A, Peters S. Using Multiple Sources of Knowledge to Reach Clinical Understanding of Chronic Fatigue Syndrome. *Annals of Family Medicine* 2008; 6: 340-8.
6. Alijotas J, Strauss SE, Moren P, et al. Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento del síndrome de fatiga crónica en Catalunya. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 73-76.
7. Laín Entralgo P. Geografía cultural de la medicina interna. In: *Historia de la Medicina*. Salvat, editors. Barcelona; 1978, p 491-499.
8. Marañón G. Febrícula nerviosa. In: *El problema de las febrículas*. Ruiz, editors. Madrid; 1927, p 145-153.
9. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994; 121: 953-59.
10. Nisenbaum R, Reyes M, Mawle AC, Reeves C. Factor analysis of unexplained severe fatigue and interrelated symptoms: overlap with criteria for chronic fatigue syndrome. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 72-7.
11. Putterman C, Ben-Chetrit E. Testing, testing, testing... *N Engl J Med* 1995; 333:1208-11.
12. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, et al. Chronic fatigue Syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med* 1988; 108: 387-9.
13. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37: 339-52.
14. Rubin RH, Voss C, Derksen DJ, Gateley A, Quenzer RW. Astenia. In: *Medicine, a Primary Care Approach*. Saunders Company, editors. Philadelphia: W.B. (USA); 1996.
15. Watanabe S, Bruera E. Anorexia and Cachexia, Astenia, and Lethargy. *Oncology Clinics of North America* 1996; 10: 189-206.
16. Harvey Mc Connell. Predictions and associations of Fatigue Syndromes and mood disorders that occur after infectious mononucleosis. *Lancet* 2001; 358: 1946-54.
17. Fortom DM, Allsop JM, Main J, Foster GR, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *Lancet* 2001; 358: 38-9.
18. Visser JT, De Kloet ER, Nagelkerken L. Altered glucocorticoid regulation of the immune response in the chronic fatigue syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 917: 868-75.
19. Sirois DA, Natelson B. Clinicopathological findings consistent with primary Sjögren's syndrome in a subset of patients diagnosed with chronic fatigue syndrome: preliminary observations. *J Rheumatol* 2001; 28: 126-31.
20. Cleare AJ, Miell J, Heap E, et al. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome, and the effects of low-dose hydrocortisone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3545-54.
21. Rowe PC, Calkins H DeBuusk K, et al. Fludrocortisone acetate to treat neutrally mediated hypotension in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 52-9.
22. Neeck G, Crofford LJ. Neuroendocrine perturbations in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 989-1002.
23. Cleare AJ, Sookdeo SS, Jones J, O'Keane V, Miell JP. Integrity of the growth hormone/insulin-like growth factor system is maintained in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 143-39.
24. Korszun A, Young EA, Engleberg NC, et al. Follicular phase hypothalamic-pituitary-gonadal axis function in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol* 2000; 27: 1526-30.
25. Richards RS, Roberts TK, Dunstan RH, McGregor NR, Butt HL. Free radicals in chronic fatigue syndrome: cause or effect? *Redox Rep* 2000; 5: 146-7.
26. Streeten DH, Thomas D, Bell DS. The roles of orthostatic-hypotension, orthostatic tachycardia, and subnormal erythrocyte volume in the pathogenesis of the chronic fatigue syndrome. *Am J Med Sci* 2000; 320: 1-8.
27. Streeten DH. Role of impaired lower-limb venous innervations in the pathogenesis of the chronic fatigue syndrome. *Am J Med Sci* 2001; 321: 163-7.
28. Miwa K, Fujita M. Small heart syndrome in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Cardiol* 2008; 31: 328-33.
29. Machale SM, Lawrie SM, Cavanagh JT. Cerebral perfusion in chronic fatigue syndrome and depression. *Br J Psychiatry* 2000; 176:550-6.
30. Brooks JC, Roberts N, Whitehouse G, Majeed T. Proton

- magnetic resonance spectroscopy and morphometry of the hippocampus in chronic fatigue syndrome. *Br J Radiol* 2000; 73: 1206-8.
31. Tuck I, Wallace D. Chronic fatigue syndrome: a woman's dilemma. *Health Care Women Int* 2000; 21: 457-66.
32. Hart B, Grace VM. Fatigue in chronic fatigue syndrome: a discourse analysis of women's experiential narratives. *Health Care Women Int* 2000; 21: 187-201.
33. Richman JA, Jason LA, Taylor RR, Jahn SC. Feminist perspectives on the social construction of chronic fatigue syndrome. *Health Care Women Int* 2000; 21: 173-85.
34. Allen PR. Chronic fatigue syndrome: implications for women and their health care providers during the childbearing years. *J Midwifery Womens Health* 2008; 53: 289-301.
35. Nijrolder I, van der Horst H, van der Windt D. Prognosis of fatigue. A systematic review. *J Psychosom Res* 2008; 64: 335-49.
36. Reid S, Chalder T, Cleare A, Hotopf M, Wessely S. Chronic fatigue syndrome. *Clin Evid* 2005; 14: 1366-78. Review.
37. Whiting P, Bagnall AM, Sowden A, Coenell J, Molrow C, Ramirez G. Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome: a systematic review. *JAMA* 2001; 286: 1360-68.
38. Powell P, Bentall RP, Nye FJ, Edwards, RH. Randomized controlled trial of patient education to encourage graded exercise in chronic fatigue syndrome. *Br Med J* 2001; 322: 387-90.
39. Ridsdale L, Godfrey E, Chalder T, et al. Chronic fatigue in general practice: is counselling as good as cognitive behaviour therapy? A UK randomized trial. *Br J Gen Pract* 2001; 51: 19-24.
40. Friedberg F, Sohl S. Cognitive-behaviour therapy in chronic fatigue syndrome. Is improvement related to increased physical activity?. *J Clin Psychol* 2009; 65: 423-42.
41. Chisholm D, Godfrey E, Ridsdale L, et al. Chronic fatigue in the general practice: economic evaluation of counselling versus cognitive behaviour therapy. *Br J Gen Pract* 2001; 51: 15-18.
42. Manuel B, Keenoy B, Moorkens G, et al. Magnesium status and parameters of the oxidant-antioxidant balance in patients with Chronic fatigue: effects of supplementation with magnesium. *J Am Coll Nutr* 2000; 19: 374-82.
43. Price JR, Mitchell E, Tidy E, Hunot V. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3: CD001027.



# Osteonecrosis mandibular por bisfosfonato intravenoso

Pablo Young<sup>1</sup>, Bárbara C. Finn<sup>1</sup>, Roque S. Adan<sup>2</sup>, María Victoria Pinoni<sup>3</sup>, Edwing M. Rodríguez Pabón<sup>3</sup>, Julio E. Bruetman<sup>4</sup>, Juan S. Lasa.

<sup>1</sup> Médicos de planta del servicio de Clínica Médica

<sup>2</sup> Jefe de servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello

<sup>3</sup> Residentes de Clínica Médica

<sup>4</sup> Jefe de servicio de Clínica Médica  
Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Dr. Pablo Young  
Perdriel 74, Buenos Aires, (1280), Argentina  
Teléfono/Fax: 5411 4309 6400 (int. 1048)  
pabloyoung2003@yahoo.com.ar

## Resumen

Los bisfosfonatos reducen el riesgo de las fracturas óseas y forman parte del tratamiento estándar del mieloma múltiple y de ciertos tumores sólidos.

Recientemente se ha descrito la osteonecrosis de mandíbula asociada al uso de zolendronato y pamidronato siguiendo a procedimientos dentales.

Presentamos el caso de una paciente con carcinoma de mama con metástasis óseas que, mientras recibía tratamiento con pamidronato, presentó osteonecrosis del maxilar inferior derecho luego de 24 meses de tratamiento con una dosis acumulada de 2160 mg totales. Se descartó el origen metastático de dicha lesión, por medio de biopsia. Requirió tratamiento quirúrgico por no responder al conservador. Discutimos los mecanismos patogénicos y las recomendaciones acerca de la prevención y el tratamiento de esta nueva complicación por bisfosfonatos.

**Palabras clave:** Osteonecrosis; bisfosfonatos; osteoporosis.

## Abstract

**Mandibular osteonecrosis associated to the use of biphosphonates.**

Biphosphonates reduce the risk of skeletal fractures, and are currently part of the standard therapy for multiple myeloma and solid tumours. Recently, zoledronate and pamidronate have been linked to osteonecrosis of the jaw, specially after surgical dental procedures. We report a case of a 72 year-old woman with metastatic breast cancer who developed osteonecrosis on the right side of her jaw, after 24 months of therapy with pamidronate, with a cumulative dose of 2160 mg. A metastatic origin was ruled out after an appropriate biopsy, and later surgical treatment was performed for adequate correction. We discuss the pathogenic mechanisms, and review the recommendations on prevention and management of this new complication for oncologic patients under prolonged therapy with biphosphonates.

**Keywords:** Osteonecrosis; biphosphonate; osteoporosis.

La osteonecrosis de mandíbula por bisfosfonatos (ONMB) se define como un área expuesta de hueso maxilar, que en 8 semanas no cura, en un paciente tratado con bisfosfonato y que no ha recibido terapia radiante<sup>1</sup>. Es difícil determinar la incidencia exacta en la población general de pacientes con BF;

sin embargo, la incidencia en pacientes de cáncer es aproximadamente 6 o 7% con un rango entre 1-21%<sup>1</sup>. El diagnóstico es principalmente clínico, basado en la inspección visual de la cavidad bucal, y en algunos casos, estudios por imágenes. El mecanismo exacto por el cual existe la necrosis no es conocido, aunque

existen múltiples hipótesis y sería gatillado en algunos casos por la extracción de piezas dentarias<sup>1</sup>. La ONMB se a descrito con mayor frecuencia con la utilización de BF endovenosos, y en este último tiempo son crecientes los reportes con BF vía oral aunque esto último es controversial. Desde la descripción inicial por Marx, de los primeros 36 casos el año 2003 en una carta<sup>2</sup>, y posteriormente 119 pacientes en el 2005<sup>3</sup>, se han reportado aproximadamente 1000 casos hasta febrero del 2009<sup>4,5</sup>. Se presenta una paciente con ONMB, internada en el Hospital Británico entre los años 2006-2007 y una revisión de la literatura.

### Caso clínico

Mujer de 72 años, con antecedente de adenocarcinoma de mama derecha, a quién se le realizó cuadrantectomía con vaciamiento axilar en el año 2003, evolucionó con metástasis óseas femoral y en séptima costilla en el 2004, para lo cual recibió tratamiento radioterápico, actualmente recibiendo tamoxifeno junto con pamidronato mensual por dos años, con una dosis acumulativa de 2160 mg.

Ingresa en septiembre del año 2006 por presentar dolor en maxilar inferior derecho asociado a disestesias mandibulares de siete meses de evolución por lesión osteolítica en dicha localización. Un mes antes del comienzo del dolor se le habían extraído piezas dentarias. No recibió radioterapia en dicha área.

El único hallazgo positivo al examen físico fue la exposición del maxilar inferior derecho, con pérdida de piezas dentarias (Fig. 1). En la panorámica de maxilar (Fig. 2) se observó un área de osteólisis y trazo fracturario. La Tomografía axial computada (TAC) de macizo facial mostró alteración ósea y alteración de partes blandas por fuera y por dentro de la rama de maxilar inferior, junto con engrosamiento del seno maxilar derecho (Fig. 3).

Se realizó biopsia de la lesión, en la que se descartó presencia de células neoplásicas, evidenciándose trabéculas óseas desvitalizadas e inflamación subaguda con necrosis, junto con rescate de estreptococo Mitis y bacilos gram negativos anaerobios en el cultivo por lo que se interpretó como una osteomielitis. Se realizó tratamiento antibiótico con ceftriaxona y metronidazol, rotándose luego a ciprofloxacina y amoxi clabulanico hasta cumplir 3 meses de tratamiento. Se realizó exodoncia de piezas 18, 19 y 12, espe-

Figura I. Área de hueso maxilar inferior necrótico, expuesto, con pérdida de piezas dentarias.

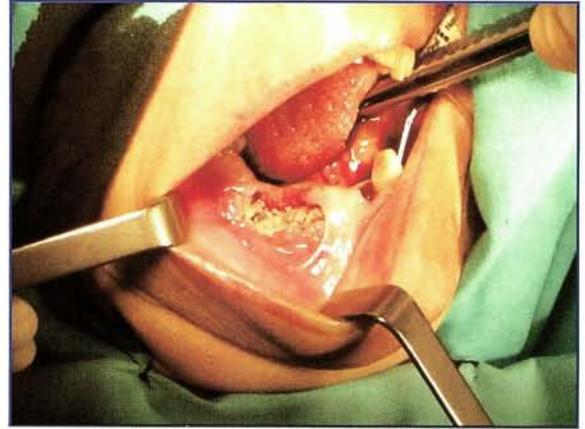


Figura II. Panorámica de maxilar con área de osteólisis y trazo fracturario (flecha).

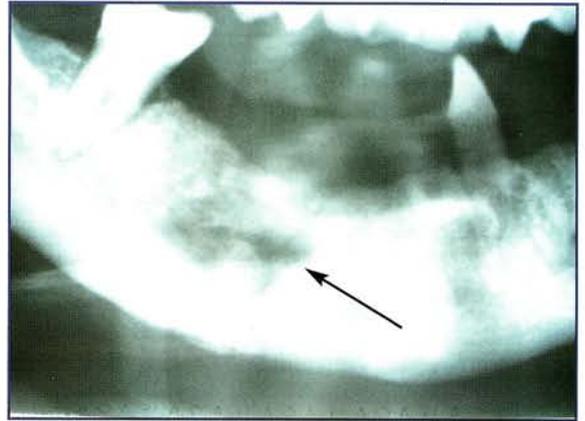
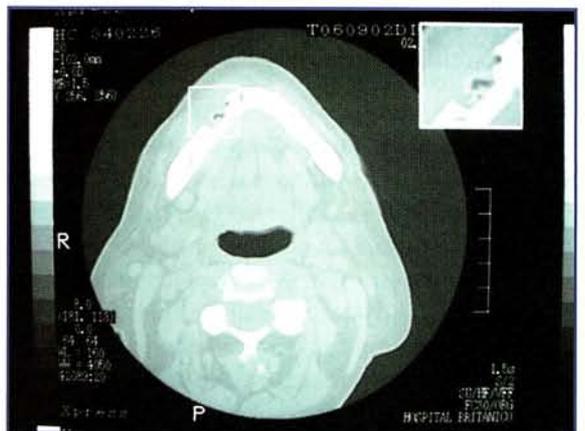
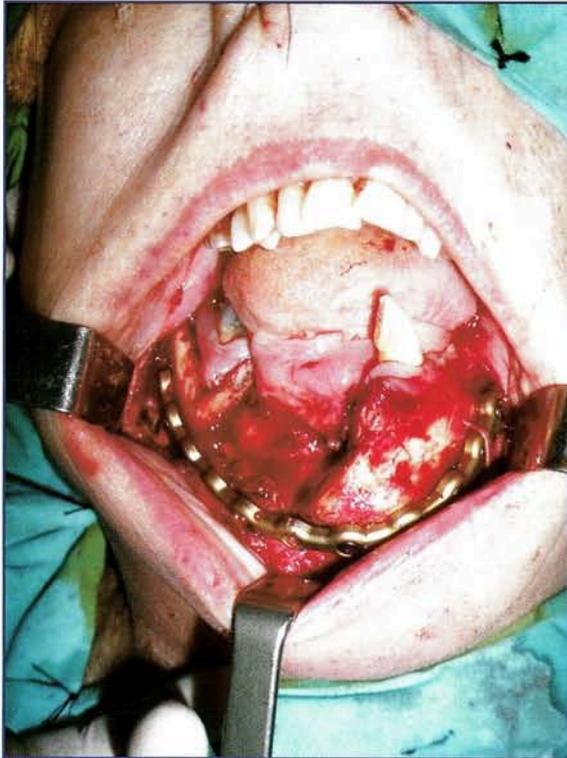


Figura III. La TAC de macizo facial mostró alteración ósea (osteólisis) y alteración de partes blandas por fuera y por dentro de la rama de maxilar inferior.



rando la delimitación espontánea del proceso, manteniendo aseo, e irrigación con clorhexidina 0,12%. A pesar del tratamiento conservador, la paciente presentó dolor severo y supuración por lo cual se realizó resección parcial del maxilar inferior derecho sin reconstrucción ósea en marzo del 2007 (Fig. 4).

Figura IV. Se observa la resección parcial del maxilar inferior derecho.



Se discontinuó el tratamiento con BF. A pesar de que esta cirugía fue exitosa con control del proceso, la paciente tuvo progresión de su enfermedad de base y órbito meses después.

## Discusión

Los BF son análogos sintéticos de pirofosfato inorgánico que tienen gran afinidad por el calcio, uniéndose a los cristales de hidroxiapatita del hueso. Poseen una vida media muy larga, acumulándose por períodos de tiempo muy prolongados. Se dividen en dos grandes grupos: los nitrogenados y los no nitrogenados, variando ambos en su potencial antiresortivo, y propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.

El uso de BF nitrogenados, como el pamidronato o el zoledronato, para metástasis óseas de tumores sólidos, el mieloma múltiple y la hipercalcemia, se realiza desde el año 1995<sup>1</sup>.

Estas drogas actúan en dos niveles, inducen la producción de un análogo del ATP por parte de los osteoclastos que induce la apoptosis de los mismos, y por otro lado, producen una alteración del trans-

porte intracelular, organización del citoesqueleto y proliferación celular osteoclástica al inhibir la vía de síntesis de colesterol mevalonato-dependiente<sup>4</sup>. Se ha demostrado, además, en los últimos años, que los BF presentan propiedades antiangiogénicas, una de sus vías es la disminución del factor de crecimiento endotelial vascular<sup>6</sup>.

Hasta la descripción de la ONMB en el 2003 solo se conocían como efectos adversos de los BF por vía oral la intolerancia digestiva, erosiones, úlceras, perforación y endovenosos la aparición de un cuadro similar a la gripe transitorio con fiebre, artralgias, mialgias y raramente insuficiencia renal<sup>1-6</sup>.

Recientemente se ha reportado un caso de necrosis avascular de cadera relacionado con el tratamiento con BF, indicando que la ONMB es tan sólo la manifestación más frecuente de una alteración sistémica producida por el tratamiento crónico con BF<sup>1</sup>.

Existen raros casos de osteonecrosis mandibular por cáncer localmente invasivo, virus de inmunodeficiencia humana, lupus eritematoso sistémico, trombofilia e hipofibrinogenemia, ninguno de estos pacientes recibió BF<sup>3</sup>.

Desde 2003, se han reportado casos de ONMB, secundaria a pamidronato y zoledronato, en pacientes con malignidades como mieloma, cáncer de mama, testículo, pulmón, próstata, sarcoma uterino, leucemia mieloide crónica postransplante de precursores hematopoyéticos y en osteoporosis sin malignidad, por alendronato, ibandronato y risedronato<sup>1-6</sup>.

El mieloma y el cáncer de mama son los más frecuentemente reportados, por lo que la *International Myeloma Foundation* realizó una encuesta por Internet en el 2004, con 1.203 respuestas que cubrían 904 casos de mieloma y 299 de cáncer de mama. Se comunicaron 62 casos de osteonecrosis confirmada y 54 casos con sospecha de mieloma y, 13 casos confirmados y 23 con sospecha de cáncer de mama, en un total de 152 pacientes<sup>7</sup>.

Entre los casos de mieloma, 71% recibían zoledronato y 29% pamidronato, constituyendo una incidencia de 10% en 211 pacientes para zoledronato y 4% en 413 pacientes para pamidronato, a los 36 meses de tratamiento con un rango entre los 1 a 3 años de uso<sup>7</sup>.

El uso de BF ha constituido un gran aporte al con-

trol de la enfermedad ósea del mieloma, donde es parte del tratamiento estándar, y también en el cáncer de mama metastático. La posibilidad de esta complicación, no debe alejar su uso, sino más bien obliga a definir el riesgo y conocer su patogenia, para establecer métodos de prevención y tratamiento.

La mayoría de los casos de osteonecrosis se presentan posterior a una extracción dental (78%), infección u otro proceso y sólo una minoría (14%) aparece espontáneamente<sup>4</sup>. Sólo 5,5% se presentan en ambos maxilares<sup>7</sup>. Asimismo, el plazo de aparición va desde 4 meses del inicio del tratamiento, hasta alcanzar 10% de los pacientes tratados al cabo de 36 meses<sup>1-7</sup>.

En una revisión reciente, sobre 368 casos, el 65% presentó compromiso mandibular, el 26% maxilar y el 9% ambos; un tercio eran asintomáticos. El compromiso multifocal es más frecuente en el maxilar superior. Hasta 60%, ocurrieron posterior a un procedimiento odontológico, y muchos de los casos espontáneos presentaban prótesis dentarias. El 94% recibió BF endovenosos, y 85% tenían mieloma múltiple o carcinoma de mama metastático<sup>4</sup>. La mandíbula se afecta 2-3 veces más que el maxilar<sup>4,6</sup>.

Recientemente Paisanas M, y col<sup>8</sup>. resumieron la literatura en relación a la utilización de BF vía oral para tratamiento de osteoporosis y la aparición de ONMB, encontrando 26 casos en 11 publicaciones. El sitio afectado con mayor frecuencia fue la mandíbula en 20 pacientes, seguido por el maxilar superior en el resto. Se reportó la edad en el 78% de los pacientes con una media de 60 años. Solo 3 de los 26 casos fueron varones. El 80% de los casos tuvo una extracción dental previa en el sitio de aparición de la ONMB<sup>8</sup>. El mismo autor mostró en un estudio controlado que un evento marcador de ONMB es negativo en pacientes con bisfosfonatos orales, significando que estos pacientes tienen menos riesgos que los que no reciben bisfosfonatos, no encontrando una asociación significativa<sup>9</sup>.

La presentación típica de esta complicación consiste en un área de hueso necrótico expuesto, que puede ser el sitio de una infección secundaria. La mucosa circundante suele estar inflamada y sensible. La superficie de hueso necrótico puede sufrir microfisuras, cuyos bordes pueden producir traumatismo en los tejidos circundantes. Si los dientes se encuentran afectados por enfermedad periodon-

tal, el proceso necrótico puede extenderse hacia estas áreas. El síntoma cardinal es el dolor y el signo más importante la exposición ósea, ambos hallazgos confirman el diagnóstico<sup>4,10</sup>. También es común el edema, sangrado, parestesias y pérdida de piezas dentarias. En la serie de Marx y col<sup>3</sup>. sobre 119 pacientes el 31.1% presentaron exposición ósea asintomática y el 68.9% presentó exposición ósea con dolor. El 24% de estos pacientes presentaron uno o más dientes móviles y el 18% presentó o fístula cutánea, fístula mucosa o exposición ósea hacia la piel<sup>3</sup>.

Como complemento del diagnóstico se encuentran las imágenes, la más utilizada es la panorámica de maxilar, seguido de la tomografía y el centellograma. En las imágenes se suele ver algún grado de esclerosis ósea que afecta el margen alveolar. Menos frecuentemente se encuentra osteólisis, secuestros, fístula oroantral, engrosamiento de partes blandas y neoformación ósea periosteal<sup>10,11</sup>. En la serie de Marx y col<sup>3</sup>. sobre 119 pacientes el 73% presentó hallazgos positivos en la panorámica, siendo la osteólisis el hallazgo más común.

Dentro de los diagnósticos diferenciales, se incluyen los quistes, dientes impactados, neuralgia del trigémino, disfunción de la articulación temporomandibular, osteorradionecrosis y enfermedad metastásica<sup>4</sup>. La biopsia esta contraindicada a menos que se sospeche enfermedad metastásica. El primario más frecuente es la mama en mujeres, y el pulmón en varones<sup>1, 4,6,10,11</sup>. La osteorradionecrosis afecta la mandíbula en el 95% de los pacientes y el 5% el maxilar. La ONMB si bien afecta con mayor frecuencia la mandíbula, el maxilar se afectó en el 43% de la serie de 23 pacientes de Farrugia, y col<sup>10</sup>; y en el 38% en una serie de 63 pacientes<sup>6</sup>.

Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de esta complicación son la potencia del BF (Zolendronato > Pamidronato > BF orales), dosis total de BF, y duración, así como el antecedente de trauma, procedimiento odontológico o infección dentaria. Otros factores son: edad (cada década añade un riesgo del 9%), raza caucásica, pobre higiene y diabetes. En una serie de casos de pacientes con mieloma múltiple, Zervas y col<sup>12</sup>. observaron que la media de dosis administradas fueron 15 aplicaciones, el tiempo de exposición de 24 meses con un rango de 4 a 120 meses; 28% desarrollaron osteonecrosis, la mayoría de los cuales recibieron zolendronato o zolendronato más pamidronato. Las complicacio-

nes aparecen en forma más temprana con el uso de zolendronato<sup>1,5</sup>.

Se han enunciado múltiples teorías por el cual los BF producirían la ONMB. La primera es que los BF inhiben la actividad osteoclástica produciendo apoptosis, reduciendo el recambio óseo, lo que resulta en un enlentecimiento de la curación ósea asociado a la pobre vascularización provocada por los BF. Apoyando esto último Kelleher y col<sup>13</sup>, postulan que el estado pseudo-osteopetrótico causado por los BF ocluyen los canales linguales laterales de la mandíbula, lo que conlleva a isquemia, dolor y alteración en la curación de las heridas luego de una extracción dentaria. La segunda propuesta por Reid y col<sup>14</sup>, manifiestan que la ONMB comenzaría por lesión de los tejidos blandos, ya que las altas concentraciones de BF en el hueso, sería suficiente para causar una acción tóxica directa sobre el epitelio oral. Todo esto produciría un déficit en la curación luego de procedimientos dentales o traumas subclínicos, lo que llevaría a la infección secundaria del hueso subyacente y la tercera es que la curación ósea se encuentra comprometida, dado el insulto bacteriano permanente y la exposición a la saliva. Es claro que estas teorías no son mutuamente excluyentes.

No existe una estrategia terapéutica exitosa conocida. El debridamiento del área de necrosis puede ser infructuoso y llevar a un aumento de la misma<sup>1</sup>. Todo paciente en tratamiento o que va a comenzar, deberían recibir asesoramiento odontológico con la realización de una panorámica de maxilar. Toda enfermedad periodontal o dental debería ser adecuadamente tratada previo al inicio del tratamiento con BF<sup>4,8,11</sup>. Evitar cirugía dental (extracciones, implantes, debridaciones, etc) durante la terapia. Suspender BF 3 meses antes de procedimientos dentales que se consideren imprescindibles durante el tratamiento, aunque el riesgo no desaparece después de suspender los BF, ya que se estima que su tiempo de permanencia adherido al hueso supera los 12 años<sup>14</sup>. Evaluar la necesidad de continuar la terapia más allá de 2 años en pacientes con cáncer. Se recomienda higiene oral y asesoramiento odontológico periódico.

Se recomienda un abordaje conservador, no quirúrgico, con medidas locales, como debridamiento superficial, bacteriostáticos locales, asociado a antibióticos sistémicos, dentro de los cuales la clindamicina y las fenoximetilpenicilinas han demostrado tener resultados satisfactorios por 2-3 semanas<sup>4</sup>.

Se ha utilizado también como recurso terapéutico, oxígeno hiperbárico, su uso es controversial, aunque en alguna serie ha demostrado ser beneficioso asociado a la suspensión del BF<sup>1,15</sup>.

A pesar que la mayoría de los autores propone en tratamiento conservador, Kademani y col<sup>16</sup>, proponen cuando hay gran disrupción de los tejidos blandos realizar un injerto con o sin pedículo vascular que cubra el hueso remanente con la consiguiente epitelización secundaria. En cambio cuando la ONMB es severa, o sea con fractura ósea acompañante el enfoque conservador no es útil, y proponen resección de la mandíbula afectada y mantenimiento sin reconstrucción ósea primaria porque muchos de estos pacientes tienen un pronóstico reservado debido a su enfermedad de base o condiciones comórbidas que desechan la posibilidad de esfuerzos reconstructivos sofisticados<sup>16</sup>. En la serie de Ruggiero y col<sup>6</sup>, la gran mayoría de los 63 casos requirió abordaje quirúrgico, logrando márgenes quirúrgicos con hueso sangrante, y lo recomiendan en pacientes sintomáticos o con infección concomitante.

No existen datos suficientes que apoyen la suspensión del tratamiento con BF, si bien existen reportes anecdóticos de resolución completa de la osteonecrosis meses después de la discontinuación de los mismos<sup>3,6,11</sup>. Como la duración del tratamiento es un factor de riesgo, algunos creen necesario abandonar la droga momentáneamente en aquellos pacientes con tratamiento crónico por osteoporosis luego de los 5 años, lo que se ha dado a llamar vacación de la droga<sup>17,18</sup>. Sin embargo, en la mayoría de las revisiones, se recomienda, por los beneficios presentados por el tratamiento con BF, no discontinuar el mismo<sup>1,4-6</sup>. Hay que evaluar riesgos y beneficios antes de tomar una decisión.

Existen varios puntos de controversia en estos casos. Por un lado, muchos de estos pacientes se encuentran recibiendo en forma concomitante drogas con efecto antiangiogénico y/o apoptótico, como la talidomida o los corticoides. No es concluyente si éstas constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de osteonecrosis<sup>1-7</sup>.

Por otro lado, no existe consenso acerca de la discontinuación profiláctica o terapéutica de los BF, así como en el manejo adecuado de esta complicación.

La ONMB supone una importante comorbilidad,

que altera la calidad de vida, pero estos pacientes fallecen de su enfermedad de base y no de ONMB. Resulta educativo que los médicos de nuestro país informen a farmacovigilancia del ANMAT cuando se trata de un evento controversial o potencialmente problemático y/o no figura en el prospecto de envase.

A la luz de los múltiples reportes recientes, ante un paciente con dolor en cavidad oral que se encuentra en tratamiento con BF, se debe tener siempre en mente la posibilidad de ONMB.

### **Bibliografía**

1. Migliorati CA, Siegel MA, Elting L. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 2006; 7: 508-14.
2. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic (letter). *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115-7.
3. Marx R, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate- Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 1567-75.
4. Woo SB, Hellstein J, Kalmar JR. Systematic Review: Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144: 753-61.
5. Cavanna L, Bertè R, Arcari A, Mordenti P, Pagani R, Vallisa D. Osteonecrosis of the jaw. A newly emerging site-specific osseous pathology in patients with cancer treated with bisphosphonates. Report of five cases and review of the literature. *Eur J Intern Med* 2007; 18: 417-22.
6. Ruggiero SL, Mehotra B, Rosenberg T, Engroff SL. Osteonecrosis of the Jaws Associated With the Use of Bisphosphonates: A Review of 63 Cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527-34.
7. Durie B. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates (letter). *N Engl J Med* 2005; 353: 99-100.
8. Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clin Ther* 2007; 29: 1548-58.
9. Pazianas M, Blumentals WA, Miller PD. Lack of association between oral bisphosphonates and osteonecrosis using jaw surgery as a surrogate marker. *Osteoporos Int* 2008; 19: 773-9.
10. Farrugia MC, Summerlin DJ, Krowiak E, Huntley T, Freeman S, Borrowdale R, Tomich C. Osteonecrosis of the Mandible or Maxilla Associated with the use of New Generation Bisphosphonates. *Laryngoscope* 2006; 116: 115-20.
11. Migliorati CA, Schubert M, Peterson D, Seneda LM. Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of Mandibular and Maxillary Bone. An emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005; 104: 83-92.
12. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol* 2006; 134: 620-3.
13. Kelleher FC, McKenna M, Collins CD, Crown JP. A Potential Anatomic Cause of Mandibular Osteonecrosis in Patients Receiving Bisphosphonate Treatment (letter). *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 134.
14. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007; 41: 318-20.
15. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, Chhoeu AH, Kraft KH, Boneta O, et al. Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 1321-7.
16. Kademani D, Koka S, Lacy MQ, Rajkumar SV. Primary Surgical Therapy for Osteonecrosis of the Jaw Secondary to Bisphosphonate Therapy. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1100-3.
17. Bilezikian JP. Osteonecrosis of the Jaw- Do Bisphosphonates Pose a Risk? *N Engl J Med* 2006; 355: 2278-81.
18. Saussez S, Javadian R, Hupin C, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw and its associated risk factors: a Belgian case series. *Laryngoscope* 2009; 119: 323-9.



# La medicina griega antigua y sus más famosos protagonistas

Juan D.C. Emery<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Médico, Servicio de Clínica Médica y Relaciones Institucionales  
Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Dr. Juan D.C. Emery  
Perdriel 74, Buenos Aires, (1280), Argentina  
Teléfono/Fax: 5411 4309 6400 (int. 6795)  
jemery@hbritanico.com.ar

### Resumen

---

La Medicina Griega Antigua influyó y dominó el pensamiento médico durante aproximadamente 22 siglos, tanto en sus conceptos éticos, como en su interpretación de enfermedades y de las modalidades terapéuticas a su alcance. Teniendo sus comienzos enraizados en la mitología griega, en la cual Asclepio (Esculapio) es engendrado por el dios Apolo, para luego formar una escuela médica sacerdotal que se extendió por toda Grecia. El primer paso racional es dado por Hipócrates, quien llega a gozar de enorme fama en todo su país, creando una duradera escuela de medicina. Doscientos años más tarde, luego que la medicina hipocrática se diseminó por todo el mundo civilizado siguiendo las conquistas de Alejandro Magno, Alejandría reemplazaría a Cos y a Cnidos y se convertiría en el centro médico más importante por varios siglos, siendo sus figuras más relevantes Herófilo y Erasistrato.

El salto cualitativo posterior fue dado 250 años más tarde por Galeno, quien luego de estudiar en Pérgamo y en Alejandría, desarrolla su extraordinaria labor en la corte imperial de Roma. Luego de él, cuyas enseñanzas junto con las hipocráticas prevalecerían en la medicina europea hasta bien entrado el siglo XVI d.C., médicos del Imperio Bizantino prolongaron y enriquecieron la tradición de Galeno, los más destacados siendo Oribasio, Aecio de Amida, Alejandro de Tralles, Pablo de Egina y Aclepiades de Bitinia. A estos médicos bizantinos les debemos los monumentales volúmenes del saber griego y romano.

Curiosamente, los Consejos de Esculapio, y el contenido del Juramento Hipocrático han atravesado los siglos, y siguen teniendo plena vigencia para los médicos del siglo XXI.

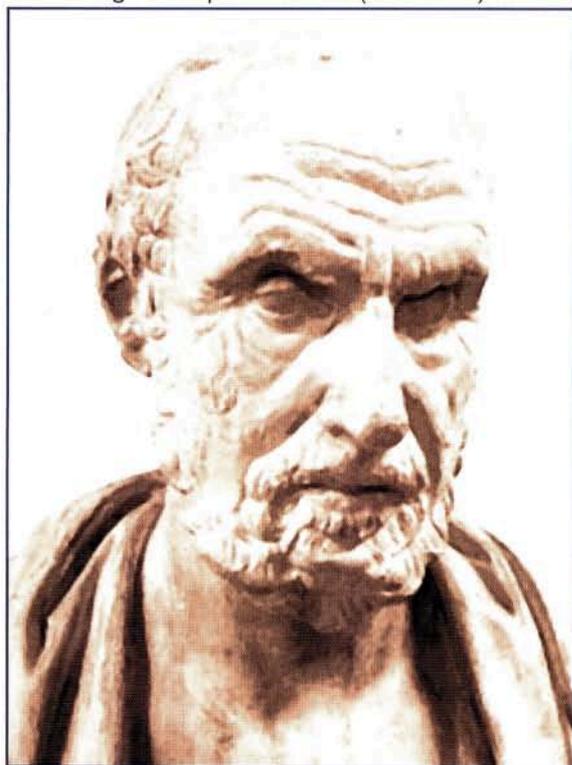
### Abstract

---

Ancient Greek Medicine has heavily influenced and dominated medical thought for close to 22 centuries, both in its ethical contents as in its interpretation of diseases and of therapeutic modalities available at the time. Having its roots in greek mythology, whereby the god Apollo begat Asclepius, who then eventually created a priestly medical school which spread to the whole country. The first rational steps in the practice of medicine were undertaken much later by Hippocrates, who went on to have wide national fame, founding a long-lived school of medical thought. Two hundred years later, after Hippocratic medicine spread to all the civilized world in the wake of Alexander the Great's conquests, Alexandria became the most important medical school, replacing Kos and Knidos for several centuries. Herophilus and Erasistratus were its dominant medical figures.

Two hundred and fifty years were to pass until Galen, after studying in Pergamo and Alexandria, changed and improved medical knowledge, undertaking most of his extraordinary work in the imperial court of Rome. Galen's teachings and Hippocratic medicine, prevailing in European medicine well into the 16<sup>th</sup>

Figura 1. Hipócrates de Cos (460-370 a.C.)



Century, were enriched by physicians of the Byzantine Empire, prolonging Galen's teachings. Chiefly among them were Oribasius, Aecius of Amida, Alexander of Tralles, Paul of Egina and Asclepiades of Bythia. We owe many volumes of books on greek and roman medicine to these gifted Byzantine physicians. Curiously, Asclepius's recommendations and advice to young doctors, and the contents of the Hippocratic Oath, which have been passed down through the centuries, still hold fast and are valid for physicians in the 21<sup>st</sup> Century.

### Medicina pre-Hipocrática

La Medicina de la Antigua Grecia recibió información y conocimientos desde muchas fuentes de culturas preexistentes. Por su localización geográfica, fue expuesta a la influencia de las civilizaciones de Egipto, de Babilonia, de la Mesopotamia, de Fenicia y de los cretenses, nutriéndose de estas fuentes médicas, así como aprendieron también de la medicina judía temprana.

La medicina pre-Hipocrática estaba enraizada en la Mitología Griega, donde la figura divina fue **Asclepio** ("Esculapio"), hijo de Apolo y de Coronis, según el "Eoae de Hesíodo". Esta bella joven,

estando embarazada del dios Apolo, fue obligada por su padre a casarse con su prometido Isquion. Enfurecido por esta noticia que le llegó por un cuervo blanco, primero maldijo al cuervo, que desde entonces es negro, y luego le disparó sus flechas. Con la ayuda de su hermana Artemisa asesinó a Coronis, a toda su familia, a sus amigas, y a su prometido Isquion. Estando en la pira funeraria, Apolo extrajo al niño del vientre de Coronis por una operación cesárea. Al recién nacido, al que llamó Asclepio, lo llevó al monte Pelión, donde le encargó al centauro Quirón su educación. Este era sabio en las artes de la magia antigua, de la música y de la medicina.

Según la "Iliada" de Homero, Asclepio fue rey de Tesalia y sanador. Su fama como médico o iatros se expandió desde Tesalia, y el culto a Asclepio se instaló en Atenas, desde donde se difundió a toda Grecia, erigiéndose numerosos templos y santuarios dedicados a su figura. En ellos se ofrecían instrucción médica y tratamientos para enfermos por sus discípulos los "Asclepiades", siendo los precursores de los hospitales y de las escuelas de medicina: se instalaron en diversos lugares, habitualmente a orillas del Mar Mediterráneo o próximos a manantiales. El templo de mayor renombre estaba localizado en Epidaurus (Epidhavros), datando del siglo 6 a.C. El símbolo de Asclepio era de una serpiente enroscada en un bastón, símbolo que aún es utilizado actualmente en relación a temas médicos.

### El período Hipocrático

Durante el prolongado período de medicina sacerdotal, al mismo tiempo se desarrollaba un tipo de medicina secular o profana por "filósofos naturistas", con lo cual progresivamente la medicina perdió su carácter de estar exclusivamente en manos de sacerdotes. Esto se vio principalmente en el grupo esculapiano de medicina Iónica en Asia Menor, en la escuela Pitagórica de Croton de Magna Grecia (Italia del Sur) y en la escuela empírica de Cnidos, quienes fueron los precursores del período Hipocrático.

**Hipócrates** nació en Cos, aproximadamente en el año 460 a.C (Fig. 1), y fue el fundador de la medicina científica, que floreció en la "época dorada" de Pericles. Poco se sabe de su vida: provenía del *genus* (clan) de los Asclepiades, que pretendían ser descendientes de Asclepio, Dios de la Medicina, y ejercían hereditariamente esta actividad desde generaciones. En el 413 a.C. surgió una querrela entre Ate-

nas, en ese momento la ciudad más poderosa de Grecia, y Cos, una isla cercana a Asia Menor. Sorprendentemente Cos no eligió un político para defender su causa, sino que a un médico, Hipócrates. Este hombre era el hijo más prestigioso de la ciudad, que suscitaba la admiración de toda Grecia. Entonces él vivía en Tesalia, en el norte de Grecia, y envió a su hijo Tessalos en una embajada a Atenas para discutir la cuestión; envuelto en el aura a distancia de su padre, Tessalos pudo apaciguar la querrela. Su fama se extendió más allá de las fronteras del mundo griego: el rey de Persia, Artajerjes, le pidió que se instalara en su corte, pero Hipócrates rechazó la oferta por patriotismo, puesto que los persas eran enemigos hereditarios de los griegos. Platón le expresó su admiración en uno de sus diálogos (Protágoras), y comparó su fama con la del escultor Fidias. Bajo el nombre latinizado de “*Corpus Hippocraticum*” se recogen unas sesenta obras de diversa naturaleza, tratados y simples notas. La mitad de ellos, a lo más, se le pueden atribuir, y algunas son posteriores. Esta colección recopiló de hecho todo el saber de la escuela de medicina de Cos. Algunos escritos provienen incluso de la escuela de Cnido, la escuela rival dirigida por otra rama de los Asclepiades. Con ello, la medicina se constituyó como pensamiento, y como “arte”. Por haber contribuido con brillantez a este nuevo estatuto del médico, se le atribuyó a Hipócrates la paternidad del “arte médico”. Debido a su diversidad, el “*Corpus hippocraticum*” ofrecía a veces concepciones diversas acerca de ciertas cuestiones. Así, hay textos que preconizaban su inspiración en principios filosóficos, mientras que en otros los rechazaban por su simplismo, afirmando la autonomía de la medicina en relación con la filosofía. Estas divergencias no impidieron que surgieran principios comunes. Fundamentalmente racional, el método hipocrático no solía valerse de los dioses para comprender la causa de la enfermedad, ni de la magia para su sanación. Utilizando la observación, copiaba el máximo de elementos para establecer el diagnóstico. Sin embargo, la ausencia de disección anatómica llevaba a frecuentes errores. Hipócrates no mencionaba el corazón en relación con el sistema de circulación sanguínea, y creía en la existencia de un esperma femenino.

Su teoría médica se apoyaba en la noción de que cada ser tiene su propia naturaleza, regida por relaciones constantes entre sus elementos, los cuatro humores. La enfermedad aparece cuando se produce un desequilibrio a favor de un elemento, y la medicina

debe restablecer el equilibrio haciendo actuar los elementos contrarios, justificando así la práctica de la alopatía, que condicionaría a la medicina durante siglos. Este pensamiento hizo partícipe a la medicina del triunfo del racionalismo que marcó al clacisismo griego.

Hay mensajes hipocráticos que aún son importantes para el profesional del siglo XXI:

- “El médico debe investigar al paciente en su totalidad, y en su entorno”
- “El médico debe asistir a la naturaleza, que es el médico de las enfermedades”
- “Donde hay amor por el hombre hay amor por el arte médico”
- “El médico debe beneficiar al paciente, y no dañarlo”
- “El médico debe cooperar con el paciente, con sus acompañantes y con sus circunstancias externas”
- “Nada ocurre sin una causa natural”
- “Medicina es la más noble de las artes”

Veinticinco siglos después, estas enseñanzas siguen vigentes, con importancia en la ecología y en la ética médica.

### **El Juramento Hipocrático**

*“Juro por Apolo, médico, Esculapio, por Higia y Panacea, por todos los dioses y diosas, a cuyo testimonio apelo, cumplir según mis fuerzas y capacidad la promesa y juramento siguientes.*

*Estimaré como a mis padres a aquél que me enseñó este arte, haré vida común con él, si es necesario compartiré con él mis bienes; consideraré a sus hijos como hermanos míos y les enseñaré este arte sin retribución ni promesa escrita, si necesitan aprenderlo. Comunicaré los principios, lecciones y todo lo demás de la enseñanza a mis hijos, a los del maestro que me ha instruido, a los discípulos regularmente inscriptos y jurados según los reglamentos, pero a nadie más.*

*Aplicaré los regímenes en bien de los enfermos según mi saber y entender y nunca para mal de nadie. No daré a nadie, por complacencia, un remedio mortal o un consejo que lo induzca a su pérdida. Tampoco daré a una mujer un pesario que pueda dañar la vida del feto. Conservaré puro mi vida y mi arte. No extraeré cálculo manifiesto, dejaré esta operación a quienes saben practicar la cirugía.*

*En cualquier casa que penetre, lo haré para el bien de los enfermos, evitando todo acto voluntario y toda corrupción, absteniéndome del placer del amor con las mujeres y con los hombres, los libres y los esclavos. Todo lo que viere u oyere en el ejercicio de la profesión y en el comercio de la vida común y que no deba divulgarse lo conservaré como secreto. Si cumplo íntegramente este Juramento, que pueda gozar dichosamente de mi vida y mi arte y disfrutar de perenne gloria entre los hombres. Si lo quebranto, que me suceda lo contrario”.*

Este es el juramento prestado por los médicos en su ceremonia de graduación. Integrado en el “Corpus hippocraticum”, se pedía este juramento a los candidatos que eran admitidos a la escuela de medicina de Cos en la época de Hipócrates. Se cree que fue elaborado cuando ésta se abrió a personas ajenas al clan familiar de los Asclepiádes. Invoca a los dioses griegos de la Medicina, entre ellos a Asclepio, pero no significa que Hipócrates tuviera un concepto religioso de la medicina.

### **Período Helenístico o Alejandrino**

Luego de su muerte, la doctrina de Hipócrates continuó floreciendo e influenciando el pensamiento filosófico, como evidenciado por Platón (427-347 a.C.), por Aristóteles (384-322 a.C.) y por su pupilo Teofrasto (372-287 a.C.). El discípulo más famoso de Aristóteles fue Alejandro Magno, rey de Macedonia, quien extendió su imperio a Asia Menor, Persia, India y Egipto. Esto contribuyó a la difusión del concepto médico hipocrático a lo largo del nuevo Imperio. Luego de la fundación de Alejandría en el delta del Nilo sobre el Mar Mediterráneo, ésta se convirtió en la capital de la Medicina, reemplazando a Cnidos y Cos como los centros de conocimiento de mayor importancia.

Esto se debió a dos hechos fundamentales. Por un lado su enorme biblioteca y museo se convirtieron en lugar de reunión de los más famosos eruditos y sabios de la época, por lo que Alejandría se conocía como la nueva Atenas. Por otro lado se legalizó la disección de cadáveres, y se convirtió también en la capital de los anatomistas y de los fisiólogos.

Herófilo y Erasistrato, entre la 4<sup>a</sup> y la 3<sup>a</sup> centuria a.C. fueron los más celebrados y conocidos entre aquellos. El primero, influenciado por la escuela de Cos, era sobre todo un anatomista, mientras que el

segundo, bajo influencia de la escuela de Cnidos, era sobre todo un fisiólogo.

**Herófilo** nació en Chalcedon aproximadamente en el año 290 a.C., y estudió medicina bajo Praxágoras en Cos, y fue posteriormente uno de los fundadores de la escuela de medicina de Alejandría. Fue uno de los padres fundadores de la Anatomía, contribuyendo a los conocimientos médicos haciendo disecciones en cadáveres humanos, y llevando a cabo estudios anatómicos comparados entre humanos y animales. Describió el cerebro -al que consideraba el centro del sistema nervioso-, así como a los ojos, al hígado, a las glándulas salivales, al páncreas y a los órganos sexuales. Fue el primero en distinguir a las arterias de las venas. Reconoció también la importancia de tomar el pulso de un paciente, tratando de cotejarlo con un reloj de agua. Aunque no se conservan sus trabajos, se cree que escribió por lo menos 11 tratados, incluyendo tres sobre anatomía, uno de oftalmología y uno de obstetricia.

**Erasistrato**, quien es considerado como el padre de la fisiología, nació en la isla de Chios en el año 304 a.C. aproximadamente. Tanto su padre como su hermano eran médicos. Estudió medicina en Atenas, y posteriormente siguió sus estudios con Praxágoras en Cos. Por un tiempo vivió en la corte de Seleucus I Nicanor, adquiriendo fama y reputación por diagnosticar la enfermedad que aquejaba a Antiochus I Soler, hijo mayor del rey. Luego se mudó a Alejandría, donde ejerció su práctica médica y enseñó en la escuela de medicina, siguiendo a Herófilo. Como él, hizo extensas disecciones anatómicas, y persistiendo sus enseñanzas a través de fragmentos de su obra preservados por Galeno y Cælius Aurelianus, entre otros escritores de la época. Se le atribuye la descripción de las válvulas cardíacas, el concepto que el corazón no era el centro de las sensaciones, sino una bomba. También describió las funciones de los nervios sensitivos y los motores, así como hizo la primera distinción clara entre el cerebelo y el cerebro, y de las cavidades del cerebro. Comparando el cerebro humano con el de diversos animales, llegó a la conclusión cierta que a mayor número de circunvoluciones cerebrales, mayor era la inteligencia. Opinaba que el hígado era formador de sangre, que iba al corazón derecho, que lo bombeaba al pulmón y desde ahí al resto del organismo hasta los capilares en los órganos, que eran invisibles al ojo humano. También creía que el *pneuma*, un espíritu vital, entraba por los pulmones al corazón iz-

quierdo, que lo bombeaba por las arterias al resto del cuerpo. Hubo que esperar 18 siglos hasta que William Harvey corrigiera estos conceptos y describiera con precisión la circulación de la sangre. Erasistrato también creía que otro tipo de *pneuma*, un espíritu animal, fluía a través de los nervios. Una de las características de sus tratamientos -el más peculiar para su época- era que evitaba las sangrías y las purgas, basándose sus curas en regímenes y dietas primordialmente vegetarianas, ejercicios, baños, fricciones y masajes. En cirugía, fue conocido por su invención de un catéter en forma de S., que llevaba su nombre.

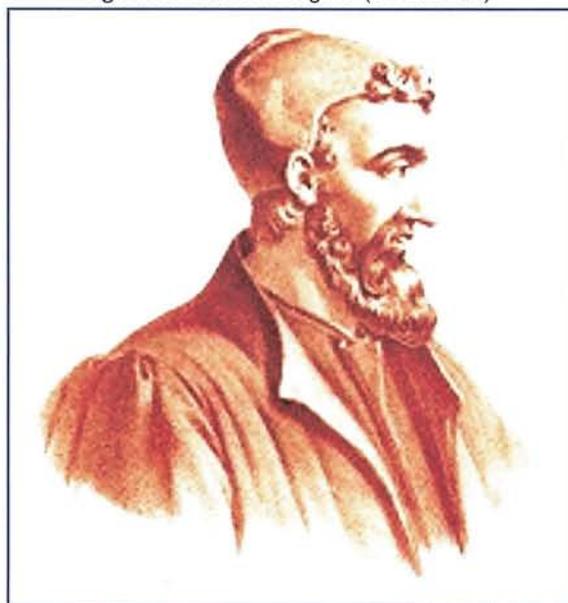
A pesar de sus diferencias de enfoque, los hallazgos de ambos se complementaron: imbuidos por el espíritu y la ambición que la ciencia Griega debería abarcar al mundo en su totalidad y en unidad, intentaron imponer sus principios en medicina con éxito, enseñando que “el único método de pensamiento médico fructífero es aquel que contempla al hombre en su totalidad”. Sus seguidores más famosos fueron Apoemantes, Apollonius, Memphites, Apollophanes, Artemidoras, Charidemus, Chrysippus, Heraclidas, Hermogenes, Hicesius, Martialis, Menodorus, Ptolomæus, Strato y Xenophon. Una escuela de medicina que llevaba su nombre existió en Esmirna, Ionia, hasta el primer siglo de esta era.

Luego de Herófilo y Erasistrato habría de seguir 4 siglos de estancamiento en progresos médicos, hasta la aparición de Galeno. Parte de la razón fue que debido que era necesario tener un cuerpo intacto para momificación y posterior vida en el más allá en la creencia egipcia, la presión de la opinión pública egipcia llevó a la prohibición en la disección de cadáveres. Pasaron muchos siglos hasta que la ciencia de la Anatomía podría retomar esta práctica.

### Período Greco-Romano o Galénico

Este período de la medicina está marcado por Clarissimus Galenus, o **Galeno**, quien nació circa 129 DC en Pérgamo, Asia Menor. Su educación científica la inició en su ciudad natal, y la completó posteriormente en Esmirna, Corinto y Alejandría. En Alejandría tomó contacto con los estudios anatómicos y fisiológicos de Herófilo y de Erasistrato. Ejerció inicialmente su profesión en Pérgamo, donde fue “médico de la escuela de los gladiadores” adquiriendo un conocimiento extenso de heridas y golpes, objeto de un tratado suyo. Luego se trasladó a

Figura II. Galeno de Pérgamo (129-200 d.C.)



Roma, llegando a ser médico de la corte del Emperador Marco Aurelio, de su hijo y sucesor Cómodo, y luego de Séptimo Severo.

En posesión de una muy completa formación científica, con profundos conocimientos filosóficos, Galeno llevó a cabo una obra de excepcional importancia, llamada a influir hondamente en la medicina europea. Su obra escrita se conserva sólo en parte, y supone una reelaboración de la medicina griega y alejandrina, a las que se suman las conquistas realizadas por los profesionales romanos, y su personal contribución a todos los campos del saber médico. Figuran entre sus aportes principales a la Medicina:

- Demostró como diversos músculos eran controlados por la médula espinal
- Identificó siete pares de nervios craneales
- Demostró que el cerebro es el órgano que controla la voz
- Demostró las funciones del riñón y de la vejiga
- Demostró que por las arterias circula sangre, y no aire
- Descubrió las diferencias estructurales entre arterias y venas;
- Describió con mayor detalle las válvulas del corazón;
- Describió diversas enfermedades infecciosas y su propagación;
- Dio gran importancia a los métodos de preparación y de conservación de fármacos, base de la actual farmacia Galénica.

En lo esencial Galeno actualiza las doctrinas hipocrá-

ticas, si bien sometiéndolas a un esquema ideológico inspirado por la filosofía aristotélica. Conocido como 'príncipe entre médicos', fue un escritor fecundo, haciendo contribuciones significativas a muchas disciplinas médicas: anatomía, fisiología, patología y terapéutica. Un aforismo clásico suyo fue "La medicina verdadera es amiga de la moderación y de la disciplina de la verdad".

Admiró y estudió a Hipócrates, diciendo que fue el que encontró el camino, pero siendo el primero, no pudo ir lo lejos que deseaba. Su fisiología estaba influenciada por los cuatro humores hipocráticos, y sus estudios eran más analíticos que los de Hipócrates. Su teoría era que todas las cosas estaban compuestas por los cuatro elementos -fuego, tierra, aire y agua- produciendo las cuatro cualidades de caliente, frío, seco y mojado. Cuando alimentos y bebidas son incorporadas al cuerpo, sufren cocción por su calor natural y son transformados en los cuatro humores: sangre, flema, bilis amarilla y bilis negra. El aire corresponde a la sangre, que es mojado y caliente, el aire corresponde a la flema, que es mojado y frío, el fuego corresponde a la bilis amarilla, que es mojada y caliente, y la tierra corresponde a la bilis negra, que es seca y fría. La proporción en que estas cualidades están combinadas y su equilibrio determinan que una persona es sana. Un exceso o defecto de uno de los humores determinan la enfermedad. Una diferencia fundamental fue que sostenía que las enfermedades se localizaban en un órgano o un sistema, y no eran parte de una enfermedad (aflicción) general. El pensamiento médico galénico, su explicación de la realidad humana y su interpretación de la enfermedad, sus opiniones clínicas y sus preceptos terapéuticos se mantuvieron vigentes durante centurias; los grandes médicos árabes, Avicena sobre todo, contribuyeron a difundir y mantener la obra galénica.

Sus ideas dominaron el pensamiento médico hasta muy avanzada la edad Moderna, y se lo debe considerar como el precursor de la moderna medicina experimental. En su texto original las obras de Galeno se imprimieron por primera vez en Venecia, en 1525, habiéndose editado en la misma ciudad en 1490 la versión latina.

### **Período Bizantino**

---

Muchos historiadores aseveran que la Medicina, luego de Galeno, entró en un período de decaden-

cia, y no hizo progresos durante los años del Imperio Bizantino. Se sostuvo que la medicina dejó de ser científica, experimental o filosófica, y en vez se transformó en dogmática bajo influencia del cristianismo.

Otro nativo de Cos, **Oribasio** (325-403 d.C.), estudió Medicina en Alejandría, y descubrió nuevos métodos diagnósticos y terapéuticos, tanto médicos como quirúrgicos, y se estableció como el médico más eminente de su época. Escribió 70 obras: en "La Gran Sinagoga" o Enciclopedia de la Medicina describe la semiología de las lesiones a distintas alturas de la médula espinal. En "Euporista" da instrucciones prácticas sobre accidentes, siendo todo un tratado de medicina de Urgencia. Fue el que estableció la obligación de tener licencia para ejercer la medicina.

**Aecio de Amida**, nacido en la Mesopotamia circa 500 d.C., estudió en Alejandría y ejerció en Constantinopla en la corte de Justiniano I. Resumió todos los conocimientos médicos en su "Tetrabión", de 16 volúmenes, con citas de numerosos escritores griegos y romanos. Se le debe la mejor descripción clásica de las enfermedades de ojos, nariz, garganta y dientes, así como la descripción y tratamiento de la gota, de la hidrofobia, de la difteria, y procedimientos quirúrgicos como tonsilectomía, uretrotomía, y hemorroides.

**Alejandro de Tralles** (525-605 d.C.) escribió un tratado de Patología de 12 tomos: "Biblion Therapeutikon", además de estudios sobre el sistema nervioso. **Pablo de Egina**, lumbrera del saber médico, publicó su obra en 7 volúmenes llamado "Epitome", "Hypomnema" o "Memorandum", que es una enciclopedia de Medicina, de Cirugía y de Obstetricia. Además, describió el pólipo nasal, el líquido sinovial de las articulaciones, realizó resección de costilla para el tratamiento del empiema pleural, además escribiendo sobre oftalmología y cirugía militar.

**Asclepiades de Bitinia** (124-40 a.C) nació en Prusa, Bitinia, fue un gran viajero desde su juventud, ejerciendo y desarrollando sus trabajos en Roma, donde previamente había comenzado su carrera profesional como retórico. Abiertamente en desacuerdo con la teoría hipocrática de los cuatro humores, desarrolló una teoría basado en la atomista de Demócrito. Según ella, la influencia de partículas invisibles o átomos, al atravesar los poros del cuerpo, serían las causas de las enfermedades, apuntando

por primera vez algo parecido a una teoría microbiana. Sus tratamientos estaban orientados a la recuperación de la armonía corporal perdida, recomendando dieta, masajes, baños, ejercicios, eméticos y sangría, así como el uso moderado de vino. Promovió un modelo no reclusivo para el tratamiento de enfermedades mentales. Galeno, en el siglo II d.C. lo considera como el primero en emplear la técnica de la traqueotomía electiva para el tratamiento de algunos procesos faríngeos y laríngeos obstructivos. Fundó la Escuela Metódica de Medicina basada en sus teorías etiopatogénicas, de gran extensión y difusión durante todo el período de esplendor del Imperio Romano.

A todos estos genios bizantinos es a quienes debemos los monumentales volúmenes del saber médico griego y romano.

Constantino fundó en Constantinopla (ex-Bizancio) la Stoa Basilike, Escuela de Artes Liberales, Jurídicos y Médicos, pero hubieron escuelas médicas

más famosas como la de Nisibis (Siria), donde se formaron médicos famosos como **Zenón** de Chipre, quien llegó a ser Jefe de la Escuela de Medicina de Alejandría, donde también estudiaron **Asclepiodoto** y el gran **Jacobo Psicresto**.

Teodosio II, en el siglo V<sup>o</sup>, fundó la primera Universidad y varios Hospitales. Nestorio, el patriarca bizantino depuesto y condenado al exilio en 427 d.C. fue el que sembró en sus discípulos la semilla de la medicina clásica en Siria, en Odessa, en Nisibis, en Gondishapur (Persia) y en Bizancio, conservando lo mejor del saber médico greco-romano.

La medicina Bizantina, imbuido por el espíritu de amor al prójimo, fue profundamente humanitaria aunque de carácter hipocrática y galénica. Nuevas curas fueron descubiertas, se cuidó el bienestar social y desarrolló áreas para cuidados hospitalarios. Preservó las tradiciones de la medicina helenística, asociado a la cultura cristiana de la solidaridad y caridad.

## Consejos de Esculapio

---

¿Quieres ser médico, hijo mío?

¿Has pensado bien en lo que ha de ser tu vida?

Tendrás que renunciar a la vida privada; mientras la mayoría de los ciudadanos pueden, terminada su tarea, aislarse lejos de los inoportunos, tu puerta quedará siempre abierta a todos; a toda hora del día o de la noche vendrán a turbar tu descanso, tus placeres, tu meditación; ya no tendrás hora que dedicar a la familia, a la amistad o al estudio; ya no te pertenecerás.

Los pobres, acostumbrados a padecer, no te llamarán sino en casos de urgencia; pero los ricos te tratarán como esclavo encargado de remediar sus excesos; sea porque tengan una indigestión, sea porque estén acatarrados; harán que te despierten a toda prisa tan pronto como sientan la menor inquietud, pues estiman en muchísimo su persona. Habrás de mostrar interés por los detalles más vulgares de su existencia, decidir si han de comer ternera o cordero, si han de andar de tal o cual modo cuando se pasean. No podrás ir al teatro, ausentarte de la ciudad, ni estar enfermo; tendrás que estar siempre listo para acudir tan pronto como te llame tu amo.

Eras severo en la elección de tus amigos; buscabas a la sociedad de los hombres de talento, de artistas,

de almas delicadas; en adelante, no podrás desechas a los fastidiosos, a los escasos de inteligencia, a los despreciables. El malhechor tendrá tanto derecho a tu asistencia como el hombre honrado; prolongarás vidas nefastas, y el secreto de tu profesión te prohibirá impedir crímenes de los que serás testigo. Tienes fe en tu trabajo para conquistarte una reputación; ten presente que te juzgarán, no por tu ciencia, sino por las casualidades del destino, por el corte de tu capa, por la apariencia de tu casa, por el número de tus criados, por la atención que dediques a las charlas y a los gustos de tu clientela. Los habrá que desconfiarán de ti si no gastas barbas, otros si vienes de Asia; otros si crees en los dioses; otros, si no crees en ellos.

Te gusta la sencillez; habrás de adoptar la actitud de un augur. Eres activo, sabes lo que vale el tiempo, no habrás de manifestar fastidio ni impaciencia; tendrás que soportar relatos que arranquen del principio de los tiempos para explicarte un cólico; ociosos te consultarán por el solo placer de charlar. Serás el vertedero de sus disgustos, de sus nimias vanidades.

Sientes pasión por la verdad; ya no podrás decirla. Tendrás que ocultar a algunos la gravedad de su mal;

a otros su insignificancia, pues les molestaría. Habrás de ocultar secretos que posees, consentir en parecer burlado, ignorante, cómplice.

Aunque la medicina es una ciencia oscura, a quien los esfuerzos de sus fieles van iluminando de siglo en siglo, no te será permitido dudar nunca, so pena de perder todo crédito. Si no afirmas que conoces la naturaleza de la enfermedad, que posees un remedio infalible para curarla, el vulgo irá a charlatanes que venden la mentira que necesita.

No cuentes con agradecimiento; cuando el enfermo sana, la curación es debida a su robustez; si muere, tú eres el que lo ha matado. Mientras está en peligro te trata como un dios, te suplica, te promete, te colma de halagos; no bien está en convalecencia, ya le estorbas, y cuando se trata de pagar los cuidados que le has prodigado, se enfada y te denigra.

Cuanto más egoístas son los hombres, más solicitud exigen del médico. Cuanto más codiciosos ellos, más desinteresado ha de ser él, y los mismos que se burlan de los dioses le confieren el sacerdocio para interesarlo al culto de su sacra persona. La ciudad confía en él para que remedie los daños que ella causa. No cuentes con que ese oficio tan penoso te haga rico; te lo he dicho: es un sacerdocio, y no sería decente que produjera ganancias como las que tiene un aceitero o el que vende lana. Te compadezco si sientes afán por la belleza; verás lo más feo y repugnante que hay en la especie humana; todos tus sentidos serán maltratados. Habrás de pegar tu oído contra el sudor de pechos sucios, respirar el olor de miserias viviendas, los perfumes harto subidos de las cortesanas, palpar tumores, curar llagas verdes de pus, fijar tu mirada y tu olfato en inmundicias, meter el dedo en muchos sitios. Cuántas veces, un día hermoso, lleno de sol y perfumado, o bien

al salir del teatro, de una pieza de Sófocles, te llamarán para un hombre que, molestado por los dolores de vientre, pondrá ante tus ojos un bacín nauseabundo, diciéndote satisfecho: "Gracias a que he tenido la preocupación de no tirarlo". Recuerda, entonces, que habrá de parecer que te interese mucho aquella deyección. Hasta la belleza misma de las mujeres, consuelo del hombre, se desvanecerá para ti. Las verás por las mañanas desgrefnadas, desencajadas, desprovistas de sus bellos colores y olvidando sobre los muebles parte de sus atractivos. Cesarán de ser diosas para convertirse en pobres seres afligidos de miserias sin gracia. Sentirás por ellas más compasión que deseos. ¡Cuántas veces te asustarás al ver un cocodrilo adormecido en el fondo de la fuente de los placeres!

Tu vida transcurrirá como la sombra de la muerte, entre el dolor de los cuerpos y de las almas, entre los duelos y la hipocresía que calcula a la cabecera de los agonizantes; la raza humana es un Prometeo desgarrado por los buitres.

Te verás solo en tus tristezas, solo en tus estudios, solo en medio del egoísmo humano. Ni siquiera encontrarás apoyo entre los médicos, que se hacen sorda guerra por interés o por orgullo. Únicamente la conciencia de aliviar males podrá sostenerte en tus fatigas. Piensa mientras estás a tiempo; pero si indiferente a la fortuna, a los placeres de la juventud; si sabiendo que te verás solo entre las fieras humanas, tienes un alma bastante estoica para satisfacerse con el deber cumplido sin ilusiones; si te juzgas bien pagado con la dicha de una madre, con una cara que te sonrío porque ya no padece, o con la paz de un moribundo a quien ocultas la llegada de la muerte; si ansías conocer al hombre, penetrar todo lo trágico de su destino, ¡hazte médico, hijo mío!

## Bibliografía

1. Lock S, Last JM, Dunea G. 2001. The Oxford Illustrated Companion to Medicine, 3rd. ed. Oxford University Press, Oxford, UK
2. Enciclopedia Salvat, 1979. Salvat Editores S.A. Barcelona, España.
3. Hicieron la Historia. 2007 Editions Larousse S.A. París y Santiago de Chile. Suplemento coleccionable para el diario La Nación.
4. Smith, W. 1870. Dictionary of Greek and Roman Biography and Mythology. Retrieved from <http://en.wikipedia.org/wiki/Erasistratus>.
5. [http://es.wikipedia.org/wiki/Asclep%C3%ADades\\_de\\_Bithynia](http://es.wikipedia.org/wiki/Asclep%C3%ADades_de_Bithynia) citando a Vallance JT. The Lost Theory of Asclepiades of Bithynia. Oxford University Press.
6. "Galen" Encyclopædia Britannica IV. 1984. Encyclopædia Britannica Inc., p. 385.
7. <http://en.wikipedia.org>
8. Hipócrates. Opera Omnia. Edic. de Radicius, Venecia, 1763. Tomo I. Ref. citada en Escardó F. 1956 El Alma del Médico. Editorial Assandri, Córdoba, Argentina.



## Evaluación y manejo del paciente con síncope

Estepo J.F.<sup>1</sup>, Cáceres Monié C.R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sección Electrofisiología Cardíaca  
Servicio de Cardiología, Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia:

Perdriel 74, Buenos Aires, (1280), Argentina  
Teléfono/Fax: 5411 4309 6400

### Introducción

El presente camino crítico para pacientes con síncope fue realizado luego de un intercambio de conceptos e ideas entre todos los integrantes del Servicio de Cardiología de nuestro Hospital.

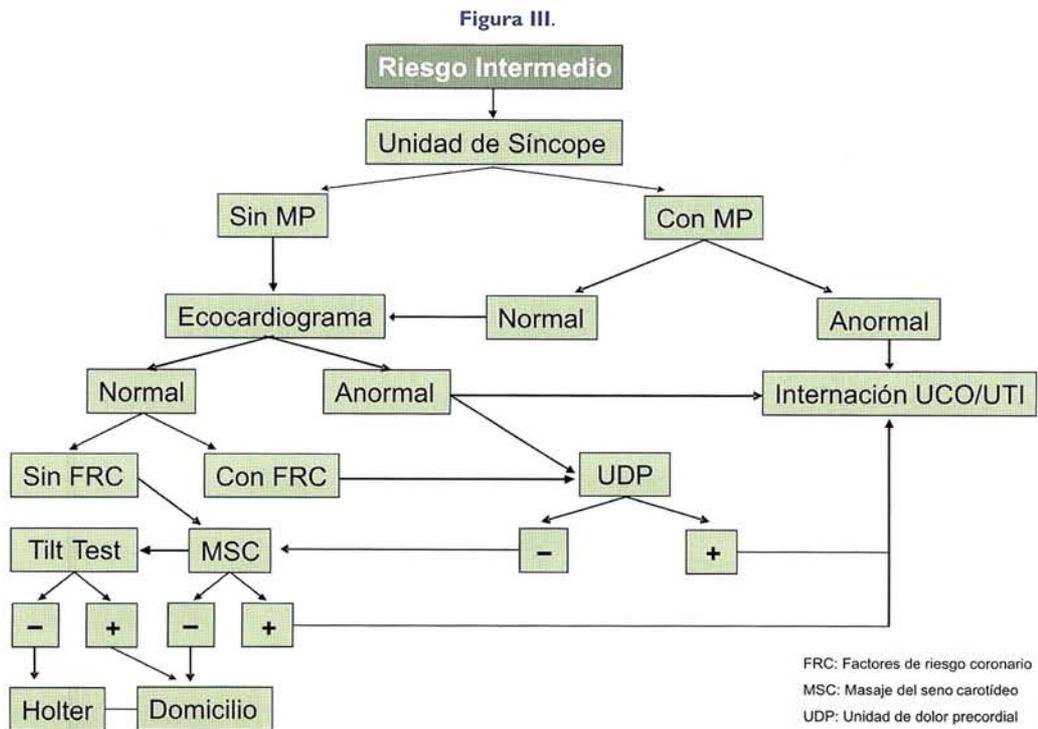
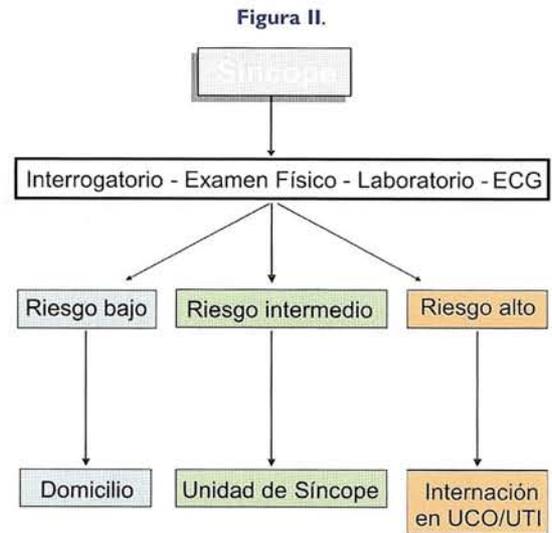
El síncope consiste en la pérdida transitoria de la conciencia y del tono postural, seguida de recuperación espontánea, sin necesidad de maniobras de reanimación. Constituye el 6% de los ingresos hospitalarios y el 3% de las consultas en guardia. El pronóstico varía de acuerdo a su origen. Algunos subgrupos tienen una buena evolución, mientras que otros tienen un riesgo aumentado de muerte súbita. Dada la dificultad para establecer un diagnóstico definitivo en el Servicio de Emergencias, existe una tendencia a internar a estos pacientes para completar el estudio complementario. Esta elevada tasa de internaciones lleva a un importante consumo de recursos y esto no ha demostrado que influya en el pronóstico del paciente.

Figura I.



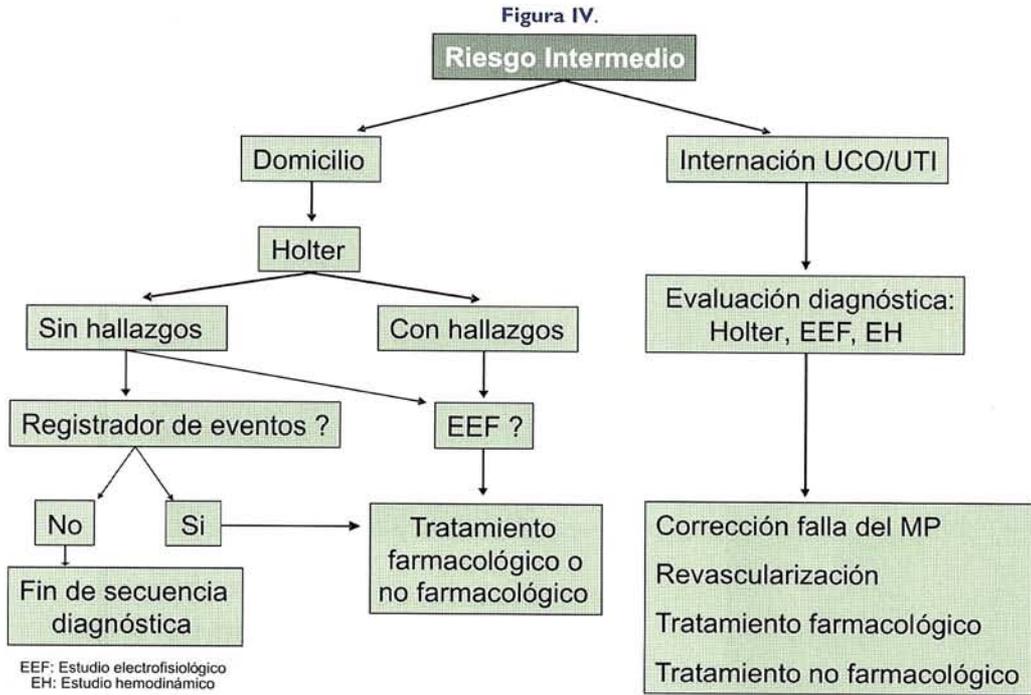
Nuestro objetivo fue crear una Unidad de Síncope que, mediante un algoritmo diagnóstico, pudiera prevenir las internaciones innecesarias de los pacientes que concurren a la Sala de Emergencia con síncope y lograr un rendimiento diagnóstico adecuado sin afectar el pronóstico de los pacientes.

Para ello, efectuamos un interrogatorio, un examen físico y análisis de laboratorio. De esta manera estratificamos el riesgo de cada paciente en un período menor de 24 horas. El riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes con síncope evaluados en la Sala de Emergencia fue clasificado en alto, intermedio y bajo. El riesgo bajo (RB) corresponde a los pacientes que presentan un primer episodio, edad <40 años, ECG normal, sin cardiopa-



tía, riesgo ocupacional ni lesiones físicas, sin relación con el ejercicio o claro origen neurocardiogénico. Estos pacientes con RB egresan directamente. Corresponden a riesgo intermedio (RI) los que presentan síncope recurrente, edad >40 años, riesgo ocupacional, porten marcapasos sin evidencia de disfunción, padezcan una cardiopatía, presenten un trauma menor o historia familiar de muerte súbita. El riesgo alto (RA) corresponde a los pacientes que se presentan con arritmias, tienen historia de arritmias graves, BCRI o BCRD agudos, están re-

cibiendo antiarrítmicos con cambios agudos en el ECG, presentan un QTc <0.50 seg o padecieron un traumatismo mayor. Los pacientes con RA son internados. El paciente con RI es re-estratificado. Si tiene marcapasos se lo controla: si es anormal se interna y si es normal o no posee, se efectúa un ecocardiograma. Si el mismo es anormal se interna o bien pasa a la Unidad de Dolor Precordial. Si el ecocardiograma es normal se realiza un "tilt test". Si resulta positivo egresa y si es negativo se le coloca un Holter previo al egreso.

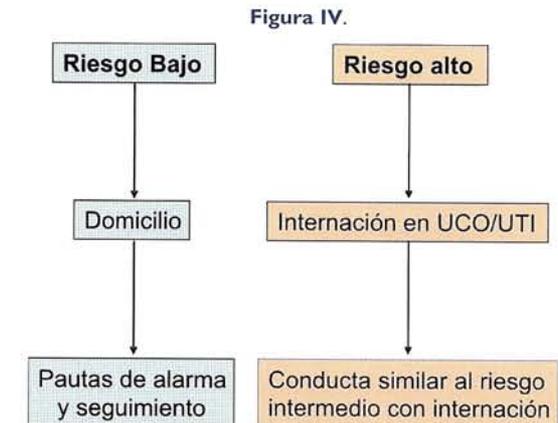


En diferentes trabajos que hemos presentado, demostramos que siguiendo este algoritmo, se puede evitar la internación de los 2/3 de los pacientes con RI que en las condiciones habituales hubieran sido admitidos en el hospital.

Otros estudios obtuvieron similares resultados y además comprobaron que la utilización de estos protocolos llevados a cabo en Unidades de Síncope no suponen una mayor incidencia de eventos adversos durante el seguimiento.

### Bibliografía

1. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med.* 2002;347:878-85.
2. Shen WK, Decker WW, Smars PA, Goyal DG, Walker AE, Hodge DO, et al. Syncope Evaluation in the Emergency Department Study (SEEDS): multidisciplinary approach to syncope management. *Circulation.* 2004;110:3636-45.
3. Estepo, José; Cáceres Monié, César; Montoya, Pablo; César, Jorge; Casas, Fernando; Manuale, Osvaldo; Humphreys, Juan; Baranchuk, Adrián; Morillo, Carlos. Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. -McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada. A Syncope Unit avoids unnecessary admissions: A pilot experience in a community Hospital. *Heart Rhythm* 2006. Vol 3 (5); S314: P6-39



4. Brignole M, Ungar A, Batoletti A, Ponassi I, Lagi A, Mussi C, et al, for the Evaluation of Guidelines in Syncope Study 2 (EGSYS 2) group. Standardized-care pathway vs usual management of syncope patients presenting as emergencies at general hospitals. *Europace.* 2006;8:644-50.
5. Felipe Rodríguez-Entem, Susana González-Enrriquez, Juan J. Olalia-Antolín, Manuel Cobo-Beláustegui, Víctor Expósito-García, Miguel Llano-Cardenal, Miguel A. Casanova-Martín y Cristina Ruisánchez. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Cantabria. España. Manejo del síncope en el servicio de urgencias sin ingreso hospitalario: utilidad de un protocolo coordinado con la unidad de arritmias. *Rev Esp Cardiol* 2008;61(1):22-8



**FRONTERAS EN MEDICINA** es una publicación trimestral que acepta trabajos de Medicina clínica, quirúrgica o experimental originales e inéditos. Pueden aceptarse aquellos ya comunicados en sociedades científicas.

Para la preparación de manuscritos, la revista se ha adecuado a los requerimientos del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) en su más reciente versión disponible en <http://www.icmje.org>.

Presentación de manuscritos. Se enviarán dos copias impresas y un disquete debidamente protegido, o archivo adjunto al e-mail: [fronterasmedicina@hbritanico.com.ar](mailto:fronterasmedicina@hbritanico.com.ar)

- La primera página llevará: (a) el título informativo y conciso; (b) los nombres completos de los autores y de las instituciones en que se desempeñan; (c) un título abreviado para cabeza de página; (d) el número total de palabras del artículo, sin las referencias bibliográficas; (e) el nombre y dirección completa, fax y dirección electrónica, del autor con quien se deba mantener correspondencia.

- La nota que acompañe el envío de un trabajo estará firmada por todos los autores, con la indicación de la sección a que correspondería el manuscrito. Quienes figuren como autores deben haber participado en la investigación o en la elaboración del manuscrito y hacerse públicamente responsables de su contenido. Por esto para cada artículo se permite un máximo de 6 autores; si son más de 6, la carta de presentación deberá explicar la contribución de cada autor al trabajo. Las normas para la autoría se explican en extenso en [www.icmje.org](http://www.icmje.org). Una vez aprobada la publicación del trabajo, **FRONTERAS EN MEDICINA** retiene los derechos de su reproducción total o parcial.

- Las secciones incluyen: Artículos Originales (Trabajos completos y Comunicaciones Breves), Revisiones, Caminos Críticos, Comunicación de casos, Reuniones Anatómicas (hasta 3500 palabras, con un máximo de 15 referencias y 3 imágenes y/o tablas), Imágenes en Medicina, Editoriales (hasta 700 palabras, con un máximo de 6 referencias), Cartas al Comité de Redacción y Comentarios Bibliográficos.

- Los Artículos Originales y Comunicaciones Breves deben publicarse en español y con un resumen en inglés.

- Los trabajos se prepararán en Microsoft Word, en papel tamaño A4, con márgenes de al menos 25 mm, escritos de un solo lado, a doble espacio, en letra de tipo Arial 12, u otra de tamaño similar. Las páginas se numerarán en forma consecutiva comenzando con la del título.

- Unidades de medida: se empleará el sistema métrico decimal, usando puntos para los decimales. Abreviaturas, si-

glas, acrónimos y símbolos: Se evitará utilizarla en el título y en el resumen. Sólo se emplearán abreviaturas estándar. La primera vez que se empleen irán precedidos por el término completo, salvo que se trate de unidades de medida estándar.

- Los Trabajos Originales (hasta 3000 palabras) estarán divididos en:

- Introducción (que no debe llevar título),
- Materiales y métodos,
- Resultados,
- Discusión,
- Resumen en español y
- Resumen en inglés (Abstract), precedido por el correspondiente título.

- Los trabajos en inglés, llevarán el título en español, encabezando el Resumen, y los trabajos en español, el título en inglés encabezando el Abstract. Ambos Resúmenes se ubicarán a continuación de la primera página, y cada uno de ellos no excederá de las 200 palabras, evitando la mención de tablas y figuras. No más de cinco palabras claves, irán al final del Resumen, y las mismas, en inglés (key words) al final del Abstract. Para su elección se recurrirá a términos incluidos en la lista del Index Medicus (*Medical Subject Headings, MeSH*). Para cada sección se iniciará una nueva página.

- En la Introducción se presentan los objetivos del trabajo, y se resumen las bases para el estudio o la observación. No debe incluir resultados o conclusiones del trabajo.

- En el apartado Materiales y métodos: se incluye una descripción de (a) la selección de los sujetos estudiados y sus características; (b) los métodos, aparatos y procedimientos. En estudios clínicos se informarán detalles del protocolo (población estudiada, intervenciones efectuadas, bases estadísticas); (c) guías o normas éticas seguidas; (d) descripción de métodos estadísticos.

- Los Resultados se presentarán en una secuencia lógica. No repetir en el texto las informaciones presentadas en Tablas o Figuras.

- En la Discusión se resaltan los aspectos nuevos e importantes del estudio, las conclusiones de ellos derivadas, y su relación con los objetivos que figuran en la Introducción. No repetir informaciones que ya figuren en otras secciones del trabajo.

- Agradecimientos: si corresponde deben preceder a la bibliografía; si cabe se citarán: reconocimiento por apoyo

técnico, aportes financieros, contribuciones que no lleguen a justificar autoría. Deben declararse los Conflictos de Intereses.

■ La **Bibliografía** se limitará a aquellos artículos directamente relacionados con el trabajo mismo, evitándose las revisiones bibliográficas extensas. Se numerarán las referencias consecutivamente, en el orden en que se las mencione en el trabajo. Se incluirán todos los autores cuando sean seis o menos; si fueran más, el tercero será seguido de la expresión “, et al”. Los títulos de las revistas serán abreviados según el estilo empleado en el Index Medicus. La lista puede obtenerse en <http://www.nlm.nih.gov>.

En el texto las citas serán mencionadas por sus números en superíndices. En la lista de referencias, las revistas, los libros, los capítulos de libros, y los sitios de Internet se presentarán de acuerdo a los siguientes ejemplos:

1. Greenwood DC, Cade JE, Moreton JA, et al. HFE genotype modifies the influence of heme iron intake on iron status. *Epidemiology*. 2005;16(6):802-805.
2. Iwasaki T, Nakajima A, Yoneda M, et al. Serum ferritin is associated with visceral fat area and subcutaneous fat area. *Diabetes Care*. 2005;28(10):2486-2491.
3. Humason GL 1997 Humason's Animal Tissue Techniques, 5th ed. Johns Hopkins University Press, San Francisco, CA, USA.
4. Laird DW, Castillo M, Kasprzak L 1995 Gap junction turnover, intracellular trafficking, and phosphorylation of connexin 43 in brefeldin A-treated rat mammary tumor cells. *J Cell Biol* 131:1193-1203.

■ Las **comunicaciones personales** se citan en el texto.

■ Las **Tablas**, presentadas en hojas individuales, y numeradas con números arábigos, deben ser indispensables y comprensibles por sí mismas, y poseer un título explicativo. Las notas aclaratorias irán al pie, y no en el título. No emplear líneas verticales de separación entre columnas ni líneas horizontales, salvo tres: las que separan el título de la Tabla, los encabezamientos del resto, y la que indica la terminación de la Tabla.

■ Las **Figuras** han de permitir una reproducción adecuada y serán numeradas correlativamente con una inscripción al dorso que permita identificarlas, y una leyenda explicativa en hoja aparte. Las flechas, símbolos o letras incluidas deben presentar buen contraste con el fondo. En el desarrollo del texto, las figuras se citarán de la si-

guiente manera (Fig 1.) y en el epígrafe de las mismas se explicará Figura 1.

■ Los **Casos Clínicos**, siguiendo igual estructura que los Trabajos Originales, pero con una extensión de no más de 1100 palabras, con hasta 3 figuras o tablas y 15 referencias.

■ Los **Artículos Especiales**, Adelantos en medicina (actualizaciones, reviews, historia de la medicina), tendrán una extensión máxima de 7000 palabras y no más de 70 referencias.

■ **Caminos Críticos**, hasta 2000 palabras, se pueden incluir además gráficos, tablas y no más de 10 referencias.

■ Las **Imágenes en Medicina** pueden corresponder a radiografías, electrocardiogramas, ecografías, angiografías, tomografías computadas, resonancia nuclear magnética, microscopía óptica o electrónica, etc. Dichas imágenes, no necesariamente excepcionales pero sí ilustrativas, irán acompañadas de una leyenda explicativa que no excederá de las 200 palabras, deben permitir una reproducción adecuada e incluir flechas indicadoras en caso necesario.

■ Las **Cartas al Comité de Redacción** estarán referidas preferentemente a artículos publicados en la revista. No excederán las 700 palabras, pueden incluir hasta seis referencias y una Tabla o Figura. La oportunidad y las eventuales características de los Editoriales quedan exclusivamente a criterio del Comité de Redacción.

■ Cada manuscrito recibido es examinado por los editores asociados, y además por uno o dos revisores externos. Después de esa revisión se notifica al autor responsable sobre la aceptación (con o sin correcciones y cambios) o sobre el rechazo del manuscrito.

Los editores asociados se reservan el derecho de introducir, con conocimiento de los autores, todos los cambios editoriales exigidos por las normas gramaticales y las necesidades de compaginación.

■ **Envío de la versión final**: además de dos copias impresas de la versión final del trabajo, ya aceptado para publicación, el mismo se enviará en un disquete o CD, con etiqueta en la que figure el título del artículo, el procesador de textos empleado, y los programas usados para figuras y fotografías.

