

# AMC

ISSN 0001-6002  
Volumen 40 / No. 3  
Setiembre 1998

## Acta Médica Costarricense

---

*Fundada en 1957 por el Dr. Rodolfo Céspedes Fonseca*

---

- Retardo mental
- Terapia antiinflamatoria en asma
- Uso prostaglandinas en maduración cervical
- Determinantes de un envejecimiento sano
- Amenorrea primaria
- Requisitos uniformes para publicaciones biomédicas



---

**Publicación Científica Oficial del Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica**  
Tel: (506) 232-3433 - Fax: (506) 232-2406 - Apdo. 548-1000 Sabana Sur, San José, Costa Rica  
Impresa por: Guilá Imprenta Litografía S.A. - Tel: 257-7020 - Fax 257-9092 San José, Costa Rica

---

# ÍNDICE

## EDITORIAL

Genética médica y medicina genética .....	3
Psicosis .....	5

## REVISIONES

Definición. Clasificación, Etiología, Diagnóstico y Prevención del Retardo Mental .....	7
<i>Isabel Castro Volio</i>	
Estado actual de la terapia antiinflamatoria en el tratamiento del asma bronquial .....	15
<i>José A. Arguedas Quesada</i>	

## ORIGINALES

Diagnóstico molecular del cromosoma Filadelfia .....	24
<i>Manuel Campos Rudín, Patricia Cuenca Berger, Gustavo Gutierrez Espeleta, Guillermo Jiménez Cruz, Carlos Montero Umaña, Luis Vázquez Castillo, Marieta Ramón Ortíz</i>	
Uso del PGE <sub>2</sub> gel intracervical en la maduración del cervix preinducción .....	31
<i>Sing-Hung Chang Lin, Héctor Jaramillo Villarreal, Francisco Rodríguez Varela, Max Varela Campos</i>	
Estudio piloto del proyecto "Determinantes de un Envejecimiento Sano en Costa Rica" I Parte: Selección y descripción sociodemográfica de la muestra utilizada .....	38
<i>Adriana Laclé Murray</i>	
Estudio piloto del proyecto "Determinantes de un Envejecimiento Sano en Costa Rica" II Parte: Morbilidad en el adulto mayor: comparación de una comunidad urbana y otra rural en Costa Rica .....	45
<i>Adriana Laclé Murray</i>	

## CASO CLÍNICO

Amenorrea primaria secundaria a disgenesia gonadal pura 46XY (Síndrome de Swyer). Reporte de un caso .....	36
<i>Sing-Hung Chang, Herman Montvelisky, Mary Vinocour</i>	

## COMUNICACIÓN BIOMÉDICA

Requisitos uniformes para preparar los manuscritos enviados a revistas biomédicas .....	53
Aviso a los lectores .....	61
Instrucciones para autores .....	65

## Genética médica y Medicina Genética

Las enfermedades genéticas, usualmente consideradas como poco importantes en la práctica médica cotidiana por su relativa baja frecuencia, representan como grupo un problema importante de salud. Por ejemplo, aproximadamente el 25% de las admisiones en hospitales pediátricos se debe a enfermedades genéticas o con algún componente genético en su causalidad, presentando estancias más prolongadas, mayor número de ingresos y de intervenciones quirúrgicas, en comparación con las enfermedades no genéticas<sup>1</sup>. La **genética médica** es la especialidad que se encarga de la atención de este grupo de enfermedades. El sorprendente desarrollo de la tecnología de recombinación del ADN o "ingeniería genética" en las últimas dos décadas, ha permitido un mejor conocimiento de las etiopatogénesis, mejores posibilidades de diagnóstico prenatal y de tratamiento de las enfermedades genéticas. Notablemente, estos avances metodológicos han permitido la detección de portadores asintomáticos, lo cual era prácticamente imposible para casi todas las enfermedades genéticas con las metodologías previamente disponibles; esto amplía el campo del consejo genético hasta límites insospechados, inclusive con la probabilidad de hacer estimaciones predictivas en etapas preclínicas, planteándose a la vez la necesidad de proceder con cautela ante inminentes problemas éticos y legales que pueden surgir en algunas situaciones.

A pesar de la importancia evidente del grupo de las enfermedades definidas clásicamente como genéticas, el mayor impacto para la medicina en general proviene, sin embargo, de la aplicación de estas técnicas modernas de análisis del ADN a enfermedades "comunes e importantes" como la diabetes, los trastornos cardiovasculares, psiquiátricos y el cáncer. De acuerdo con esto es necesario en la actualidad enfocar la medicina dentro de un Paradigma Genético de la Salud y la Enfermedad, que propone reconocer la existencia de factores genéticos (intrínsecos) que en mayor o menor grado determinan la susceptibilidad o la resistencia a prácticamente todas las enfermedades, interaccionando con factores ambientales específicos (extrínsecos), estos últimos enfatizados exageradamente en el Paradigma Médico tradicional. De hecho, con excepción del trauma y los envenenamientos, prácticamente no existen enfermedades no genéticas. Este nuevo enfoque en la atención de la salud y la enfermedad, es lo que puede llamarse convenientemente, la **medicina genética**<sup>2</sup>.

En caso del cáncer tenemos una situación compleja en que sólo un bajo porcentaje se debe a defectos genéticos con un patrón de herencia definido. La mayoría de los casos de transformación maligna se deben probablemente a mutaciones adquiridas en el transcurso de la vida en células no germinales, lo que nos abre una nueva categoría: la de las enfermedades genéticas de células somáticas. Una combinación de mutación heredada y mutación somática se da también, sin embargo, en algunos tipos de cáncer como el retinoblastoma.

Los llamados protooncogenes, de origen viral, son unidades de ADN incorporadas en los cromosomas humanos, que normalmente controlan la multiplicación celular, pero que al sufrir una mutación se convierten en oncogenes con la consecuente transformación maligna ("acelerador pegado al piso"). A su vez, los llamados genes supresores de tumores, al sufrir mutaciones pierden su capacidad asimismo normal de restringir la multiplicación celular, siendo esta situación también causa de transformación maligna ("fallan los frenos").

Por otro lado, desde principios de los años 70s, se han descrito alteraciones en los cromosomas en diferentes neoplasias, notablemente en hemopatías malignas. Estas alteraciones citogenéticas, pueden ser el resultado de la multiplicación desordenada de las células tumorales o bien pueden tener algún significado en el origen de la transformación maligna y algunas desde ya tienen aplicación en la clínica, contribuyendo a diagnósticos más precisos y como indicadores pronósticos y de respuesta al tratamiento. Tal es el caso del hallazgo en la mayoría de pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC), del llamado cromosoma Philadelphia (Ph), que resulta de una translocación de segmentos entre los respectivos brazos largos del cromosoma 22 y del cromosoma 9, t(9;22)(q34;q11). Este cambio traslada el protooncogen *abl* de su posición normal en el cromosoma 9q a la región del "punto de rotura" (BCR) donde se encuentra un gen de función desconocida en el cromosoma 22q. El gen quimérico resultante, supuestamente cambia la expresión y la función de la proteína *abl* en las células hematopoyéticas malignas.

La identificación de esta translocación en el laboratorio puede hacerse en términos generales por análisis citogenético clásico visible al microscopio y más recientemente aplicando técnicas moleculares con "sondas" específicas, que reconocen el gen

BCR, lo que permite, con el uso adicional de enzimas de restricción seleccionadas, detectar o descartar la presencia de la translocación. Estas técnicas de análisis directo del gen en el ADN, superan a las microscópicas en sensibilidad y rapidez de obtención de resultados.

El artículo de Campos et. al en este número de AMC (pag. 24), trata precisamente de la aplicación del análisis del cromosoma Philadelphia en pacientes con LMC y otros trastornos hematológicos relacionados, en pacientes del Hospital México y del Hospital San Juan de Dios en nuestro país. Este trabajo es significativo por dos razones principales. En primer lugar, demuestra que es factible en nuestro medio la implementación del análisis citogenético molecular, no sólo por técnicas que utilizan material radioactivo sino por métodos alternos con sondas no radioactivas, que en general pueden ser más convenientes en países en vías de desarrollo como el nuestro. En la obtención de los exitosos resultados del trabajo de Campos et. al, ha sido fundamental el desarrollo que ha alcanzado la Sección de Genética Humana del Instituto de Investigaciones en Salud de la Universidad de Costa Rica (INISA). En segundo lugar, aunque no menos significativo, este trabajo refleja el interés demostrado por médicos y otros profesionales de la salud en Costa Rica por introducir el enfoque genético moderno en

beneficio de sus pacientes. Es además significativo que este estudio trata con una población de adultos. De esa manera, aquí en Costa Rica como en el resto del mundo se van borrando supuestas fronteras, que aparentemente confinaban la genética al ámbito de la pediatría y al especialista en genética médica.

Como un ejemplo entre otras especialidades médicas, en este caso es el propio médico especialista en hematología el que incorpora, con un enfoque de medicina genética, el conocimiento y las técnicas actuales de la genética molecular como un elemento más a considerar dentro de su juicio clínico.

*Dr. Carlos de Céspedes Montealegre*

*Decano*

*Facultad de Medicina,*

*Universidad de Costa Rica*

- 1) De Céspedes C, Umaña L, Yock I, Bustamente M., Atkins TL. Frecuencia y demanda de atención médica de las enfermedades genéticas en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera". *Acta Pediatr. Cost.* 1996;10:53-60.
- 2) Scriver CR. Every pediatrician a geneticist. (with an evolutionary approach to disease). *Curr Probl Pediatr.* 1984; 14:1-49.

## Psicosis

Actualmente a la locura, furor o vesania la llamamos psicosis, o sea disfunción de la psiquis. Y, de alguna manera hacemos sinónimos psiquis y mente. Por lo tanto, podemos acordar que psicosis es la disfunción de la mente.

De acuerdo con el desarrollo científico contemporáneo aseguramos que esa disfunción es debida a alteraciones severas en la bioquímica cerebral de las áreas correspondientes a los procesos mentales como movimiento voluntario (conación), memoria, orientación, nivel de la claridad sensorial (o de la conciencia). Sin embargo, lo más llamativo es la alteración del pensamiento, tanto en su producción como en el curso y el contenido, y en la percepción. El surgimiento de fenómenos psíquicos, normalmente no existentes, muestra la gran disfunción en el proceso productivo de ideas anormales, pérdida del lenguaje inteligible, así como alteraciones perceptivas (ilusiones y las alucinaciones).

Según la causa se añade una "cualidad especial". Las psicosis tóxicas, ya sean de origen endógeno o exógeno, son temporales y producen toda clase de sintomatología psicótica con una alteración del estado de conciencia patológica, E.E.G. y otros exámenes de laboratorio alterados.

Cuando la causa de disfunción neuronal es por destrucción de las mismas (demencias seniles, pre-seniles, vasculares, secundarias, u otras enfermedades: degenerativas, infecciosas, tumores) lleva el sello de ser progresiva. Propio de ellas es que al aumentar el deterioro de las áreas cerebrales, los síntomas psicóticos van disminuyendo, y aumentando los de demenciación.

En las psicosis paranoides puras, con una alteración única del contenido del pensamiento como resultado adaptativo al perder la capacidad de interpretar adecuadamente el medio circundante, se hace en la forma particular de proyectar en los otros sus apreciaciones personales, tanto sobre ellos, como sobre sí mismo.

Las psicosis esquizofrénicas, probablemente de etiologías múltiples y combinadas, son producidas por una real hecatombe neurobioquímica y un vano intento adaptativo a diversos niveles, de acuerdo con la filogenia cerebral: un cuadro explicativo tipo paranoide; o un desorganizado en la hebefrenia; o, aún más, uno regresivo en la catatonía, en la cual la actividad mental se manifiesta en su función más primitiva: la conación o movi-

mientos voluntarios, que expresan lo que ya el pensamiento no logra.

Así como un tóxico exógeno de acción temporal produce cuadros psicóticos, alteraciones endógenas de neurotransmisores y de sus receptores, mayormente caracterizados por la dopamina, la serotonina y la noradrenalina, el desbalance ocasiona desde cambios de humor y ánimo compatibles con la vida normal, hasta cuadros psicóticos desorganizados, en los cuales, la fenomenología clásica ya no puede auxiliar con absoluta certeza, el diagnóstico diferencial de las distintas psicosis. Algunas veces, por ser más marcado el trastorno del pensamiento (esquizofrenicos), o el factor afectivo, ya sea exaltado e irritable, o disminuído (trastornos bipolares) es posible efectuar un diagnóstico diferencial entre ellos.

En condiciones crónicas como la epilepsia, con una continua disfunción eléctrica cerebral, se pueden llegar a producir síndromes tanto esquizofreniformes como de tipo afectivo, no como comorbilidad, sino como parte del trastorno comicial.

En el síndrome llamado depresión, la disfunción que, como el psicoanálisis dice, es la respuesta emocional a una pérdida (de vínculo, de apoyo yoico, de elementos biológicos, ya sean estructurales o bioquímicos, etc.), si llega a proporciones que hacen al cerebro disfuncionar como órgano, hará un cuadro psicótico, con los trastornos básicos de alteraciones del pensamiento y de la percepción y con la característica tonalidad de tristeza patológica. Así, tenemos diferentes noxas que logran alterar los mecanismos neurobioquímicos, al punto de hacer disfuncionar las delicadísimas estructuras por medio de las cuales trabaja la mente, de novísimo desarrollo filogenético, aún no tan firmemente establecidas como funciones motoras, sensitivas y reflejas básicas, sino en el nivel en que la mente ya existe y nos hace ser personas, ser humanos, esa función con la que yo escribo y usted me lee, y en ninguna otra criatura de la creación existe.

Con la psicosis se pierde la capacidad de evaluar la realidad adecuadamente y escoger, con lógica, las continuas opciones que el vivir nos depara minuto a minuto, tomando decisiones coherentes y constructivas, aunque algunas pueden ser correctas y otras no. Es lo anterior volver al concepto de la forma única de la psicosis "diferentes" expresiones de Hipócrates o de Falret?

Las "expresiones" diferentes serían dadas por la causa, aunque la disfunción resultante sea muy parecida. Por la causa, por la clínica, las diferenciamos, y así podemos hacer una terapéutica etiológicamente orientada. De otra manera, no sería hacer medicina ni psiquiatría, sino una especie de curanderismo oficializado.

Conociendo las distintas etiologías y logrando hacer el diagnóstico diferencial, ya sea por la psicopatología fenomenológica y una historia clínica adecuada, o por el buen manejo de las pautas

diagnósticas del I.C.D. No. 10, o los "criterios" diagnósticos del DSM IV, será posible aplicar tratamientos más específicos y menos riesgosos para el paciente.- Si el primer deber del médico es "Primum non nocere", el primer derecho de un paciente psicótico es que la terapéutica sea la más efectiva y la menos deletérea para su persona.

*Alvaro Gallegos Chacón*  
*Profesor Emérito*  
*Universidad de Costa Rica*

## Definición. Clasificación, Etiología, Diagnóstico y Prevención del Retardo Mental

Isabel Castro Volio

### Resumen:

Retardado mental es el individuo incapaz de adaptarse independientemente a la sociedad por razones de desarrollo mental incompleto debido a factores lesivos originados en el período de desarrollo. Con base en una serie de características particulares, se distinguen dos grandes grupos: los leve-moderadamente retardados, que constituyen alrededor del 3% de la población, y los severamente retardados, cuya prevalencia es de cerca de un 0.4%. El retardo mental surge en diferentes momentos de la vida: prenatal, perinatal y posnatal. Las causas son muy variadas, tanto genéticas como ambientales, una combinación de ambas, y muchas veces desconocidas. El diagnóstico preciso del origen del retardo es fundamental para su prevención.

**Descriptor:** retardo mental, discapacidad, déficit intelectual.

### Definición

Entre las muchas definiciones de retardo mental (RM), una que no depende de exámenes ni mediciones, propone que un individuo deficiente mental es aquel incapaz de llevar a cabo una adaptación social independiente, debido a un desarrollo mental incompleto. Por mucho tiempo la Asociación Americana de Deficiencia Mental, ha señalado tres requisitos para definir el problema: funcionamiento intelectual general que se sitúa significativamente por debajo de la media o promedio, que

coexiste con déficit en la conducta adaptativa, es decir, en la competencia social, y que se manifiesta en el período evolutivo de desarrollo, o antes de los dieciocho años<sup>1</sup>.

Recientemente, esta Asociación ha planteado un nuevo abordaje a la definición de retardo mental, haciendo énfasis en el aspecto *funcional* del problema. De este modo, se conceptualiza el retardo mental como un estado de funcionamiento alterado, que se evidencia primeramente durante la niñez, en el cual las destrezas adaptativas e intelectuales se encuentran significativamente limitadas y por lo tanto interfieren con la habilidad del individuo para ejecutar los papeles sociales y las actividades dentro de los ambientes comunitarios, según lo esperado<sup>2</sup>.

Internacionalmente se reconoce que el retardo mental es una de las discapacidades más frecuentes. En Costa Rica, el retardo mental es la segunda causa de discapacidad, precedida de cerca por las anomalías del sistema nervioso, las cuales a su vez, con frecuencia se acompañan de deficiencia mental como una de las secuelas más importantes<sup>3</sup>.

El RM presenta diversos grados; para hacer mediciones cuantitativas se utiliza el método de coeficiente intelectual (CI) ideado en 1907 por Binet y Simon, modificado. En un principio se diseñó para ayudar a los maestros parisinos a situar correctamente a los alumnos en los grados escolares correspondientes. Los niños se clasificaban en años y meses de edad mental. Comparando la edad mental con la edad cronológica, se determinaba si el niño estaba avanzado o retrasado. Por ejemplo, si un niño de doce años se desempeñaba en el examen igual que el promedio de niños de nueve años, su CI era  $9/12 = 75$ . Para los individuos mayores de catorce o dieciseis años, esta fórmula no se puede aplicar. En estos casos, el CI se define mediante comparación con una muestra estandarizada de coetarios<sup>1</sup>. Incluso esta es una aproximación grosera ya que la capacidad mental de un individuo retardado es también cualitativamente diferente de la

---

Abreviaturas: CI: coeficiente intelectual. RM: retardo mental.

Correspondencia:  
Dra. Isabel Castro Volio  
INISA  
Universidad de Costa Rica  
San José, Costa Rica.

de una persona normal. El CI no predice las habilidades, es una medida de la tasa de desarrollo intelectual<sup>1</sup>.

La variación normal en la inteligencia es el producto de la interacción genes-ambiente, por lo tanto, la etiología de la deficiencia mental está estrechamente relacionada con el genotipo del individuo y las agresiones ambientales que sufre durante el desarrollo. La contribución de cada uno de estos factores a la inteligencia es motivo de controversia entre "hereditaristas" y "ambientalistas". En lo que todos estamos de acuerdo, es en que cualesquiera genes de inteligencia que la persona herede (genotipo), la expresión fenotípica será mejor si durante su desarrollo experimenta un buen ambiente, en vez de uno carente de estímulos afectivos, cognoscitivos y sociales. La contribución de los trastornos genéticos al retardo mental, sobre todo en los países desarrollados, es de aproximadamente un 45%<sup>1,4-6</sup>. Factores ambientales y desconocidos explican el porcentaje restante.

### Clasificación

En la población se aprecian dos distribuciones de inteligencia, la curva normal o de Gauss, a la que pertenecen quienes tienen su inteligencia como producto de la interacción genes-ambiente; la pequeña curva de aquellos con su aparato intelectual dañado, con lo que se altera el aspecto biológico de la fórmula<sup>1</sup> (figura 1). En general, el retardo mental puede ser leve-moderado o severo.

En términos de CI, la división entre ambos tipos está en 50 puntos, en un test con una media de 100 y una desviación estándar de 15. Los individuos leve y moderadamente retardados tienen un CI de 50 a 69, los severos de 49 o menos<sup>1</sup>. La prevalencia de los primeros es de alrededor de un 3% de los niños de 3 a 15 años, y la de los severos es de un 0.4% aproximadamente<sup>4,5</sup>.

Los leve y moderadamente afectados, que comprenden el grupo mayor de retardados, generalmente no tienen causa orgánica (al menos evidente) de su deficiencia. Frecuentemente se ubican en la "cola" de la curva normal y su inteligencia es producto de la interacción genes-ambiente. El componente genético de esta variación normal es seguramente poligénico, en interacción con factores socioeconómicos y culturales. A este tipo de retardo se le da diversos nombres: fisiológico, cultural-familiar, por desventaja psicosocial, subcultural, etc. Es más prevalente en los niveles socioeconómicos inferiores o en situaciones sociales adversas. Los padres, hermanos y hermanas de los afectados generalmente se ubican por debajo del CI promedio. La salud de los retardados se encuentra dentro del ámbito común, su apariencia es normal y es poco probable que sufran otras discapacidades físicas, su tasa de mortalidad no varía. Los adultos pueden llegar a tener una vida independiente con algún grado de apoyo, a menudo se casan y engendran niños o niñas de inteligencia baja. El sexo predominantemente afectado es el masculino<sup>1,6</sup>.

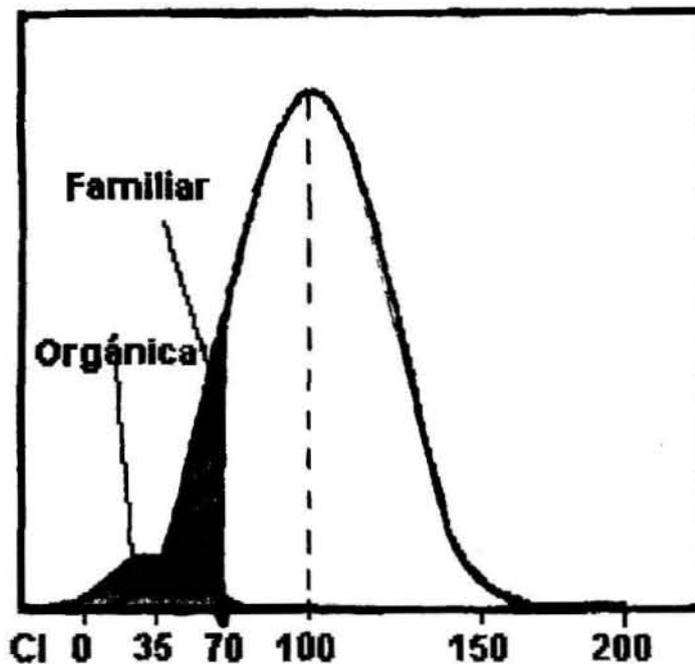


Figura 1. Los dos grandes grupos en que se clasifica el RM. Adaptado de la referencia No. 1.

Los afectados con RM severo, la mayoría varones, por lo general poseen una causa orgánica demostrable, como puede ser una anomalía morfológica o metabólica documentada. Pertenecen a todos los niveles socioeconómicos, sus parientes en primer grado son de inteligencia usualmente normal. A menudo tienen apariencia dismórfica, entre ellos existe una alta prevalencia de otras incapacidades como parálisis cerebral, epilepsia y otros problemas severos de salud, incluyendo psicopatología, con aumento en la tasa de mortalidad. Es frecuente que dependan durante toda la vida del cuidado de otros, es poco probable que se casen y a menudo son infértiles. Forman la otra pequeña curva de inteligencia (figura 1), cuya media se ubica alrededor de 50, y son individuos con un genotipo inicial para un nivel dado de inteligencia, pero que sufrieron agresiones pre, peri o postnatales, que lesionaron su aparato intelectual e impidieron que se expresara el genotipo en el fenotipo que se esperaba<sup>1,6</sup>.

Un buen número de retardados, con CI de 70 o menos, no pueden clasificarse ni en el grupo cultural-familiar ni en el grupo orgánico, y se les llama indiferenciados<sup>(1)</sup>. Posiblemente muchos de ellos sufren lesiones del aparato intelectual poco evidentes y no diagnosticadas<sup>6,7</sup>.

## Etiología

Es posible identificar las causas del RM severo en el 60 o 70% de los casos de todas las edades, las más comunes son<sup>6,8-10</sup>:

1. Defectos cromosómicos (30%): síndrome de Down 20%, otras cromosomopatías 4% y síndrome del cromosoma X frágil 6%.
2. Lesiones, incluyendo teratógenos y lesiones pre, peri y postnatales (del 15 al 20%).
3. Anomalías o malformaciones del sistema nervioso central, incluyendo los defectos del tubo neural, holoprosencefalia, hidranencefalia, hidrocefalia y microcefalia<sup>11</sup> (del 10 al 15%).
4. Síndromes de anomalías congénitas múltiples bien caracterizados, cuyo origen por el momento es desconocido (del 4 al 5%).
5. Causas endócrinas y metabólicas (del 3 al 5%).

Aún en los casos de RM severo en que no se logra hacer un diagnóstico etiológico específico, es notable la cantidad de anomalías estructurales que sugieren su origen prenatal.

En cuanto al RM leve o moderado, es posible hacer diagnósticos específicos solamente en el 35 al 55% de los casos. Los defectos cromosómicos son responsables en alrededor de un 4 a 8% de los individuos. Las otras categorías que intervienen en el RM severo contribuyen con cifras muy pequeñas al RM moderado o

leve<sup>6</sup>. De igual manera que en el RM severo, conforme aumenta el conocimiento y la tecnología en los campos de genética molecular, citogenética, dismorfología y neuroimágenes, aumenta el número de casos con microdeleciones cromosómicas, alteraciones de la estructura cerebral y anomalías somáticas que habrían pasado inadvertidas<sup>7,12-14</sup>. De igual modo, en el caso del RM leve o moderado, pueden existir influencias nocivas difíciles de detectar, como intoxicación con plomo subclínica, efectos del alcoholismo materno sin los signos clínicos propios del síndrome fetal alcohólico y abuso o descuido del niño<sup>15</sup>.

Referente al exceso de varones entre los deficientes mentales, la historia de este hecho se remonta a los años 1900 y 1938, en que Ireland y Penrose, respectivamente, constataron por primera vez que los individuos en instituciones para retardados mentales son predominantemente del sexo masculino, aunque no sospecharon la responsabilidad de genes en el cromosoma X en esta desproporción. Estos hallazgos han sido repetidamente confirmados desde entonces, y se ha demostrado que a menudo el exceso de hombres es de alrededor de 30 o 50% más. En 1974, se demostró que ni factores sociales ni institucionales explicaban este cociente sexual tan anómalo, del mismo modo se constató que los varones afectados con RM tenían hermanos retardados con mucha más frecuencia que mujeres afectadas tenían hermanas similarmente afectadas. Esta información hizo pensar que probablemente existía uno o más tipos de retardo mental de herencia ligada al sexo, es decir, al cromosoma X, aún no diagnosticados que explicaban el predominio de varones con RM<sup>16</sup>. En 1943, Martin y Bell hicieron una contribución muy importante al documentar el primer árbol genealógico de retardo mental de herencia ligada al X<sup>17</sup>. Actualmente se conocen aproximadamente 80 tipos de RM ligado al X, tanto sindrómicos como no sindrómicos, cerca del 40 al 50% de los casos con este tipo de herencia, son casos de síndrome del cromosoma X frágil, también llamado síndrome de Martin-Bell, al demostrarse en 1981 que el cromosoma X frágil estaba presente en la familia por ellos descrita<sup>18</sup>.

## Diagnóstico

Se diagnostica RM cuando a) el CI es igual o menor que 70-75, b) hay limitaciones importantes en al menos dos áreas de destrezas adaptativas y c) el cuadro se origina antes de los 18 años.

Para efectos de diagnóstico de causalidad y de prevención, la siguiente clasificación<sup>15</sup> de las causas y condiciones asociadas al RM es muy útil:

### A. Prenatales:

1. Intrínsecas al feto (del desarrollo o morfogenéticas)<sup>4</sup>
  - a) Aberraciones cromosómicas
  - b) Síndromes monogénicos
  - c) Síndromes de génesis desconocida
  - d) Síndromes de herencia multifactorial y asociaciones

## 2. Extrínsecas al feto (teratogénicas)

- a) Infecciones congénitas (rubeóla, TORCH, sífilis)<sup>19,20</sup>
- b) Exposición a alcohol<sup>21,22</sup>, drogas, plomo, medicamentos, radiación ionizante<sup>23</sup>
- c) Fenilcetonuria materna<sup>24</sup>
- d) Desnutrición materna crónica
- e) Deficiencia de yodo y ácido fólico
- f) Embarazo gemelar

### B. Perinatales

1. Prematuridad<sup>25</sup>
2. Hipoxia
3. Trauma de parto
4. Ictericia neonatal
5. Hipoglicemia neonatal severa

### C. Posnatales

1. Infecciones (meningitis, encefalitis, sarampión, tosferina, tétanos)
2. Síndrome del niño agredido
3. Intoxicación con plomo
4. Convulsiones
5. Anemia ferropénica
6. Situaciones sociales adversas
7. Desnutrición y deshidratación
8. Traumatismo cráneo-encefálico
9. Tumor cerebral<sup>26</sup>

Las causas prenatales son las más frecuentes en todos los estudios, fundamentalmente a expensas de los problemas genéticos. Esto se demuestra en un estudio de RM severo realizado en la ciudad italiana de Boloña, entre niños de seis a trece años<sup>27</sup>. Lo mismo sucede en Australia oriental, donde se encontró una cantidad de 1602 niños, entre seis y dieciséis años, con CI inferior a 70<sup>28</sup>. En una provincia finlandesa se observó una situación similar entre los niños de ocho a nueve años con RM severo y con RM leve o moderado<sup>29</sup>, como se aprecia en la Tabla 1.

**TABLA 1**  
**Frecuencia de causas Pre, Peri y postnatales de R.M. en tres lugares del mundo**

Lugar	Causas de retardo mental(%)			
	Prenatal	perinatal	posnatal	desconocido
Italia	39	15	13	34
Australia	61	10	8	21
Finlandia <sup>a</sup>	60	9	8	23
Finlandia <sup>b</sup>	22	1	3	74

a) R.M. severo,

b) R.M. leve o moderado.

En el caso de los defectos cromosómicos, la ausencia de material genético (deleción), puede impedir la producción de uno o varios productos génicos (proteínas) determinados, que serían necesarios para la morfogénesis normal. Por otro lado, material genético adicional (trisomías) puede causar la sobreproducción de uno o varios productos génicos que interfieren con el desarrollo. El sistema nervioso central parece ser particularmente susceptible a estos desbalances, de modo que en las aberraciones cromosómicas, el retardo mental es invariable<sup>30,31</sup>.

En cuanto a los defectos mendelianos y monogénicos, se conocen al menos 503 padecimientos en los que el retardo mental es una característica sobresaliente, 69 de ellos se mapean en un autosoma y 73 se mapean en el cromosoma X. De manera individual se presentan con muy poca frecuencia, pero en conjunto comprometen intelectualmente a muchas personas<sup>32,33</sup>. El RM ligado al X afecta alrededor de 1.8:1000 varones, o sea, es tan común como el síndrome de Down, en la población masculina. Se conocen cerca de 80 tipos de RM ligado al X, divididos en sindrómicos y no sindrómicos o inespecíficos. Aproximadamente el 40% del RM ligado al X es a causa del síndrome del cromosoma X frágil<sup>34-36</sup>. El incesto y la consanguinidad juegan un papel importante en la aparición de RM de herencia recesiva, particularmente en ciertas regiones o países, tal es el caso de la India, donde se promueven los matrimonios entre tío y sobrina<sup>37,38</sup>.

En cuanto a los factores de riesgo que intervienen poco antes, durante o en el posparto inmediato (causas perinatales), a corto plazo podría aumentar su importancia, gracias a los avances tecnológicos que disminuyen la mortalidad de los prematuros con muy bajo peso al nacer. La edad gestacional y el peso al nacer se correlacionan positivamente con el desempeño intelectual durante la edad escolar y aún más, los productos con retardo del crecimiento intrauterino son más susceptibles a los efectos adversos de la hipoxia al nacer<sup>39</sup>.

Referente a las causas posnatales, un estudio realizado en el área metropolitana de Atlanta (la zona más pobre de la ciudad, habitada casi totalmente por las minorías étnicas), entre niños de tres a diez años, para determinar la prevalencia de las causas posnatales de RM y determinar su etiología específica, encontró que las causas más frecuentes fueron la meningitis bacteriana (para la que actualmente existe una vacuna) y el síndrome del niño agredido<sup>40</sup>.

## Prevención

La prevención puede ser primaria cuando se logra eliminar el factor causal, por ejemplo al prevenir el síndrome alcohólico-fetal evitando que la madre beba durante el embarazo. Además, puede ser secundaria cuando se previenen las secuelas discapacitantes de una condición ya establecida, como la detección mediante tamizaje neonatal de un bebé con fenilcetonuria y el consiguiente tratamiento dietético para prevenir el RM como

secuela. Por último, la prevención terciaria supone minimizar los efectos discapacitantes de una situación que ya está instalada y prevenir las secuelas relacionadas con ésta<sup>41</sup>. Implica rehabilitación médica, psicológica, social, educación especial, etc., es la más costosa, y lamentablemente, la actividad preventiva más común, en particular en los países menos ricos, en donde por razones económicas, se desarrolla sólo parcialmente.

En las personas con RM existen e interactúan cuatro categorías de factores de riesgo, a saber: a) biomédica, factores que se relacionan con los procesos biológicos (nutricionales, genéticos), b) social, factores concernientes a interacciones sociales y familiares, c) conductual, factores referentes a comportamientos potencialmente causales (accidentes, lesiones, abuso de drogas), d) educativa, factores relacionados con disponibilidad y calidad de los apoyos educativos<sup>41</sup>. El juego de una serie de estos factores de riesgo explica los diferentes niveles de habilidad que se observan en dos niños con la misma y única etiología biomédica, como por ejemplo el síndrome de Down.

Un análisis para determinar la fracción de RM severo que se puede prevenir con las estrategias actualmente disponibles en los Estados Unidos<sup>42</sup>, calculó fracciones de uno o cercanas a uno para las siguientes causas: aberraciones cromosómicas cuando la edad materna es igual o superior a 35 años, fenilcetonuria, defectos del tubo neural, rubeola congénita, infecciones posnatales, síndrome alcohólico fetal, kernicterus, hipotiroidismo posnatal, envenenamiento con plomo y diabetes. Fracciones iguales o superiores a 0.5 se calcularon para: trisomía 21 cuando la edad materna es inferior a 35 años, síndrome del cromosoma X frágil, infecciones posnatales para las cuales no se cuenta con vacuna y prematuridad. En resumen, en condiciones ideales de total accesibilidad y aceptación de los métodos preventivos, el 41% de las causas genéticas y el 46% de las causas ambientales de RM serían prevenibles. En el caso del RM de origen desconocido, obviamente no podemos hablar de prevención, de ahí la importancia de mejorar el diagnóstico etiológico y la consiguiente necesidad de hechar mano a los adelantos tecnológicos disponibles a la fecha.

## Situación en Costa Rica

En Costa Rica, el retardo mental es la segunda causa de minusvalía, después de las lesiones del sistema nervioso; el síndrome de Down es el diagnóstico más frecuente en esta categoría<sup>3</sup>.

Para la atención de los niños y adolescentes retardados, se cuenta con 23 escuelas de enseñanza especial y alrededor de 600 aulas integradas en escuelas, colegios técnicos y académicos. Hay otras dos escuelas para niños de 0 a 6 años que funcionan en los hospitales R.A. Calderón G. y Nacional de Niños. También depende del M.E.P. el Centro de Atención Integral o C.A.I., en Guadalupe, donde, lo mismo que en los hospitales, además de estimulación temprana y enseñanza especial, los niños con discapacidades múltiples reciben fisioterapia y psicoterapia.

Dependiendo del Centro Nacional de Rehabilitación y Educación Especial existen 6 C.I.L.O.R. (Centros Integrados Locales de Rehabilitación) que se ubican en zonas más alejadas. Para los afectados de mayor edad, existen 13 talleres protegidos en todo el país. En el nivel de las organizaciones no gubernamentales (O.N.G.), en el Consejo Nacional de Rehabilitación y Educación Especial se consigue un listado de al menos 37 asociaciones o fundaciones involucradas de alguna manera en brindar servicios a la población con RM. También en el nivel privado o con subvención estatal, funcionan al menos tres escuelas de enseñanza especial, una de ellas para adolescentes.

Se han realizado estudios nacionales acerca de otras trisomías menos frecuentes que el síndrome de Down, así como referentes a enfermedades metabólicas responsables de RM<sup>43-48</sup>.

El síndrome del cromosoma X frágil es también una causa importante de retardo mental en Costa Rica. Se detectó en el 6% de noventa alumnos de educación especial de ambos sexos, en el 3% de treinta niños y niñas referidos para estudio citogenético en una familia con varios miembros afectados<sup>49</sup>.

En un estudio de 118 escolares en enseñanza especial<sup>49</sup>, se encontró un 12% de utilización de fórceps durante el parto. Esta frecuencia es bastante mayor a la del 1.4% que presentó una población de 1866 partos registrados del 1° de enero al 31 de marzo de 1995 en el Hospital R.A. Calderón Guardia; aún las cifras de la Maternidad Carit (del 3 al 5%, pues utilizan el fórceps profiláctico), son menores a las encontradas en este estudio (datos no publicados suministrados por el Dr. Rafael Moya Sibaja, asistente y jefe de cómputo de Ginecología-Obstetricia del Hospital Calderón G.). Es posible que la compresión de la masa cerebral por este instrumento haya jugado algún papel en la génesis del retardo de algunos de estos niños. Afortunadamente, el uso de fórceps en nuestras salas de maternidad es cada día menor; la atención del parto y el control prenatal son buenos, a juzgar por nuestras cifras de mortalidad infantil, comparables con las de países desarrollados<sup>50</sup>.

En cuanto a las causas posnatales de RM, es probable que la vacunación masiva disminuya la patología infecciosa en el corto plazo y surgan factores sociales y accidentes como causas predominantes de RM en Costa Rica. El aumento de la violencia doméstica está bien documentado, cada día más niños sufren abusos, son apaleados o descuidados negligentemente.

De todo lo antes expuesto se deduce que en Costa Rica la prevención primaria del RM tendrá que moverse entre dos polos opuestos. Por un lado es importante continuar fortaleciendo la atención primaria de la salud<sup>51</sup>, con sus componentes de atención adecuada del embarazo y parto, vacunaciones, educación sanitaria, educación para la prevención de accidentes domésticos y de vehículos motorizados, nutrición adecuada, políticas de complementación de alimentos con micronutrientes como yodo, ácido fólico o hierro, planificación familiar, saneamiento

ambiental, estimulación precoz del lactante y, en general, mejoramiento de la calidad de vida y tratamiento intensivo de la patología social.

Por otro lado, nos encontramos con la enfermedades genéticas, que requieren para su diagnóstico, prevención y tratamiento, tecnologías más caras y sofisticadas, menos accesibles, de personal de salud especializado, generalmente insuficiente y de un alto nivel educativo de la población. Este abordaje preventivo implica acciones tales como: tamizaje de ciertos marcadores bioquímicos en el suero de las embarazadas, para detectar precozmente aumento del riesgo de defectos del tubo neural y cromosomopatías, amniocentesis acompañada de examen ultrasonográfico para diagnóstico prenatal de estas patologías, cordocentesis o biopsias de vellosidades coriónicas o placenta para diagnóstico citogenético o molecular de gran cantidad de enfermedades genéticas, incluyendo la trisomía 21 y el síndrome del cromosoma X frágil, tamizaje neonatal para detección precoz del hipotiroidismo congénito, la fenilcetonuria y otras enfermedades metabólicas, asesoramiento genético para evitar la ocurrencia o recurrencia de RM de origen genético, detección de heterocigotos o portadores de problemas monogénicos, aborto selectivo y otras. El impacto de estas acciones en la prevención del RM, depende de la disponibilidad, accesibilidad, aceptación y utilización de los servicios.

Actualmente en nuestro país el tamizaje neonatal masivo es el método preventivo (prevención secundaria) más utilizado y exitoso<sup>48</sup>, el asesoramiento genético y el diagnóstico prenatal son mucho menos accesibles<sup>52</sup>, el empleo de marcadores bioquímicos para la estimación de riesgos en las embarazadas es aún muy limitado y no se realiza detección de heterocigotos. Con referencia al diagnóstico prenatal, tenemos dos problemas fundamentales: 1) la capacidad del único laboratorio en el país que realiza cariotipos fetales (INISA-U.C.R.) es restringida y definitivamente insuficiente para atender a toda la población de embarazadas con indicación para amniocentesis genética, 2) las trabas para interrumpir embarazos por defecto fetal. Es así como surge una situación de injusticia: en el nivel privado se ofrece el diagnóstico prenatal a las embarazadas mayores de 35 años, asumiendo su capacidad económica para el aborto selectivo fuera de nuestras fronteras. A las aseguradas, se les realiza el estudio fundamentalmente cuando el examen ultrasonográfico es anormal (defectos de las estructuras fetales, poli/oligoamnios, retardo del crecimiento fetal) para determinar la posible etiología cromosómica del problema y ofrecer asesoramiento genético con miras a futuros embarazos.

Puesto que está demostrado que los niños con síndrome de Down en quienes se invierte en aceptación, amor, cuidados, estimulación temprana, terapia de lenguaje, terapia ocupacional, fisioterapia, integración en el sistema escolar, etc., pueden llegar a ser estrellas de televisión, resulta paradójico que las clases sociales con menos recursos económicos para costear todas estas terapias e intervenciones y con mayor cantidad de factores

de riesgo, sean las que menos posibilidades de prevención poseen.

## Agradecimiento

A la Vicerrectoría de Investigación de la U.C.R. por el apoyo recibido a través del proyecto N°742-95-257 y a la Agencia Internacional de Energía Atómica (I.A.E.A.) por el financiamiento otorgado al proyecto COS/6/012. A los colegas universitarios Carlos de Céspedes y Marta Quirós por la lectura crítica del manuscrito y sus valiosas sugerencias. Igualmente agradezco a las licenciadas María Elena Muñoz del Departamento de Retardo Mental del Centro Nacional de Educación Especial "Fernando Centeno Güell", Jenny Peraza Bredy y Sandra Carazo del Consejo Nacional de Rehabilitación y Educación Especial, Maribel Masís de la Asesoría de Educación Especial del M.E.P. y Ana Lucía Avila del Centro de Atención Integral (C.A.I.) por la ayuda dispensada.

## Referencias

1. Zigler E, Balla D, Hodapp R. On the definition and classification of mental retardation. *Am J Ment Defic*, 1984; 89: 215-230.
2. Luckasson R, Coulter D, Polloway EA, Reiss S, Schalock R, Snell ME, et al. *Mental retardation: Definition, classification and systems of supports*. Washington, DC: American Association on Mental Retardation, 1992.
3. Consejo Nacional de Rehabilitación y Educación Especial, Departamento de Apoyo Técnico, Sección de Documentación, Información y Registros. Boletín Estadístico N° 23: población con discapacidad registrada entre enero de 1990 y junio de 1994. San José.
4. Czeizel A, Sankaranarayanan K, Szondy M. The load of genetic and partially genetic diseases in man. III. Mental retardation. *Mutat Res*, 1990; 232: 291-303.
5. McLaren J, Bryson SE. Review of recent epidemiological studies of mental retardation: prevalence, associated disorders, and etiology. *Am J Men Retard*, 1987; 92: 243-254.
6. Bodensteiner JB, Schaefer GB. Evaluation of the patient with idiopathic mental retardation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1995; 7: 361-370.
7. Schaefer GB, Sheth RD, Bodensteiner JB. Cerebral dysgenesis. An overview. *Neurol Clin*, 1994; 12: 773-788.
8. Butler MG, Singh DN. Clinical and cytogenetic survey of institutionalized mentally retarded patients with emphasis on the fragile X syndrome. *J Intellect Disabil Res*, 1993; 37: 131-142.
9. Asthana JC, Sinha S, Haslam JS, Kingston HM. Survey of adolescents with severe intellectual handicap. *Arch Dis Child*, 1990; 65: 1133-1136.
10. Carter, C.O. Genetics of mental handicap. *INSERM*, 1981; 105: 75-82.

11. Dolk H. The predictive value of microcephaly during the first year of life for mental retardation at seven years. *Dev Med Child Neurol*, 1991; 33: 974-983.
12. Flint J, Wilkie AO, Buckle VJ, Winter RM, Holland AJ, McDermid HE. The detection of subtelomeric chromosomal rearrangements in idiopathic mental retardation. *Nat Genet*, 1995; 9: 132-140.
13. Wu BL, Schneider GH, Sabatino DE, Bozovic LZ, Cao B, Korf BR. Distal 8p deletion (8)(p23.1): an easily missed chromosomal abnormality that may be associated with congenital heart defects and mental retardation. *Am J Med Genet*, 1996; 62: 77-83.
14. Graham SM, Selikowitz M. Chromosome testing in children with developmental delay in whom the aetiology is not evident clinically. *J Paediatr Child Health*, 1993; 29: 360-362.
15. Pai GS. Diagnostic approach to a child with mental retardation. *Indian Pediatr*, 1994; 31: 879-890.
16. Turner G, Turner B. X-linked mental retardation. *J Med Genet*, 1974; 11: 109-113.
17. Martin JP, Bell J. A pedigree of mental defects showing sex linkage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1943; 6: 154-157.
18. Turner G. Historical overview of X-linked mental retardation. En: Hagerman RJ, McBogg PM, eds. *The fragile X syndrome*. Spectra Publishing Co., Dillon, Colorado, 1983: 1-16.
19. Fang F, Dong YS. Effects of cytomegalovirus hepatitis on growth, development and nervous system of infants. A follow-up study. *Chin Med J Engl*, 1991; 104: 138-141.
20. Malm G, Forsgren M, el-Azazi M, Persson A. A follow-up study of children with neonatal herpes simplex virus infections with particular regard to late nervous disturbances. *Acta Paediatr Scand*, 1991; 80: 226-234.
21. Auti-Ramo I, Granstrom ML. The psychomotor development during the first year of life of infants exposed to intrauterine alcohol of various duration. *Fetal alcohol exposure and development*. *Neuropediatrics*, 1991; 22: 59-64.
22. Roeleveld N, Vingerhoets E, Zielhuis GA, Gabreels F. Mental retardation associated with parental smoking and alcohol consumption during and after pregnancy. *Prev Med*, 1992; 21: 110-119.
23. Miller RW. Effects of prenatal exposure to ionizing radiation. *Health-Phys*, 1990; 59: 57-61.
24. Abadie V, Depondt E, Farriaux JP, Lepercq J, Lyonnet S, Maurin N, et al. Pregnancy and the child of a mother with phenylketonuria. *Arch Pediatr*, 1996; 3: 489-496.
25. Msall ME, Buck GM, Rogers BT, Merke D, Catanzaro NL, Zorn WA. Risk factors for major neurodevelopmental impairments and need for special education resources in extremely premature infants. *J Pediatr*, 1991; 119: 606-614.
26. Lannering B, Marky I, Lundberg A, Olsson E. Long-term sequelae after pediatric brain tumors: their effect on disability and quality of life. *Med Pediatr Oncol*, 1990; 18: 304-310.
27. Benassi G, Guarino M, Cammarata S, Cristoni P, Fantini MP, Ancona A, et al. An epidemiological study on severe mental retardation among school children in Bologna, Italy. *Dev Med Child Neurol*, 1990; 32: 895-901.
28. Wellesley D, Hockey A, Stanley F. The aetiology of intellectual disability in Western Australia: a community-based study. *Dev Med Child Neurol*, 1991; 33: 963-973.
29. Matitainen R, Araisinen E, Mononen T, Launiala K, Kaariainen R. A population-based study of the causes of mild and severe mental retardation. *Acta Paediatr*, 1995; 84: 261-266.
30. Lejeune J. Pathogenesis of mental deficiency in trisomy 21. *Am J Med Genet Suppl*, 1990; 7: 20-30.
31. Epstein CJ. The consequences of chromosome imbalance. *Am J Med Genet Suppl*, 1990; 7: 31-37.
32. Wahlström J. Gene map of mental retardation. *J Ment Defic Res*, 1990; 34: 11-27.
33. Thapar A, Gottesman II, Owen MJ, O'Donovan MC, McGuffin P. The genetics of mental retardation. *Br J Psychiatry*, 1994; 164: 747-758.
34. Neri G, Chiurazzi P, Arena JF, Lubs HA. XLMR genes: update 1994. *Am J Med Genet*, 1994; 51: 542-549.
35. Brown WT. The fragile X syndrome. *Neurologic Clinics*, 1989; 7: 107-121.
36. Kerr B, Turner G, Mulley J, Gedeon A, Partington M. Non-specific X linked mental retardation. *J Med Genet*, 1991; 28: 378-382.
37. Madhavan T, Narayan J. Consanguinity and mental retardation. *J Ment Defic Res*, 1991; 35: 133-139.
38. Jancar J, Johnston SJ. Incest and mental handicap. *J Ment Def Res*, 1990; 34: 483-490.
39. Bregman JD, Hodapp RM. Current developments in the understanding of mental retardation part I: biological and phenomenological perspectives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1991; 30: 707-719.
40. Editorial. Postnatal causes of developmental disabilities in children aged 3-10 years-Atlanta, Georgia, 1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1996; 45: 130-134.
41. Coulter DL. Prevention as a form of support: implications for the new definition. *Ment Retard* 1996; 34: 108-116.
42. Stevenson RE, Massey PS, Schroer RJ, McDermott S, Richter B. Preventable fraction of mental retardation: analysis based on individuals with severe mental retardation. *Ment Retard*, 1996; 34: 182-188.
43. Cruz ME, Giovanetti AE, De Céspedes C, Fernández R. Relación entre Síndrome de Down, edad materna y presencia de translocaciones cromosómicas. *Acta Med Cost* 1983; 26: 54-57.
44. Rivera J, Cruz F, Saborío M, Sesín O. Trisomía 18. *Rev Med Hosp Nal Niños (Costa Rica)* 1981; 16: 97-102.

45. Rivera J, Saborío M, Cruz F. Un síndrome cromosómico poco frecuente: trisomía 22. *Rev Med Hosp Nal Niños (Costa Rica)* 1984; 19: 19-24.
46. de Céspedes C, Santisteban I, Rojas E, Ortiz D. Detección de fenilcetonuria y otros errores congénitos del metabolismo en Escuelas de Enseñanza Especial en Costa Rica. *Rev Cost Cienc Méd* 1984; 5:17-25.
47. de Céspedes C, Santisteban I, Ortiz D, *et al.* Patrones de excreción de aminoácidos urinarios en niños excepcionales y pacientes con trastornos mentales en Costa Rica. *Rev Biol Trop* 1983; 31:1-9.
48. de Céspedes C, Trejos R, Umaña L *et al.* Tamizaje neonatal masivo de hipotiroidismo congénito y enfermedades metabólicas hereditarias en Costa Rica: 1990-1995. *Rev Costarricense Salud Pública* 1996; 5: 1-12.
49. Castro-Volio I. Frecuencia y características asociadas al síndrome del sitio frágil del cromosoma X en una población con retardo mental. Tesis de maestría, Universidad de Costa Rica, San José, 1995.
50. INCIENSA. Análisis de situación de salud, documento preliminar. San José, 1996.
51. Shah, P.M. Prevention of mental handicaps in primary health care. *WHO Bulletin OMS* 1991; 69: 779-789.
52. Castro-Volio I, Escalante-López G, Mora-Palma H, Guerra-Carles D, Sánchez-Chaves L, Peña-Obando C. Cariotipo de células fetales en el diagnóstico prenatal en Costa Rica. *Rev Biol Trop* 1995; 43(1-3):31-37.

# Estado Actual de la Terapia Antiinflamatoria en el Tratamiento del Asma Bronquial

José A. Arguedas Quesada

## Resumen

Esta es una revisión bibliográfica para analizar las evidencias sobre la efectividad y las limitaciones de los diversos medicamentos antiinflamatorios disponibles actualmente en el tratamiento farmacológico del asma bronquial, así como de la necesidad de nuevas terapias en este campo.

A pesar de múltiples medicamentos disponibles, la morbilidad y la mortalidad asociadas al asma bronquial ha aumentado en los últimos años. La tendencia actual en el tratamiento crónico del asma es la de implementar la utilización de los fármacos antiinflamatorios desde los estadios leves de la enfermedad. Diversas células y gran cantidad de mediadores endógenos intervienen en la reacción inflamatoria de las vías aéreas, lo que ha dificultado el desarrollo de un fármaco que sea suficientemente eficaz y seguro.

En los últimos años, los glucocorticoides inhalados han sido los fármacos más utilizados en ese sentido; a pesar de su eficacia comprobada, se han identificado inconvenientes en relación con su uso inadecuado y con el temor de efectos secundarios de dichos medicamentos, lo que disminuye la respuesta al tratamiento. La efectividad antiinflamatoria de los otros fármacos disponibles es limitada. El desarrollo reciente de fármacos que impiden la acción de los leucotrienos es una nueva esperanza para conseguir un mejor control de esta enfermedad.

Es indispensable que los médicos que brindan atención primaria conozcan la importancia de usar adecuada y racionalmente los fármacos antiinflamatorios disponibles para el tratamiento ambulatorio crónico de los pacientes asmáticos.

---

Abreviaturas: Asma bronquial, Inflamación, Farmacoterapia, Glucocorticoides, Teofilina, Agonistas beta-adrenérgicos, Cromoglicato de sodio, Nedocromil, Antileucotrienos.

Correspondencia:

Dr. José Agustín Arguedas Quesada  
Depto. de Farmacología y Toxicología Clínica  
Escuela de Medicina  
Universidad de Costa Rica  
San Pedro de Montes de Oca.

El asma bronquial es una enfermedad muy prevalente a nivel mundial. Se calcula que, en términos generales, en las sociedades occidentales esta enfermedad afecta a cerca de un 5% de la población adulta y a un 10% de los niños<sup>1</sup>; no obstante, en un estudio epidemiológico realizado en nuestro país se encontró una prevalencia del 23% en el grupo etario comprendido entre los 5 y los 17 años<sup>2</sup>. Además de su frecuencia, es un padecimiento que generalmente tiene implicaciones importantes en la calidad de vida social, física, emocional y familiar del paciente<sup>3</sup>. A pesar de que se conoce ahora mejor la fisiopatología de este trastorno, y de que se cuenta con numerosos y potentes fármacos que combaten diversos componentes de la enfermedad, en los últimos años se ha notado a nivel mundial un aumento significativo en los internamientos hospitalarios y en la mortalidad causados por dicho padecimiento, especialmente en grupos de escasos recursos económicos<sup>4-10</sup>.

Se ha reconocido que la inflamación en las vías aéreas está presente aún en los pacientes con asma leve y no sólo en los pacientes que fallecen por esta enfermedad como se creía con anterioridad. Además, la terapia convencional, dirigida al control sintomático del broncoespasmo, ha fallado en conseguir un control efectivo de la enfermedad. Esto ha obligado a modificar la visión fisiopatológica que se tenía de la enfermedad y su manejo farmacológico. El concepto moderno entiende al asma como una enfermedad inflamatoria crónica y dinámica de las vías aéreas, por lo que las tendencias terapéuticas actuales están dirigidas a combatir y prevenir la inflamación en las vías aéreas desde las etapas tempranas de la enfermedad, con el objetivo de conseguir un mejor control de este padecimiento en términos de disminuir los síntomas y las exacerbaciones agudas, manteniendo asimismo una función pulmonar normal<sup>11</sup> Tabla 1.

Sin embargo, a pesar de la eficacia demostrada por los fármacos antiinflamatorios disponibles hasta ahora, su acción no ha sido óptima debido a 2 aspectos básicos:

- 1- la respuesta inflamatoria es muy compleja, con gran cantidad de células y mediadores inmunológicos involucrados, y los fármacos antiinflamatorios no han tenido actividad contra todas las fases de la misma;

**TABLA 1**  
**Objetivos del tratamiento del asma bronquial**

---

Conseguir y mantener el control de los síntomas
Prevenir las exacerbaciones
Mantener la función pulmonar tan cercana a la normal como sea posible
Evitar el desarrollo de obstrucción pulmonar irreversible
Prevenir la mortalidad por asma

---

2- aspectos de carácter práctico han obstaculizado el uso adecuado y constante de dichos fármacos.

Ante ese panorama, existe una imperiosa necesidad de mejorar los conocimientos que médicos y pacientes asmáticos tienen en relación con las terapias actualmente disponibles, con el objeto de utilizarlos de una manera más eficiente y racional. Simultáneamente, el desarrollo de nuevos fármacos antiinflamatorios, como por ejemplo los dirigidos a contrarrestar las acciones de los leucotrienos, aparece como una nueva alternativa que ayude a conseguir un mejor control de la respuesta inflamatoria en asma.

### **La respuesta inflamatoria en el asma**

La fisiopatología de la respuesta inflamatoria en las vías aéreas es un proceso complejo, que ha sido revisado con amplitud recientemente en varias ocasiones<sup>12-18</sup>. Independientemente de las causas de esta enfermedad, los pacientes con asma tienen un número elevado de células inflamatorias en estado activado en sus vías aéreas; entre los tipos de células presentes se incluyen mastocitos, eosinófilos, macrófagos, linfocitos y neutrófilos. A través de la producción y liberación de múltiples mediadores, tales como histamina, prostaglandinas D<sub>2</sub> y F<sub>2</sub>, tromboxanos, leucotrienos, proteína básica catiónica, proteína catiónica eosinofílica, factor activador de plaquetas, interleucinas, etc., muchos de los cuales tienen efectos similares, estas células interactúan entre sí de una manera compleja que apenas empezamos a comprender, y que produce un crecimiento exponencial de la inflamación que afecta directamente a las células endoteliales, a las células epiteliales y al músculo liso. (Tabla 2).

Múltiples estudios con biopsias bronquiales y lavado broncoalveolar han evidenciado la presencia de cantidades elevadas de mastocitos, eosinófilos, linfocitos y macrófagos en los pacientes con asma<sup>19-23</sup>, y lo que es más importante, se ha demostrado que la extensión de la inflamación en las vías aéreas se correlaciona con la severidad del asma y de la hiperreactividad bronquial<sup>24-26</sup>. También se han asociado niveles circulantes elevados de moléculas de adhesión con las exacerbaciones agudas del asma<sup>27</sup>.

### **El tratamiento antiinflamatorio actual: sus indicaciones y sus limitaciones**

#### *A- Glucocorticoides*

De los diversos tipos de fármacos disponibles en la actualidad para el tratamiento del asma bronquial, los glucocorticoides son, indudablemente, los que aportan mayor eficacia para el control de la respuesta inflamatoria, ya que disminuyen la infiltración de células inflamatorias y la síntesis de citoquinas. Por razones obvias derivadas de sus múltiples e importantes efectos secundarios, la administración de ese tipo de drogas por vía sistémica se reserva para las crisis agudas y, en el tratamiento ambulatorio crónico, solamente para los pocos pacientes con asma persistente severa que no responden a ningún otro tipo de terapia<sup>11</sup> Tabla 3.

Por las razones anteriores, la gran mayoría de los pacientes asmáticos que reciben terapia antiinflamatoria lo hacen con glucocorticoides inhalados; no existen dudas de que con esta vía de administración se consigue una potente acción antiinflamatoria en las vías aéreas<sup>28-33</sup>, además de una importante disminución de la hiperreactividad bronquial, que se hace más manifiesta durante los tratamientos prolongados<sup>21, 34-36</sup>. Otro aspecto fundamental sobre los glucocorticoides inhalados es que su uso desde las etapas tempranas de la enfermedad disminuye el deterioro de la función pulmonar y previene la obstrucción irreversible que puede ocurrir en el curso de la historia natural de esta entidad<sup>37-39</sup>.

Por todo lo anteriormente mencionado, las recomendaciones recientes para el tratamiento crónico del asma indican usar los glucocorticoides inhalados en forma temprana, en todo paciente que tenga síntomas más de 1 vez por semana, es decir, en todo paciente cuya asma se catalogue como asma persistente leve o más grave<sup>11, 40</sup> (Tabla 3).

A pesar de la efectividad demostrada en el laboratorio y en la práctica clínica, los glucocorticoides inhalados son subutilizados<sup>41</sup>, y se postula que ese puede ser uno de los factores involucrados en el aumento de la morbilidad y la mortalidad del asma en años recientes<sup>42, 43</sup>.

**TABLA 2**  
**Algunos de los mediadores endógenos en asma y sus principales acciones**

Mediador	Contracción del músculo liso bronquial	Edema de la mucosa	Quimiotaxis	Secreción mucosa
Histamina	X	X		X
Leucotrienos C <sub>4</sub> , D <sub>4</sub> y E <sub>4</sub>	X	X		X
Leucotrieno B <sub>4</sub>			X	
Prostaglandinas	X	X		X
Tromboxano A <sub>2</sub>	X			X
Bradiquininas	X	X		
Factor activador de plaquetas	X	X	X	X
Factor quimiotáctico de eosinófilos			X	
Factor quimiotáctico de neutrófilos			X	

**TABLA 3**  
**Clasificación clínica del asma<sup>10</sup>**

Tipo	Valor del PEF*	Variabilidad del PEF*	Síntomas diurnos	Síntomas nocturnos
Asma intermitente	>80% de lo esperado	<20%	Breves e intermimentos <1-2 veces por semana. No síntomas entre los episodios	Menos de 2 veces al mes
Asma persistente leve	≥80% de lo esperado	20-30%	≥una vez por semana, pero no diarios	Más de 2 veces por mes
Asma persistente moderada	60-80% de lo esperado	>30%	Diarios, afectando la actividad	>1 vez por semana, afectando el sueño
Asma persistente severa	<60% de lo esperado	>30%	Frecuentes o continuos, actividad limitada	Frecuentes

\*PEF=Pico espiratorio de flujo.

Múltiples factores pueden estar involucrados en que no se haya conseguido el máximo beneficio con la utilización de los glucocorticoides inhalados. Algunos de ellos son los siguientes:

- 1- se ha visto que el paciente asmático no cumple correctamente con el tratamiento inhalado, independientemente del tipo de fármaco que se administre por esa vía; con los tratamientos prolongados el cumplimiento es todavía peor. Los tratamientos orales se asocian a tasas de cumplimiento mayores que los inhalados<sup>44,45</sup>;
- 2- específicamente, con los glucocorticoides inhalados suele haber una mayor tendencia a que el paciente los abandone, porque no consigue un alivio de sus síntomas a corto plazo<sup>46</sup>;
- 3- múltiples posibles errores en la técnica de administración del inhalador pueden afectar la respuesta terapéutica<sup>47-50</sup>, con el agravante de que con frecuencia en la consulta médica no se dedica el tiempo suficiente para brindar una adecuada educación al paciente y colaborar en el desarrollo de la destreza motora para la óptima utilización del inhalador<sup>51</sup>. Aunque debe tratarse de corregir este problema, algunos pacientes, especialmente niños y ancianos, son incapaces de usar correctamente el inhalador a pesar de una instrucción adecuada<sup>52-55</sup>;
- 4- aunque existen espaciadores de volumen que pueden ayudar a corregir los problemas de la técnica de administración, e incluso de los efectos secundarios, aquellos no se usan con la frecuencia debida, pues son incómodos para llevar y a los pacientes no les gusta usarlos en sitios públicos<sup>50,52</sup>;
- 5- los efectos secundarios locales, básicamente disfonía y candidiasis oral, que son molestos pero que se pueden prevenir fácilmente con enjuague bucal después de aplicar el fármaco<sup>56</sup>;
- 6- a pesar de que los datos disponibles no muestran evidencias de que haya efectos sistémicos significativos con dosis de beclometasona inhalada menores a 800mcg/día en adultos y 400mcg/día en niños, existe cierta "fobia" de parte del paciente hacia el uso de cualquier glucocorticoide, debido una vez más a la mala educación que se brinda al paciente<sup>41,51,56</sup>;
- 7- en el personal médico también existe incertidumbre y temor por los efectos secundarios sistémicos de los glucocorticoides inhalados, tales como osteoporosis, cataratas, síndrome de Cushing, supresión adrenal, etc., especialmente cuando se utilizan en niños, en ancianos, o en pacientes con asma persistente moderada o severa que requieren dosis altas<sup>57-59</sup>; aunque existen evidencias de efectos secundarios sistémicos cuando se usan a dosis altas, estos se pueden disminuir con el uso de espaciadores de volumen, con el enjuague bucal y escogiendo drogas que tengan un elevado metabolismo hepático de primer paso, de manera que se

pueda eliminar rápidamente la porción del fármaco que se haya absorbido a través de la orofaringe y del estómago<sup>56</sup>;

- 8- su costo elevado es un inconveniente adicional.

#### *B- Cromoglicato de sodio y nedocromil*

Estas son drogas inhaladas alternativas a los glucocorticoides, que se pueden usar como tratamiento profiláctico de mantenimiento en el asma persistente leve, o para la prevención inmediata antes del ejercicio físico o la exposición a alérgenos en los pacientes con asma intermitente<sup>11</sup>; son especialmente eficaces en los niños. Son muy bien toleradas y no tienen efectos adversos, pero su eficacia es limitada en comparación con los glucocorticoides y, por lo tanto, no se recomienda su uso en el asma moderada o severa<sup>60,62</sup>. Además, son ineficaces cuando se administran por la vía oral, con el inconveniente adicional de que deben ser administrados por la vía inhalada varias veces al día, lo que aumenta la posibilidad de falta de cumplimiento por parte del paciente.

#### *C- Agonistas beta-2 adrenérgicos*

Los agonistas beta-adrenérgicos son excelentes para el tratamiento broncodilatador rápido; al tener efectos vasculares y celulares, se ha postulado que estos fármacos ejercen también alguna forma de acción antiinflamatoria. Por ejemplo, se ha visto que tanto los beta-2 agonistas de acción corta como los de acción larga inhiben la liberación de mediadores de los mastocitos mediada por IgE, y que en ese sentido son incluso más efectivos que el cromoglicato o el nedocromil<sup>63-65</sup>; este efecto anterior se ha asociado a la capacidad de estas drogas para atenuar la respuesta asmática temprana inducida por alérgenos<sup>66-68</sup>.

Después de tratamientos prolongados con salmeterol y formoterol, agonistas beta-2 adrenérgicos de acción larga, se ha observado una disminución en los niveles de proteína catiónica eosinofílica en el líquido del lavado broncoalveolar y en el suero<sup>69-70</sup>; no obstante, los recuentos de linfocitos activados y de eosinófilos no han disminuido<sup>69-72</sup>. El salmeterol tampoco redujo la excreción urinaria de leucotrieno E<sub>4</sub> después de provocación con un alérgeno bronquial<sup>73</sup>.

A pesar de que algunos estudios clínicos de varios meses de duración con beta agonistas de acción prolongada plantean la posibilidad de que puedan tener acciones inhibitorias sobre los mecanismos inflamatorios que conducen a la disfunción de las vías aéreas en el asma<sup>74,75</sup>, no existe aún evidencia convincente de que tengan un efecto significativo sobre la inflamación crónica del asma bronquial, y no deben ser considerados como una terapia antiinflamatoria alternativa a los glucocorticoides inhalados<sup>76,77</sup>.

### D- Metilxantinas

Datos recientes sugieren que la teofilina, además de ser broncodilatadora, tiene cierta actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora en el asma<sup>78</sup>. En estudios de laboratorio, *in vitro* e *in vivo*, la teofilina disminuye la función de las células inflamatorias e inmunológicas en animales con inflamación de las vías aéreas<sup>79, 80</sup>. En pacientes asmáticos, este fármaco atenúa la respuesta de las vías aéreas a la histamina y la obstrucción bronquial de la fase tardía<sup>81, 82</sup>, además de disminuir la migración de los eosinófilos activados inducida por los alérgenos hacia la mucosa bronquial<sup>83</sup>.

Algunos estudios clínicos también han revelado aspectos interesantes en ese sentido. En pacientes con asma crónica severa que recibían también dosis altas de glucocorticoides inhalados, la suspensión de teofilina ocasionó un aumento en el número y la activación de los linfocitos en la mucosa de las vías aéreas, con deterioro de los síntomas de la enfermedad<sup>84</sup>. Por otra parte, muchos pacientes asmáticos que tienen disminución de su función pulmonar durante la noche pueden mejorar con el uso de teofilina, en asocio a una disminución en el porcentaje de neutrófilos y de leucotrieno B<sub>4</sub> en el líquido del lavado broncoalveolar<sup>85</sup>.

En los pacientes con asma leve, la teofilina reduce la respuesta temprana de las vías aéreas ante los alérgenos y el ejercicio físico, lo que podría representar inhibición de la liberación de leucotrienos por las vías aéreas<sup>81, 86</sup>, atenuación de las acciones del leucotrieno D<sub>4</sub> sobre su receptor<sup>87</sup> o el bloqueo de las acciones de la adenosina sobre la liberación de mediadores de los mastocitos<sup>88</sup>.

Estos hallazgos sugieren, pero no establecen, que la teofilina tiene efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores que contribuyen a su eficacia como terapia preventiva para el asma crónica<sup>89</sup>.

El reconocimiento de todas estas acciones de la teofilina, además de su capacidad broncodilatadora débil, han hecho renacer sustancialmente el interés por este fármaco. Sin embargo, sus muchos efectos secundarios, sus muchas interacciones medicamentosas, su índice terapéutico estrecho y la consiguiente necesidad de medir sus concentraciones plasmáticas, son inconvenientes prácticos que limitan grandemente su aplicación clínica como fármaco de primera escogencia<sup>46</sup>.

### E- Nuevos fármacos

Dadas las limitaciones de la terapia antiinflamatoria tradicional, se necesitan nuevos fármacos que puedan colaborar para conseguir un mejor control de esta enfermedad. Con esta finalidad es que se han desarrollado nuevos tipos de fármacos, dirigidos a neutralizar las acciones inflamatorias en las vías aéreas:

- 1- fármacos antagonistas de los receptores de leucotrienos. Este grupo de fármacos empezó a evaluarse clínicamente en

la década pasada<sup>90</sup>, y a partir de los compuestos originales se han desarrollado varias drogas con mayor potencia, mejor biodisponibilidad y menos efectos secundarios<sup>91-93</sup>; a este grupo pertenecen, entre otros, zafirlukast, montelukast y pranlukast. Estos nuevos fármacos, que se administran por la vía oral, han demostrado efectividad en el tratamiento de mantenimiento del asma y son bien tolerados, aunque se necesitan más estudios a gran escala para determinar las indicaciones precisas para su administración<sup>94</sup>.

- 2- Fármacos que inhiben la síntesis de leucotrienos, ya sea por inhibición de la 5-lipooxigenasa, como zileuton<sup>95</sup> y piriipost, o bloqueando la proteína activadora FLAP, como MK-591 y BAYx1005, estos 2 últimos en fase de desarrollo aún. Aunque el zileuton ha mostrado ser efectivo, existe preocupación sobre su posible hepatotoxicidad.

## Conclusión

Las tendencias actuales en el tratamiento del asma se dirigen hacia el control de la respuesta inflamatoria de las vías aéreas y, por lo tanto, de la hiperreactividad bronquial, sustentadas en estudios clínicos y epidemiológicos que han demostrado que la terapia exclusivamente con broncodilatadores no ha sido eficaz para modificar el curso natural de la enfermedad ni la incidencia de episodios de crisis agudas.

Debido a la complejidad de la respuesta inflamatoria, donde intervienen gran cantidad de células y de mediadores endógenos, no existe aún un fármaco que brinde una protección total contra la inflamación de las vías aéreas, y es por lo tanto necesario el desarrollo de nuevas drogas que puedan cumplir con ese objetivo. Los glucocorticoides son actualmente los que brindan una mayor eficacia y, por razones conocidas, se prefiere administrarlos por vía inhalada en el tratamiento crónico. No obstante, es preciso insistir en la necesidad de usar estas drogas de una manera adecuada, racional y continua en todo paciente cuya enfermedad se catalogue como asma persistente leve o más severa, para conseguir su mayor efectividad y disminuir sus posibles efectos secundarios locales y sistémicos.

Debe recordarse también que la combinación de fármacos es una alternativa terapéutica disponible en la actualidad para los pacientes que continúan teniendo síntomas a pesar del uso adecuado de un medicamento con actividad antiinflamatoria. En este sentido, algunos estudios comparativos han mostrado que agregar broncodilatadores de acción prolongada, tales como salmeterol, formoterol o teofilina, a los pacientes que ya recibían glucocorticoides inhalados, es tanto o más efectivo que aumentar la dosis de estos últimos, pero la terapia combinada es más segura y más barata<sup>96-98</sup>. Los fármacos antileucotrienos pueden tener también grandes aplicaciones como terapia combinada en el control de la inflamación, pero se requiere de más estudios para definir exactamente el lugar que estas nuevas drogas ocuparán en el tratamiento ambulatorio crónico de los pacientes asmáticos.

Es muy importante que los médicos y el personal de salud que brinda atención primaria conozcan y apliquen adecuadamente los diversos recursos farmacológicos disponibles en la terapia antiinflamatoria del asma; deben además estar informados sobre el desarrollo, la seguridad y la utilización práctica de nuevos medicamentos que aporten otras expectativas en esta área de la terapéutica.

Sólo mejorando la calidad de la atención primaria a nivel ambulatorio y la educación del paciente asmático en cuanto al uso adecuado de fármacos y la prevención de los factores desencadenantes de las crisis, podremos alcanzar las metas del tratamiento de esta frecuente entidad, además de disminuir los inmensos costos económicos que ella demanda y que en la actualidad se invierten principalmente en el tratamiento de las crisis de descompensación aguda<sup>99</sup>.

## Abstract

This is a bibliographic review about the effectiveness and limitations of the several pharmacological therapies available for the antiinflammatory treatment of bronchial asthma, and the need for the development of new drugs in this field.

Although there are many drugs for the treatment of asthma, the morbidity and mortality associated with this disease have increased in recent years. The actual recommendations for the chronic management of asthma are based in the introduction of antiinflammatory agents since the early stages of the disease. The great amount of cells and endogenous mediators participating in the pathophysiology of the airways inflammation has become a problem for developing a sufficiently secure and efficacious drug.

Over the past years, inhaled glucocorticoids have become established as a cornerstone of maintenance therapy because of their demonstrated clinical efficacy, but there have been problems related to the inhalation technique and the concerns about side effects, which can affect the response to therapy. The other drugs currently available have limited antiinflammatory activity. The recent development of antileukotriene drugs brings hope to achieve a better control of the inflammation in asthma.

The primary care physician must know the importance of an adequate and rational prescribing of the antiinflammatory drugs in the ambulatory setting for the chronic treatment of asthma.

## Bibliografía

- 1- Jain P, Golish JA. Clinical management of asthma in the 1990s: current therapy and new directions. *Drugs* 1996; 52 Suppl. 6: 1-11.
- 2- Soto Quirós M, Bustamante M, Gutiérrez I, Hanson A, Strannegard IL, Kalberg J. The prevalence of childhood asthma in Costa Rica. *Clinical and Experimental Allergy* 1994; 24:1130-6.

- 3- Juniper EF, Guyatt GM, Ferrie PJ, Griffith LE. Measuring quality of life in asthma. *Am Rev Resp Dis* 1993; 147:832-8.
- 4- Jackson R, Sears MR, Beaglehole R, Rea HH. International trends in asthma mortality: 1970 to 1985. *Chest* 1988; 94:914-9.
- 5- Buist AS. Asthma mortality: what have we learnt? *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:275-83.
- 6- Weiss KB, Wagener DK. Changing patterns of asthma mortality. Identifying target populations at high risk. *JAMA* 1990; 264: 1683-7.
- 7- Sears MR; Rea HH, Beaglehole R. Asthma mortality: a review of recent experience in New Zealand. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 319-25.
- 8- Buist AS, Vollmer WM. Reflections on the rise in asthma morbidity and mortality. *JAMA* 1990;264:1719-20.
- 9- Lang DM, Polansky M. Patterns of asthma mortality in Philadelphia from 1969 to 1991. *N Eng J Med* 1994; 331:1542-6.
- 10- Buist AS, Vollmer WM. Preventing deaths from asthma. *N Eng J Med* 1994; 331:1584.
- 11- Sheffer AL, Bartai M, Bousquet J, et al. Global initiative for asthma: global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, Publication No. 95-3659, January 1995.
- 12- Djukanovic R, Roche WR, Xilson JW, Beasley CRW, Twentyman OP, Howarth PH, et al. Mucosal inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:434-57.
- 13- Holgate S. Mediator and cytoquine mechanisms in asthma. *Thorax* 1993; 48:103-8.
- 14- Goldstein RA, Paul WE, Metcalfe DD, Busse WW, Reece ER. Asthma. *Ann Intern Med* 1994; 121:698-708.
- 15- Howarth PH, Bradding P, Montefort S, Peroni D, Djukanovic R, Carroll MP, et al. Mucosal inflammation and asthma. *Am J Resp Crit Car Med* 1994; 150 (suppl.):S18-S22.
- 16- Bousquet J, Chané P, Vignola AM, Lacoste JY, Michel FB. Eosinophil inflammation in asthma. *Am J Resp Crit Car Med* 1994; 10 (suppl.):S33-S38.
- 17- Wenzel SE. Asthma as an inflammatory disease. *Ann Allergy* 1994; 72:261-70.
- 18- Kumar A, Busse WW. Airway inflammation in asthma. *Sci Medicine* 1995; 2:38-47.
- 19- Wardlaw AJ, Dunnette S, Gleich GJ, Collins JV, Kay AB. Eosinophils and mast cells in bronchoalveolar lavage in subjects with mild asthma. Relationship to bronchial hyperactivity. *Am Rev Resp Dis* 1988; 137:62-9.
- 20- Beasley R, Roche WR, Roberts JA, Holgate ST. Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. *Am Rev Resp Dis* 1989; 139:806-17.
- 21- Adelroth E, Rosenhall L, Johansson SA, Linden M, Venge P. Inflammatory cells and eosinophilic activity in asthmatics investigated by bronchoalveolar lavage. The effects of antiasthmatic treatment with budesonide or terbutaline. *Am Rev Resp Dis* 1990; 142:91-9.

- 22- Azzawi M, Bradley B, Jeffery PK, Frew AJ, Wardlaw AJ, Knowless G, et al. Identification of activated T lymphocytes and eosinophils in bronchial biopsies in stable atopic asthma. *Am Rev Resp Dis* 1990; 142:1407-13.
- 23- Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. Airway mucosal inflammation even in patients with newly diagnosed asthma. *Am Rev Resp Dis* 1993; 147:697-704.
- 24- Jeffery PK, Wardlaw AJ, Nelson FC, Collins JB, Kay AB. Bronchial biopsies in asthma: an ultrastructural quantitative study and correlation with hyperactivity. *Am Rev Resp Dis* 1989; 140:1745-53.
- 25- Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barnéon G, Ghavarian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Eng J Med* 1990; 323:1033-9.
- 26- Leff, AR. Inflammatory mediation of airway hyperresponsiveness by peripheral blood granulocytes. The case for the eosinophil. *Chest* 1994; 106:1202-8.
- 27- Montefort CK, Lai P, Kapahj J, Leung KN, Lai HS, Chan DO, et al. Circulating adhesion molecules in asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 149:1149-52.
- 28- Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a beta2-agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: a randomized, double-blind, parallel-group controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:32-42.
- 29- Djukanovic R, Wilson JW, Britten KM, Wilson SJ, Walls AF, Roche WR, et al. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma. *Am Rev Resp Dis* 1992; 145:669-74.
- 30- Jeffery PK, Godfrey RW, Adelroth E, Nelson F, Rogers A, Johansson SA. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma: a quantitative light and electron microscopic study. *Am Rev Resp Dis* 1992; 145:890-9.
- 31- Trigg CJ, Manolitsas ND, Wang J, Calderón MA, McAulay A, Jordan SE, et al. Placebo-controlled immunopathologic study of four months of inhaled corticosteroids in asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 150:17-22.
- 32- Montefort S, Feather I, Underwood J, et al. The influence of inhaled fluticasone propionate on symptoms, pulmonary physiology and airway inflammation in asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 151 Suppl:A40.
- 33- Booth H, Richmond I, Ward C, Gardiner PV, Harkawat R, Walters H. Effect of high dose inhaled fluticasone propionate on airway inflammation in asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 152:45-52.
- 34- Laitinen LA, Laitinen A, Heino M, Haahtela H. Eosinophilic airway inflammation during exacerbation of asthma and its treatment with inhaled steroids. *Am Rev Resp Dis* 1991; 143: 423-7.
- 35- Juniper EF, Kline PA, Vanzielegem MA, Ramsdale EH, O'Byrne PM, Hargreave FE. Effect of long term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am Rev Resp Dis* 1990; 142:832-6.
- 36- Vathenen AS, Knox AJ, Wisniewski A, Tattersfield AE. Time course of change in bronchial reactivity with an inhaled corticosteroid in asthma. *Am Rev Resp Dis* 1991; 143:1317-21.
- 37- Dompeling E, van Schayck CP, van Grunsven PM, van Herwaarden CLA, Akkermans R, Molema J, et al. Slowing the deterioration of asthma and chronic obstructive pulmonary disease observed during bronchodilator therapy by adding inhaled corticosteroids. A 4 year prospective study. *Ann Intern Med* 1993; 118:770-8.
- 38- Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994; 88:373-81.
- 39- Selroos O, Pientinalho A, Lofroos AB, Riska H. Effects of early vs. late intervention with corticosteroids in asthma. *Chest* 1995; 108:1228-34.
- 40- Guidelines on the Management of Asthma. British Thoracic Society, British Paediatric Association, Royal College of General Practitioners. *Thorax* 1993; 48 Suppl.:S1-24.
- 41- Kemp JP. Approach to asthma management. Realities and recommendations. *Arch Intern Med* 1993; 153:805-12.
- 42- Ernst P, Spitzer WO, Suissa S, Cockcroft D, Habbick B, Horwitz RI, et al. Risk of fatal and near fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. *JAMA* 1992; 268:3462-4.
- 43- Horn CR, Clark TJH, Cochrane GM. Compliance with inhaled therapy and morbidity from asthma. *Respir Med* 1990; 84:67-70.
- 44- Bosley CM, Parry DT, Cochrane GM. Patient compliance with inhaled medication. Does combining beta agonists with corticosteroids improve compliance? *Eur Respir J* 1994; 7:504-9.
- 45- Kelloway JS, Wyatt RA, Adlis SA. Comparison of patients' compliance with prescribed oral and inhaled asthma medications. *Arch Intern Med* 1994; 154:1349-53.
- 46- Jain P, Golish JA. Clinical management of asthma in the 1990's. Current therapy and new directions. *Drugs* 1996; 52 (Suppl.6):1-11.
- 47- Lindgren S, Bake B, Larson S. Clinical consequences of inadequate inhaler technique in asthma therapy. *Eur J Respir Dis* 1987; 70:93-8.
- 48- Crompton GK. The adult patients' difficulties with inhalers. *Lung* 1990; 168 (Suppl.):658-62.
- 49- Hindle M, Newton DAG, Chrysten H. Investigations of an optimal inhaler technique with the use of urinary excretion as a measure of relative bioavailability to the lung. *Thorax* 1993; 48:607-10.
- 50- Fabbri LM, Piatell M, Caramori G, Ciaccia A. Oral vs inhaled asthma therapy. Pros, cons and combinations. *Drugs* 1996; 52 (Suppl.6):20-8.
- 51- Cochrane GM. Compliance and outcomes in patients with asthma. *Drugs* 1996; 52 (Suppl.6):12-19.
- 52- Newhouse MT, Dolovich MB. Control of asthma by aerosols. *N Eng J Med* 1986; 315:870-4.
- 53- Allen SC, Prior A. What determines whether an elderly patient can use a metered dose inhaler correctly? *Chest* 1986; 80:45-9.

- 54- Goodman DE, Israel E, Rosenberg M, Johnston R, Weiss ST, Drazen JM. The influence of age, diagnosis, and gender on proper use of metered-dose inhalers. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1256-61.
- 55- Dolovich M. Influence of inhalation technique on response and compliance. *Eur Resp Rev* 1995; 5:166-9.
- 56- Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids for asthma. *N Eng J Med* 1995; 332:868-75.
- 57- Braman SS. Drug treatment of asthma in the elderly. *Drugs* 1996; 51:415-23.
- 58- Utiger RD. Differences between inhaled and oral glucocorticoid therapy. *N Eng J Med* 1993; 329:1731-3.
- 59- Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of uninhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Eng J Med* 1997; 337:8-14.
- 60- Molema J, van Herwaarden CL, Folgering HT. Effects of long-term treatment with inhaled cromoglycate and budesonide on bronchial hyperresponsiveness in patients with allergic asthma. *Eur Respir J* 1989; 2:308-16.
- 61- Groot CA, Lammers JW, Molema J, Festen J, van Herwaarden CL. Effect of inhaled beclomethasone and nedocromil sodium on bronchial hyperresponsiveness to histamine and distilled water. *Eur Respir J* 1992; 5:1075-82.
- 62- Nedocromil for asthma. *Med Letter* 1993; 35:62-3.
- 63- Church MK, Young KD. Characteristics of inhibition of mediator release from human lung fragments by sodium cromoglycate, salbutamol and chlorpromazine. *Br J Pharmacol* 1979; 67:23-32.
- 64- Butchers PR, Vardey CJ, Johnson M. Salmeterol: a potent and long acting inhibitor of inflammatory mediator release from human lung. *Br J Pharmacol* 1991; 104:672-6.
- 65- O'Connor BJ, Fuller RW, Barnes PF. Nonbronchodilator effects of inhaled beta-2 agonists: greater protection against adenosine monophosphate- than methacholine-induced bronchoconstriction in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:381-7.
- 66- Twentyman OP, Finnerty JP, Holgate ST. The inhibitory effect of nebulized albuterol on the early and late phase reactions and increase in airway responsiveness provoked by inhaled allergen in asthma. *Am Rev Resp Dis* 1991; 144:782-7.
- 67- Twentyman OP, Finnerty JP, Harris A, Palmer J, Holgate ST. Protection against allergen-induced asthma by salmeterol. *Lancet* 1990; 336:1338-42.
- 68- Wong BJO, Dolovich J, Ramsdale EH, O'Byrne PM, Gontovnick L, Denburg JA, et al. Formoterol compared to beclomethasone and placebo on allergen-induced asthmatic responses. *Am Rev Resp Dis* 1992; 146:1156-60.
- 69- Dahl R, Pedersen B, Venge P. Bronchoalveolar lavage studies. *Eur Respir Rev* 1991; 1:272-5.
- 70- Pedersen B, Dahl R, Larsen BB, Venge P. The effect of salmeterol on the early- and late-phase reaction to bronchial allergen and postchallenge variation in bronchial reactivity, blood eosinophils, serum eosinophil cationic protein, and serum eosinophil protein X. *Allergy* 1993; 48:377-82.
- 71- Gratziau C, Roberts JA, Walls A, Holgate ST, Howarth P. Lymphocytes population in BAL of asthmatics after salmeterol treatment. *Eur Respir J* 1992; 5:Suppl 15:207s. (abstract).
- 72- Gardiner PV, Ward C, Booth H, Allison A, Hendrick DJ, Walters EH. Effect of eight weeks of treatment with salmeterol on bronchoalveolar lavage inflammatory indices in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1006-1.
- 73- Taylor IK, O'Shaughnessy KM, Choudry NB, Adacchi M, Pakmer JB, Fuller RW. A comparative study in atopic subjects with asthma of the effects of salmeterol and salbutamol on allergen-induced bronchoconstriction, increase in airway reactivity, and increase in urinary leukotriene E4 excretion. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89:575-83.
- 74- Britton MG, Earnshaw JS, Palmer JB. A twelve month comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1992; 5:1062-7.
- 75- Kesten S, Chapman KR, Broder I, Cartier A, Hyland RH, Knight A, et al. A three month comparison of twice daily inhaled formoterol versus four times daily inhaled albuterol in the management of stable asthma. *Am Rev Resp Dis* 1991; 144:622-5.
- 76- Nelson H. Beta adrenergic bronchodilators. *N Eng J Med* 1995; 333:499-506.
- 77- Adkins JC, McTavish D. Salmeterol: a review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of children with asthma. *Drugs* 1997; 54:331-54.
- 78- Ward AJM, McKenniff M, Evans JM, Page CP, Costello JF. Theophylline: an immunomodulatory role in asthma? *Am Rev Resp Dis* 1993; 147:518-23.
- 79- Scordamaglia A, Ciprandi G, Ruffoni S, et al. Theophylline and the immune response: in vitro and in vivo effects. *Clin Immunol Immunopathol* 1988; 48:238-46.
- 80- Lagente V, Pruniaux MP, Junien JL, Moodley I. Modulation of cytokine-induced eosinophil infiltration by phosphodiesterase inhibitors. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1720-4.
- 81- Hendeles L, Harman E, Huang D, O'Brien R, Blake K, Delafuente J. Theophylline attenuation of airway responses to allergen: comparison with cromolyn metered-dose inhaler. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:505-14.
- 82- Sullivan PJ, Bekir S, Jaffar Z, et al. The effects of low-dose theophylline on the bronchial wall infiltrate after antigen challenge. *Lancet* 1993; 343:1006-8.
- 83- Sullivan P, Bekir S, Jaffar Z, Page C, Jeffery P, Costello J. Antiinflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet* 1994; 343:1006-8.
- 84- Kidney J, Domínguez M, Taylor PM, Rose M, Chung KF, Barnes PJ. Immunomodulation by theophylline in asthma: demonstration by withdrawal of therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1907-14.
- 85- Kraft M, Torvik JA, Trudeau JB, Wenzel SE, Martin RJ. Theophylline: potential antiinflammatory effects in nocturnal asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:1242-6.

- 86- Rabe KF, Morton BE, Dent G, Coleman RA, Magnussen H. Methylxanthine phosphodiesterase inhibitors block allergen-induced bronchoconstriction of human airways in-vitro. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:Suppl.A388. (abstract).
- 87- Howell RE. Multiple mechanisms of xanthine actions on airway reactivity. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 255:1008-14.
- 88- Welton AF, Simko BA. Regulatory role of adenosine in antigen-induced histamine release from the lung tissue of actively sensitized guinea pigs. *Biochem Pharmacol* 1980;29:1085-92.
- 89- Weinberger M, Hendeles L. Theophylline in asthma. *N Eng J Med* 1996; 334:1380-8.
- 90- Cloud ML, Enas GC, Kemp J, Platts-Mills T, Altman LC, Townley R, et al. A specific LTD4/LE4-receptor antagonist improves pulmonary function in patients with mild, chronic asthma. *Am Rev Resp Dis* 1989; 140:1336-9.
- 91- Smith LJ. Leukotrienes in asthma. The potential therapeutic role of antileukotriene agents. *Arch Intern Med* 1996; 156:2181-9.
- 92- Spector SL. Management of asthma with zafirlukast. Clinical experience and tolerability profile. *Drugs* 1996; 52 (Suppl.6): 36-46.
- 93- Tan RA, Spector SL. Antileukotriene agents in asthma. *Sci Medicine*. 1997; 4(4):26-33.
- 94- Zafirlukast for asthma. *Med Letter* 1996; 38:111-2.
- 95- McGill KA, Busse WW. Zileuton. *Lancet* 1996; 348:519-24.
- 96- Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet* 1994; 344:219-24.
- 97- Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma CG, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Eng J Med* 1997; 337:1405-11.
- 98- Evans DE, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Eng J Med* 1997; 337:1412-8.
- 99- Weiss KB, Gergeb PJ, Hodgson TA. An economic evaluation of asthma in the United States. *N Eng J Med* 1992; 326:862-8.

## Diagnóstico Molecular del Cromosoma Filadelfia

Manuel Campos Rudín\*, Patricia Cuenca Berger\*, Gustavo Gutierrez Espeleta\*, Guillermo Jiménez Cruz \*\*, Carlos Montero Umaña\*\*, Luis Vázquez Castillo\*\*\*, Marieta Ramón Ortíz\*\*\*

### Resumen

Por la relevancia que tiene confirmar la presencia o ausencia del cromosoma Filadelfia en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes afectados con leucemia mieloide crónica y otras leucemias, se consideró necesario implementar el diagnóstico molecular en Costa Rica.

Se estudiaron 32 pacientes afectados por Leucemia Mieloide Crónica, 7 por otros Desórdenes Mieloproliferativos Crónicos y 2 por Síndromes Mielodisplásicos. Se utilizó la sonda Transprobe-1 (Oncogene Science, Inc.), la cual fue marcada con radioactividad ( $^{32}\text{P}$ ) o quimioluminiscencia (digoxigenina). De los 32 casos afectados por LMC, en 28 se logró realizar el análisis molecular, detectándose la translocación característica del cromosoma Filadelfia entre los genes *Mbcr/c-ABL* en 21 (75%) de los pacientes, en 7 (25%) no se encontró el rearrreglo. En siete de los nueve afectados por otros padecimientos fue posible obtener resultados, 3 que resultaron ser positivos para el rearrreglo entre *Mbcr/c-ABL* y 4 normales. En todos los casos se obtuvo resultados marcando la sonda con radioactividad, sin embargo se probó el marcaje con digoxigenina en siete de los pacientes, como una alternativa metodológica para los

\* Instituto de Investigaciones en Salud (INISA) y Escuela de Biología, UCR.

\*\* Sección de Hematología, Hospital México, CCSS.

\*\*\* Sección de Hematología, Hospital San Juan de Dios, CCSS.

#### Abreviaturas:

TMC: Trastorno Mieloproliferativo Crónico; Kb: kilobases de ADN; LLA: Leucemia Linfocítica Aguda; LMC: Leucemia Mieloide Crónica; Mbcr: "major breakpoint cluster region" o punto de ruptura principal; P32: Fósforo 32; RFLP: Polimorfismos en el Tamaño de los Fragmentos de Restricción; SMD: Síndrome Mielodisplásico; Ph<sup>1</sup>: Cromosoma Filadelfia; ACD: Solución de dextrosa y ácido cítrico.

#### Correspondencia:

Manuel Campos

Instituto de Investigaciones en Salud (INISA),  
Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica  
mecampos@cariari.urc.ac.cr

laboratorios que carecen de los requerimientos para trabajar con radiación. Los resultados obtenidos fueron idénticos.

**Descriptores:** Leucemia Mieloide Crónica, Cromosoma Filadelfia, Diagnóstico Molecular.

### Introducción

Las leucemias han sido ampliamente estudiadas a nivel citogenético y por biología molecular. Estos análisis se utilizan como parte de los criterios diagnósticos, además de la clínica convencional. En muchos casos los resultados obtenidos por estas tecnologías son concluyentes para el diagnóstico de estas enfermedades. Dos ejemplos clásicos son el cromosoma Filadelfia en la Leucemia Mieloide Crónica (LMC) y la translocación t(15;17) en la Leucemia Aguda de Promielocitos<sup>1</sup>.

La primera aberración cromosómica consistentemente asociada a una neoplasia en el hombre, fue descrita por Nowell y Hungerford en el año de 1960. El pequeño cromosoma anormal encontrado recibió el nombre de cromosoma Filadelfia y posteriormente se descubrió que es producto de una translocación recíproca balanceada de los cromosomas 9 y 22. Los puntos de ruptura exactos fueron establecidos por Prakash y Yunis en 1984, en el cromosoma 9 corresponde a q34.1.22 y en el cromosoma 22 a q11.2 (ambos citados en ref. 1). A nivel citogenético se observa un cromosoma 9 de mayor tamaño y un cromosoma 22 más pequeño o cromosoma Filadelfia (Figura 1).

El 90% de los pacientes afectados por LMC presenta esta aberración cromosómica<sup>4</sup>. Esta incidencia aumenta al existir un grupo de pacientes que presentan rearrreglos entre los genes *Mbcr/c-ABL* submicroscópicos. El cromosoma Filadelfia no está presente en otros trastornos mieloproliferativos crónicos (TMC) o los síndromes mielodisplásicos (SMD)<sup>2</sup>. En la Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) se ha descrito presencia del cromosoma Filadelfia en un 25% de los casos de adultos y un 10% en niños. Está presente también con una incidencia muy baja en la Leucemia Mieloide Aguda<sup>1,3</sup>.

El cromosoma Filadelfia es producto del rearrreglo y fusión del oncogen *c-ABL*, localizado en el cromosoma 9 y el gen *BCR* en

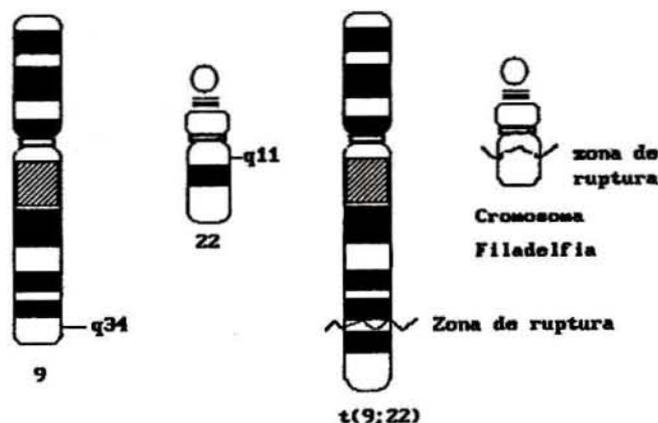


Figura 1. Formación del cromosoma Filadelfia, como producto de una traslocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22.

Fuente: Modificado de Wetzler y Talpaz, 1992. *Chronic Myelogenous Leukemia, the role of interferons*. Editorial Gardiner-Caldwell Communications, Ltd. UK.

el cromosoma 22. En el gen BCR la ruptura ocurre en una región no mayor a 5,8 kilobases (kb) conocida como MbcR "major breakpoint cluster region", ésta se localiza entre los exones 10 y 15 del gen<sup>4</sup>. Este punto de ruptura está presente en el 99% de los cromosomas Filadelfia de la LMC. En el cromosoma 9, el punto de ruptura ocurre dentro de una región muy extensa (100kb) dentro de c-ABL. Estos genes así fusionados MbcR/c-ABL codifican para una proteína de 210 kilodaltons, con actividad tirosina kinasa aumentada. Su actividad fosforilante es mucho mayor que la de la proteína normal codificada por el c-ABL silvestre<sup>5,6</sup>.

En la LLA el cromosoma Filadelfia a nivel citogenético es producto de una mutación similar a la encontrada en la LMC. A nivel molecular, se ha observado que la región de ruptura puede ser en el intrón que separa los exones 1 y 2 de BCR<sup>7,8</sup>. Es un sitio de ruptura diferente que recibe el nombre de mbcR "minor breakpoint cluster region" y es muy raro en la LMC<sup>6,7</sup>. En síntesis en la LLA, el punto de ruptura puede ser en mbcR o MbcR, pero en la LMC el punto de ruptura en el 99% de los casos se localiza en MbcR.

Hay rearrreglos moleculares entre los genes BCR y c-ABL que no son observados a nivel citogenético<sup>9</sup>, y sólo es posible su detección a nivel molecular. En este caso se acostumbra usar el término MbcR/c-ABL positivo como una forma más clara de informar que el diagnóstico de la mutación se realizó por medio de sondas de ADN. La biología molecular ofrece una alternativa diagnóstica más sensible.

Para el reconocimiento molecular de la región de ruptura MbcR han sido desarrolladas sondas específicas, con las cuales se puede detectar si se ha producido una translocación entre los cromosomas 9 y 22<sup>10,11</sup>. El empleo de métodos moleculares como "Southern Blot" tiene ventajas sobre la citogenética convencional, como: la reducción de falsos negativos, la posibi-

lidad de usar sangre periférica, no se requieren cultivos celulares y el paciente puede estar en tratamiento con quimioterapia y ser apto para realizar el análisis. Otra ventaja es que se puede llevar a cabo independientemente del estadio clínico en que se encuentre el paciente, tanto en etapas muy tempranas de la enfermedad así como en estados avanzados.

El objetivo principal del presente trabajo fue contribuir al mejoramiento del diagnóstico diferencial de las leucemias en el país, detectando el cromosoma Filadelfia por métodos moleculares en Costa Rica. Se emplearon dos métodos: con marcaje radioactivo y con quimioluminiscencia para demostrar la factibilidad de llevar a cabo estos estudios también en laboratorios que no están equipados para trabajar con radiactividad.

## Materiales y métodos

**Pacientes:** Desde enero de 1994 y hasta noviembre de 1995 se tomaron muestras en 41 pacientes provenientes de los servicios de Hemato-oncología de los Hospitales San Juan de Dios y México. Se emplearon 5ml de sangre periférica y/o 2ml de médula ósea en anticoagulante ACD. El diagnóstico clínico en 30 pacientes era LMC, 2 pacientes se consideraban como posibles casos de LMC, 7 como un trastorno crónico mieloproliferativo (TMC) distinto a LMC y 2 como síndrome mielodisplásico (SMD).

**Procesamiento de muestras:** Todas las muestras fueron incubadas a 37° C por 12 horas con proteinasa K. Luego se empleó el procedimiento común de fenol:cloroformo para extraer el ADN<sup>12</sup>.

**Electroforesis e hibridación:** De cada paciente, se digirieron 15ug de ADN con la endonucleasa de restricción *Bgl II*. Se separó el ADN digerido por medio de una electroforesis en gel de agarosa al 0,7%, utilizando 50mV durante 14 horas.

Posteriormente se transfirió el ADN del gel a una membrana de nylon cargada positivamente. Para realizar la hibridación se empleó la sonda conocida como Transprobe-1 (Oncogene Science, Inc.), la cual reconoce toda la región de 5.8Kb en el gen Mbc, a excepción de un fragmento de 1.6 kb interno delimitado por sitios de restricción para la enzima *Hind III* (ver figura 2). La enzima de restricción *Xba I* fue empleada en aquellos pacientes con LMC que no mostraron rearrreglos con *Bgl II*, para evitar falsos negativos.

Como sistema de marcaje radioactivo se empleó el kit "Mega-primer DNA labelling system" (Amersham, Life Sciences). Para el marcaje no radioactivo se utilizó el kit "Genius 2 DNA labelling" siguiendo el protocolo recomendado por la casa fabricante Boeheringer Mannheim. Tanto para el sistema radioactivo como para el no radioactivo se marcaron 100ng de sonda para cada membrana con ADN de 20 pacientes.

**Interpretación de los resultados:** La región conocida como Mbc es cortada por la enzima de restricción *Bgl II* en 3 sitios distintos: se generan por tanto 3 polimorfismos en el tamaño de los fragmentos de restricción (RFLP) (Figura 2). En una persona no portadora del rearrreglo en Mbc/c-ABL, los RFLP presentan los siguientes tamaños: 4.8kb, 2.3kb y 1.1kb. Si la persona ha

sufrido un rearrreglo molecular entre los genes Mbc/c-ABL se altera la secuencia de ADN, se pierden entonces los sitios de corte originales de la enzima de restricción y/o aparecen nuevos sitios de corte. Estos cambios generan la aparición de nuevos RFLP, los cuales pueden tener tamaños impredecibles<sup>11</sup> (Figura 3). Solamente una copia del gen BCR y c-ABL sufren rearrreglos, por lo que en una persona portadora de rearrreglos en Mbc/c-ABL tendrán RFLP normales producto del gen BCR no mutante y RFLP anormales producidos por la mutación.

Una interpretación similar se aplica si se utiliza otra enzima de restricción, como *Xba I*. Esta enzima de restricción sólo genera un RFLP normal en personas no portadores de rearrreglos en Mbc/c-ABL.

## Resultados

De total de casos afectados por LMC o remitidos como posible LMC, en 28 se logró realizar un análisis satisfactorio con la sonda Transprobe-1 y la enzima de restricción *Bgl II*. En 20 de ellos se detectó al menos un RFLP anormal, lo cual indica la presencia de un rearrreglo a nivel molecular en Mbc/c-ABL. En los restantes 8 pacientes, no se detectaron RFLP anormales, por

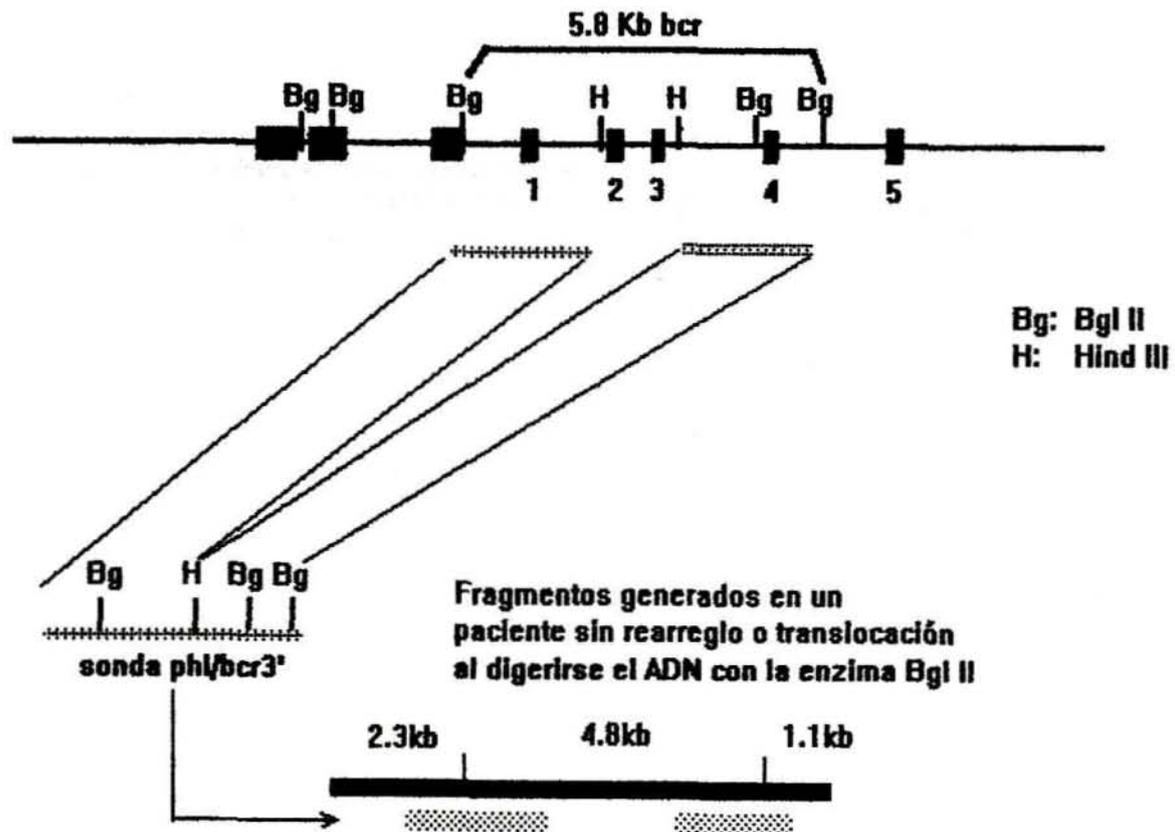


Figura 2. Mapa de restricción parcial para la región Mbc. En ella se representan los puntos de corte de las enzimas de restricción *Bgl II* y *Hind III*, así como las zonas donde hibrida la sonda ph1/bcr3', también conocida como UBCR o Transprobe-1.

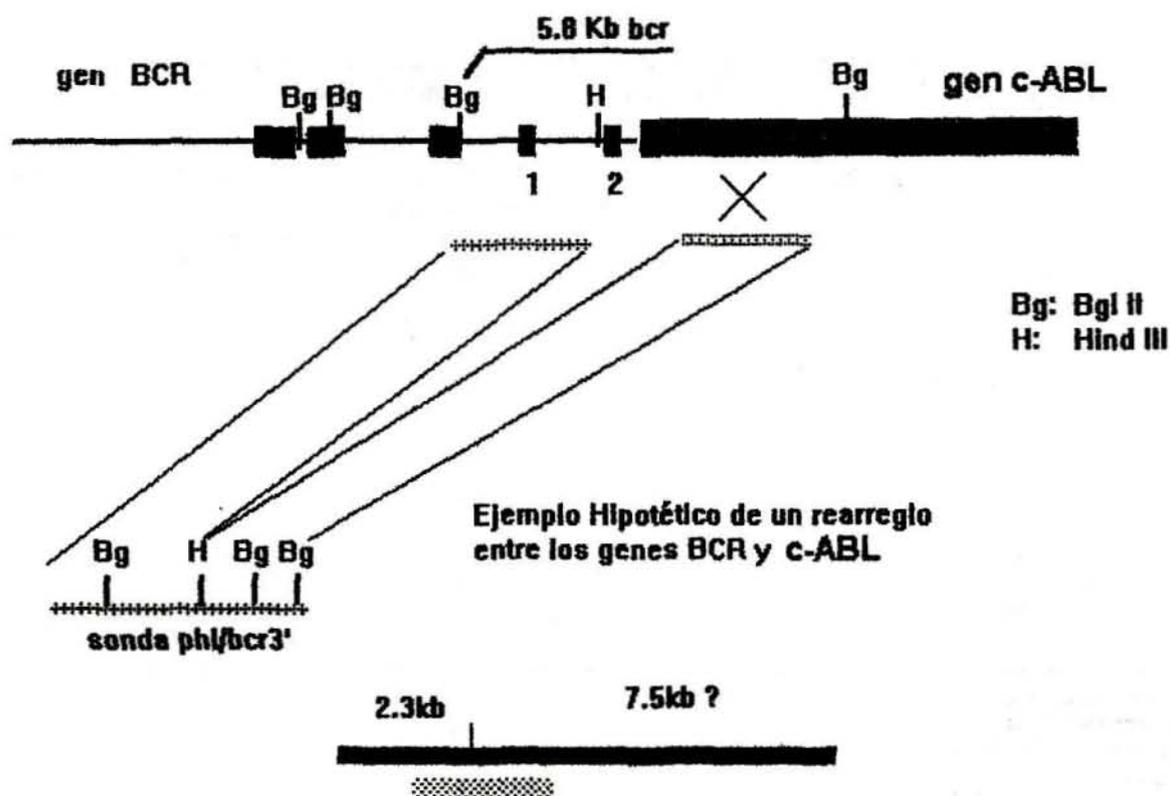


Figura 3. Ejemplo hipotético de un posible tipo de reordenamiento entre los genes BCR y c-ABL. El reordenamiento se da en la región conocida como Mbc y se genera en este caso un RFLP anormal de 7.5 kb y uno normal de 2.3 kb.

lo cual se informó la carencia de reordenamientos en Mbc con la enzima *Bgl II*. En 2 de estos pacientes el diagnóstico de referencia no aseguraba que fuese LMC. En otro de ellos el resultado era de esperar pues había sido sometido previamente a un trasplante de médula ósea (Cuadro 1).

En 3 de los 8 pacientes afectados por LMC y negativos para reordenamientos en Mbc/c-ABL con la enzima *Bgl II* se realizó un análisis adicional con la enzima *Xba I*. En 1 de ellos se presentaron RFLP anormales y los otros dos fueron normales. El primer caso se diagnosticó como portador de reordenamientos en Mbc/c-ABL (un falso negativo por *Bgl II*) y en los otros 2 como pacientes negativos para reordenamientos en Mbc/c-ABL. Se obtuvo una frecuencia del 75% (21/28) para cromosoma Filadelfia en los pacientes referidos como LMC y probable LMC.

De los 9 pacientes no clasificados como LMC se obtuvo resultados en 7. Tres de ellos presentaron RFLP anormales, es decir resultaron portadores del cromosoma Filadelfia y 4 fueron normales (Tabla 1).

El uso de sondas marcadas con  $^{32}\text{P}$  y digoxigenina fue satisfactorio. Los resultados obtenidos por ambas metodologías correlacionaron. Si embargo es importante señalar que las técnicas radiactivas ofrecen una mayor intensidad de bandas que las no radiactivas (Figura 4).

Desafortunadamente, en 4 pacientes afectados por LMC y 2 por otras enfermedades no se obtuvo un resultado satisfactorio por degradación y/o pobre extracción del ADN del paciente. En el caso de los 5 pacientes afectados por LMC y negativos por reordenamientos en Mbc/c-ABL, un segundo análisis con la enzima de restricción *Xba I* no pudo realizarse por falta de recursos económicos.

## Discusión

Las enfermedades conocidas como LMC, Trombocitemia Esencial y Policitemia Vera, se les agrupa como TMC. Hay además un grupo de enfermedades conocidas como SMD. Cada una de ellas es una entidad patológica distinta, con una evolución diferente en cada caso<sup>2,13</sup>. El diagnóstico clínico puede complicarse en un número significativo de pacientes y en muchos casos es importante conocer si el paciente está o no afectado por una LMC (patología de peor pronóstico en ambos grupos). El cromosoma Filadelfia es un excelente marcador tumoral para diagnóstico y para monitorear el éxito o fracaso de una terapia a base de interferón o un trasplante de médula ósea<sup>14</sup>.

En esta investigación se obtuvo una frecuencia del 75% (21/28) de la mutación en los pacientes referidos con LMC, y un 25% (7/25) de negativos para cromosoma Filadelfia. Esto llama la

**TABLA 1**  
**Presencia de rearrreglos en Mbc/c-ABL en los pacientes referidos de los Hospitales México y San Juan de Dios con hematopatías (1994-1995)**

Diagnóstico Clínico	Rearreglo en Mbc/c-ABL	Sin rearrreglos moleculares	Pacientes analizados
LMC	21(84%)	4(16%)	25
Posible LMC (°)	0	2(100%)	2
Sometidos a Trasplante (*)	0	1(100%)	1
<b>Total de pacientes referidos por LMC</b>	<b>21(75%)</b>	<b>7 (25%)</b>	<b>28</b>
TMC	2(40%)	3(60%)	5
SMD	1(50%)	1(50%)	2
Muestras no analizadas			
LMC	N.A.	N.A.	4
TMC o SMD	N.A.	N.A.	2

LMC: Leucemia Mieloide Crónica

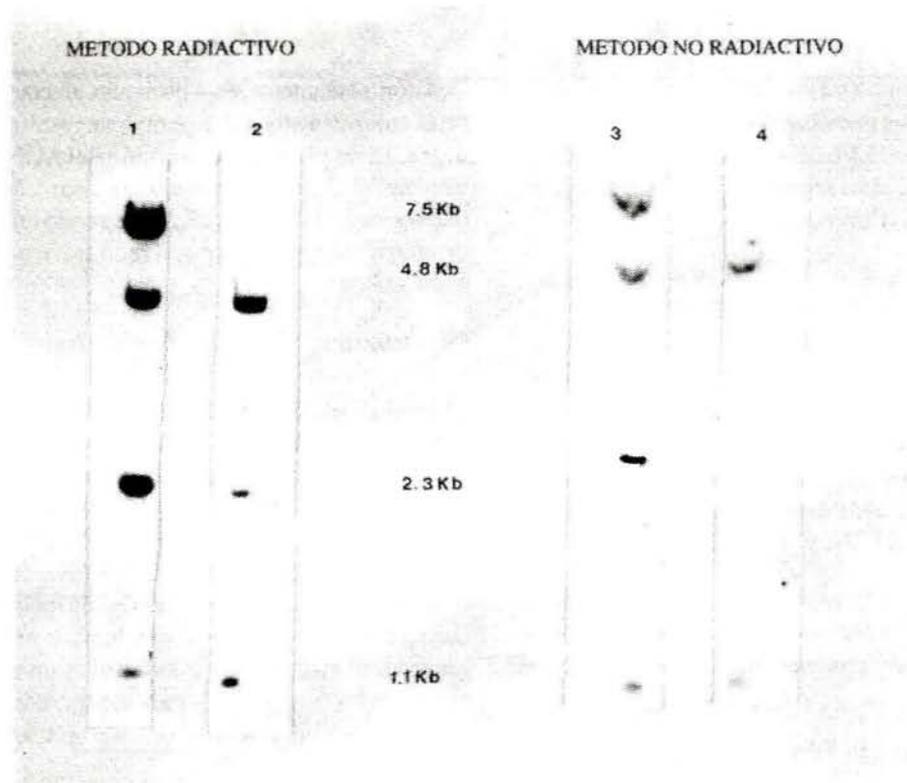
TMC: Trastorno Mieloproliferativo Crónico distinto a LMC.

SMD: Síndrome Mielodisplásico

N.A.: No aplica

°: Diagnóstico dudoso para LMC

\*: Paciente referido como LMC, previamente sometido a un trasplante de Médula Osea.



*Figura 4. Comparación de los resultados obtenidos por el método radiactivo y no radiactivo. En los carriles 1 y 3 se observa el mismo ADN de una persona portadora del rearrreglo en Mbc/c-ABL. En los carriles 2 y 4 el ADN de un control negativo. En todos los casos el ADN fue digerido con la enzima de restricción Bgl II y se empleó 15ug de ADN. En la zona central de la figura se indican los pesos moleculares de los RFLP generados, se observa un fragmento anormal de ADN de 7.5 kb en los carriles 1 y 3.*

atención ya que en la literatura se informa menos de un 5% de pacientes cromosoma Filadelfia negativos afectados por LMC<sup>6</sup>. La discrepancia hallada puede tener varios orígenes:

- 1) Clasificación errónea del diagnóstico clínico.
- 2) Problemas asociados con la metodología empleada.
- 3) Puntos de ruptura fuera de la región Mbc.

La clasificación errónea de la enfermedad se puede considerar como probable debido a que 3 pacientes con diagnóstico diferente a LMC presentaron cromosoma Filadelfia. Además en dos pacientes con un diagnóstico dudoso para LMC, uno de ellos pudo ser analizado con *Bgl II* y *Xba I*, y no se presentó la mutación. El otro sólo se analizó con *Bgl II* y fue negativo (no se realizó con *Xba I*). Otro paciente con diagnóstico de LMC había sido sometido a trasplante de MO y por ello muy probablemente no se detectó la mutación. Si separamos del análisis total a estos tres pacientes afectados por LMC o sospecha de LMC, tendríamos sólo 4 pacientes Mbc/c-ABL negativos. Estos nos daría una frecuencia de cromosoma Filadelfia negativo del 16% (Cuadro 1).

Un estudio citogenético realizado por Castro y colaboradores en 1993<sup>18</sup> encontró un 20% de pacientes cromosoma Filadelfia negativos en un total de 46 afectados por LMC. Esto muestra también una alta frecuencia de LMC en personas no portadoras del cromosoma mutante, lo cual reafirma la posición de que la discordancia entre estos datos y lo informado en la literatura puede obedecer a las dificultades clínicas para clasificar adecuadamente a los pacientes.

En uno de los 4 pacientes Ph' negativos fue posible confirmar la ausencia del rearrreglo al emplear *Xba I* y *Bgl II*. En los tres pacientes restantes habría, que proceder a realizar un segundo análisis, con *Xba I* (no se realizó por falta de recursos). Si aplicando la misma sonda de ADN Transprobe-1 y *Xba I* se repite el resultado, se puede considerar al paciente un verdadero cromosoma Filadelfia negativo.

El uso de dos enzimas de restricción es crucial para confirmar la ausencia de rearrreglos en Mbc. Haber y colaboradores en 1990 realizaron un análisis de los puntos de ruptura en Mbc empleando esta misma sonda y varias enzimas de restricción, entre ellas *Bgl II* y *Xba I*. Hallaron que ambas enzimas producen falsos negativos, *Bgl II* produjo un 10% y *Xba I*, otro 10%. Pero lo más importante es que todos los pacientes negativos por *Bgl II* fueron positivos por *Xba I*, y viceversa. Por ello el emplear *Xba I* sirve como un alternativa para confirmar la ausencia de rearrreglos en Mbc. La razón de este 10% de falsos positivos es por la posible formación de RFLP de alto peso molecular (más de 15 kb) los cuales son muy difíciles de separar con la electroforesis de agarosa<sup>15</sup>.

La discrepancia entre estos resultados y lo encontrado en la literatura no se podrían atribuir a una baja sensibilidad del método debido a que: 1) en los pacientes afectados por LMC

existe un elevado número de leucocitos, por lo que la extracción de ADN no es una limitante; 2) se trabajó con 15ug de ADN por análisis (en la literatura científica 10ug de ADN es considerado suficiente). En los únicos casos donde el método aplicado no tiene sensibilidad suficiente sería en aquellos donde el clon maligno estuviese en un porcentaje menor al 5%<sup>9</sup>.

Es posible también que el punto de ruptura en los pacientes sin cromosoma Filadelfia se encuentre fuera de la región Mbc. No obstante esto ocurre únicamente en el 1% de los casos<sup>16,17</sup>.

Aunque los hallazgos citogenéticos reportados por Castro y colaboradores (1993) y los moleculares de este estudio se asemejan, es necesario aún confirmar todos los casos LMC negativos para rearrreglos en Mbc/c-ABL empleando otra enzima de restricción, como la *Xba I* en todos los análisis.

La clasificación errónea también se presentó en 7 pacientes remitidos con un diagnóstico distinto a LMC, pues en 3 de ellos se detectaron rearrreglos moleculares en Mbc/c-ABL. Este resultado demuestra que la biología molecular puede afinar el diagnóstico clínico en nuestro país.

La tendencia actual no descarta el uso de Southern Blot, la citogenética o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para tamizaje del cromosoma Filadelfia. Cada una de las técnicas presenta sus ventajas y desventajas. Por ejemplo, la PCR se usa para monitoreo de pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, la citogenética en pacientes con tratamiento a base de interferón, y todas juntas pueden emplearse en el tamizaje de esta mutación (aunque la PCR y Southern Blot son más rápidas y sensibles)<sup>9</sup>. Por su parte la técnica de Southern Blot es la que tiene menos dificultades metodológicas y requiere menor capacitación del personal. En síntesis, la selección de la metodología a usar dependerá de las necesidades del paciente, así como de la experiencia y recursos de cada laboratorio.

En este trabajo se empleó la técnica Southern Blot para detectar rearrreglos en Mbc/c-ABL, utilizando dos métodos para marcaje de la sonda de ADN: la radioactividad y la digoxigenina. El método tradicionalmente usado por muchos años ha sido la radioactividad. Por ello en todos los pacientes se empleó <sup>32</sup>P. Luego se realizaron pruebas con digoxigenina. Los resultados con ambas metodologías fueron idénticos en cuanto a capacidad para detectar la translocación, aunque se debe señalar que el marcaje radiactivo es más sensible, pues genera una mayor intensidad en las bandas, es menos laborioso y más barato. Lógicamente que el emplear un sistema donde el personal no se irradie, ni se genere contaminación radiactiva es muy atractivo, por lo que la opción del marcaje con digoxigenina es interesante de considerar, sobre todo para laboratorios que no cuentan con las facilidades para el trabajo con isótopos. Además la tendencia internacional es prescindir de la radiactividad por los riesgos que conlleva su uso, tanto para los usuarios como para el ambiente.

En conclusión, el tamizaje del cromosoma Ph' en la LMC puede ser realizado en forma eficiente y ágil por medio de la biología

molecular. El uso de la sonda Transprobe-1 y la enzima *Bgl II* es suficiente en la mayoría de los casos. Sin embargo debe emplearse otra enzima de restricción, como *Xba I* para confirmar los resultados negativos por *Bgl II*. La aplicación de métodos radioactivos como no radioactivos es viable en nuestro medio, y dependerá del diseño de cada laboratorio para optar por alguno de ellos. Ambos presentan desventajas y ventajas.

Se debe resaltar la importancia de aplicar estos métodos para refinar los diagnósticos que se brindan. Los tratamientos modernos para la LMC a base de interferón o trasplante de médula ósea requieren de estas técnicas para el monitoreo de los pacientes. La clínica convencional debe ser complementada con el estudio de esta mutación para el mejor manejo de los pacientes. Son muchas las mutaciones presentes en los diferentes tipos de leucemias que pueden ser estudiadas<sup>19</sup> y el cromosoma Filadelfia es sólo un primer paso. En nuestro país estas técnicas no deben ser consideradas un lujo, sino una necesidad para seguir progresando en la consecución de la salud.

## Referencias

- 1) Heim S, Mitelman F. *Cancer Cytogenetics*. New York: Alan R. Liss, Inc., 3 reimpression de la primera, 1987.
- 2) Kreipe H, Felgner J, Jaquet K, Heidorn K, Radzun H, Parwaresch R. DNA analysis to aid in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders. *Am. J. Clin. Pathol* 1992; 98: 43-54.
- 3) Dreazen O, Canaani E, Gele R. Molecular biology of chronic myelogenous leukemia. *Semin. Hematol* 1988; 25: 35-49.
- 4) Dobrovic A, Peters G.B, Ford JH, 1991. Molecular analysis of the Philadelphia chromosome. *Chromosoma* 1991; 100: 479-486.
- 5) Leibowitz D. *Molecular diagnosis of chronic myelocytic leukemia*. editado por J. Cossman en *Molecular Genetics in Cancer diagnosis*. Editorial Elsevier, New York 1990; pp: 179-188.
- 6) Kurzrock R, Gutterman JU, Talpaz M. The molecular genetics of philadelphia chromosome positive leukemias. *N. Eng. J. Med* 1988; 319: 990-998.
- 7) Melo JJ. The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype. *Blood* 1996; 88: 2375-2384.
- 8) Maurer J, Janssen JW, Thiel E, van Denderen J, Ludwig WD, Aydemir U, et al. Detection of chimeric BCR-ABL genes in acute lymphoblastic leukemia by the polymerase chain reaction. *Lancet* 1996; 337: 1055-1058.
- 9) Crisan D, Chen ST, Weil S. Polymerase chain reaction in the diagnosis of chromosomal breakpoints. *Hematol/Oncol Clin of North Am* 1994; 8 : 725-750.
- 10) Shtalrid M, Talpaz M, Kurzrock R, Kantarjian HM, Trujillo H, Guterma JU, et al. Analysis of the breakpoints within the bcr gene and their correlation with the clinical course of philadelphia-positive chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1988; 72: 485-490.
- 11) Haber LM, Childs CC, Hirsch-Ginsberg C, Nellis K, Kantarjian HM, Cor A, et al. Strategy for breakpoint cluster region analysis in chronic myelocytic leukemia in a routine clinical laboratory. *Am. J. Clin. Pathol* 1990; 94: 762-767.
- 12) Sambrook J, Fritsch E, Maniatis T. *Molecular cloning, a laboratory manual*. 2 edición, Cold Harbor Laboratory Press 1989.
- 13) Velez, H., Rojas, W., Borrero, J., Restrepo, J., 1992.- *Hematología-Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas*.- Cuarta edición, 395pp.
- 14) Kantarjian HM, Deisseroth, A, Kurzrock R, Estrov, Z, Talpaz M. Chronic myelogenous leukemia: a concise update.- *Blood* 1993; 82: 691-703.
- 15) Witte O. Mechanisms of leukemogenesis. En: *The Molecular Basis of Blood Diseases*, Estados Unidos: WB Saunders 1994; 1994: 835-852.
- 16) Nakamura Y, Hirose S, Aoki N. Consistent involvement of the half part of the first BCR intron in adult Philadelphia positive leukaemia without 3'M-bcr rearrangement. *Br. J. Haematology* 1993; 83: 53-57.
- 17) Chen SJ, Chen Z, Font MP, d'Auriol L, Larsen CJ, Berger R. Structural alterations of the BCR and ABL genes in Ph1 positive acute leukemias with rearrangements in the BCR gene first intron: further evidence implicating Alu sequences in the chromosome translocation. *Nucleic Acids Res* 1989; 17: 7631-7642.
- 18) Castro I, Montero C, Jiménez G. Características cromosómicas asociadas con leucemias y otras hematopatías en Costa Rica. *Rev. Biol. Trop* 1993; 41: 385-392.
- 19) Yunis JJ, Tanzer J. Molecular Mechanisms of Hematologic Malignancies. *Crit. Rev. Oncog* 1993; 4 : 161-190.

## Uso de PGE<sub>2</sub> gel intracervical en la maduración del cervix preinducción

Sing-Hung Chang Lin; Héctor Jaramillo Villarreal; Francisco Rodríguez Varela; Max Varela Campos\*

### Resumen

**Justificación:** Las prostaglandinas han sido utilizadas eficazmente en la maduración cervical previa a la inducción de parto, lo cual nos motivó evaluar su efectividad y seguridad en nuestro medio.

**Métodos:** Se realizó un ensayo clínico controlado en 112 pacientes con indicación de inducción y cervix inmaduro, que fueron randomizadas a recibir ya sea 1mg de prostaglandina E<sub>2</sub> gel intracervical o placebo.

**Resultados:** Hubo diferencias estadísticamente significativas en: el cambio del puntaje Bishop, siendo mayor en el grupo experimental que en el control (P<0.0001); la duración desde la aplicación hasta el parto vaginal, que fue menor en el grupo con prostaglandina (P<0.0001); el requerimiento de inducciones, siendo mayor en el grupo control (P<0.0001); y la estancia hospitalaria, que fue menor en el grupo experimental (P<0.0001). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el puntaje Apgar ni en la incidencia de cesáreas, aunque sí se presentó un mayor porcentaje de cesáreas indicadas por *sufrimiento fetal agudo* en el grupo experimental, mientras que la indicación más frecuente en el grupo control fue *tres inducciones fallidas*. En cuanto a la incidencia de complicaciones, ésta fue significativamente mayor en el grupo experimental cuando se toman en conjunto, pero individualmente, la diferencia en la frecuencia de sufrimiento fetal agudo, taquisistolia, atonía/

sangrado postarto y labor precipitada entre ambos grupos no fue significativa.

**Conclusión:** La prostaglandina gel es eficaz para madurar el cervix y reducir el tiempo requerido para el parto vaginal, pero debe ser utilizada con precaución y bajo vigilancia médica adecuada.

**Descriptores:** Cervix Uterino, Dinoprostone, Labor, Inducción.

Todo parto exitoso requiere de cambios organizados y adecuados tanto del cuerpo uterino como del cervix. Las contracciones uterinas de una labor son eventualmente efectivas cuando logran dilatar y borrar progresivamente el cuello uterino, y se ha demostrado que, para que esto suceda en una forma eutócica, es necesario que el cervix tenga las condiciones adecuadas de maduración. En términos generales, la maduración del cervix es cuando éste se hace más suave y modificable. Los mecanismos específicos no se conocen con exactitud todavía, pero hay cambios pronunciados en la composición bioquímica del tejido conectivo cervical.<sup>1</sup> Desde el punto de vista hormonal, los cambios cervicales que normalmente ocurren al final del embarazo son el resultado de la interacción de estrógenos y progesterona, y la liberación local de prostaglandinas (PG) endógenas, particularmente la PGE<sub>2</sub> que proviene del amnios. Las PG tienen dos acciones asociadas estrechamente con la labor de parto, que son la estimulación de contracciones uterinas (acción oxitócica) y la maduración del cervix.<sup>2</sup>

La maduración cervical es esencial para un parto vaginal sin complicaciones.<sup>1,3-6</sup> Sin embargo, hay muchas condiciones maternas o fetales que requieren inducción de labor antes de que ocurra la maduración natural o espontánea del cervix.<sup>7</sup> Un cuello inmaduro obstaculiza una inducción exitosa, y por ende podría comprometer al binomio madre-feto, incrementando innecesariamente los riesgos asociados a un embarazo prolongado, labor prolongada, cesárea, o cualquier otro factor patológico que fuese indicación de inducción.<sup>4,8-10</sup> En la literatura médica se han reportado varias técnicas artificiales de maduración cervical, como dilatadores higroscópicos, catéter de

\* Servicio de Obstetricia, Hospital San Juan de Dios.

#### Abreviaturas:

HJSD=Hospital San Juan de Dios; HTA=Hipertensión arterial; HTAIE=Hipertensión arterial inducida del embarazo; PG=Prostaglandina; PGE= Prostaglandina E; RCIU=Retardo de crecimiento intrauterino; RPM=Ruptura prematura de membranas; SFA=Sufrimiento fetal agudo

#### Correspondencia:

Dra. Sing-Hung Chang Lin  
Apdo. 63-2050 San Pedro  
Montes de Oca, San José

Foley, estrógenos y sus precursores, y las prostaglandinas.<sup>1,7,9</sup> El propósito de madurar el cervix es evidente: aumentar el éxito de las inducciones y disminuir potencialmente la tasa de cesáreas.

La acción de las PG en la promoción de la maduración cervical ha sido demostrada por múltiples investigadores.<sup>2,8,11</sup> Han estado disponibles para utilizarse con este fin desde hace más de 2 décadas,<sup>4,6,12,13</sup> pero la vía de administración ha cambiado, desde la vía oral a intravaginal, extraamniótica, e intracervical.<sup>1</sup> El cambio desde la vía sistémica a la local ha aumentado la confiabilidad y eficacia, y ha disminuido la dosis requerida y por consiguiente, los efectos indeseables.<sup>5,10</sup> Se ha visto que su aplicación intracervical puede madurar el cuello eficazmente, con relativamente poca actividad miometrial, semejando mucho a la maduración espontánea, y es la que ofrece el mejor balance entre efectividad y seguridad.<sup>4-6,11,14</sup>

Existe un preparado comercial de PGE<sub>2</sub> gel de aplicación intracervical cuyo uso en los Estados Unidos fue aprobado hace aproximadamente 5 años por la Food and Drugs Administration. Su nombre comercial es **Prepidil gel**,<sup>4,10</sup> de la Compañía Upjohn. Hay un preparado equivalente al Prepidil que se comercializa en algunos países de latinoamérica (incluido el nuestro), conocido como **Prostin E<sub>2</sub>**. Al igual que **Prepidil**, contiene **dinoprostone** (una PGE<sub>2</sub> natural) pero en una concentración diferente, con 2 mg de PGE<sub>2</sub>, en vez de 0.5 mg. Inicialmente, se consignó como un preparado gel para aplicación intravaginal; no obstante, en algunos países como Guatemala se han hecho estudios con esta presentación comercial aplicándolo en forma intracervical, logrando resultados clínicos favorables.<sup>15</sup> Incluso, por la dosis que contiene, ofrece la ventaja de poder usarse en 2 aplicaciones de 1 mg cada una.<sup>12,15</sup>

En el país todavía no existen estudios clínicos controlados con PGE<sub>2</sub> gel para madurar el cervix. El presente trabajo es un ensayo clínico randomizado controlado con placebo, que pretende evaluar la eficacia y la seguridad de la prostaglandina E<sub>2</sub> gel intracervical en pacientes con cervix inmaduro previo a la inducción.

## Materiales y métodos

El estudio se realizó en el Servicio de Obstetricia del HSJD. El fármaco **Prostin** fue auspiciado por la compañía Pharmacia & Upjohn, cuyo almacenamiento adecuado estuvo a cargo de la Farmacia del hospital. Se trabajó con mujeres gestantes que ingresaron al Servicio en el período comprendido entre setiembre y diciembre de 1997. Los criterios de inclusión son: tener embarazo de término (edad gestacional  $\geq 37$ sem) o prolongado (edad gestacional  $\geq 42$  sem) que requiere de inducción y presentar un cervix inmaduro (Bishop  $\leq 6$ ). Los criterios de exclusión son: tener cualquier contraindicación de inducción o de parto vaginal (desproporción cefalopélvica, placenta previa, herpes genital, etc); cirugía uterina previa, incluyendo cesáreas; embarazo múltiple; ruptura prematura de membranas; evidencia de corioamnionitis; sangrado vaginal anormal no explicado; presencia de contracciones uterinas de labor; intento previo de

inducción en el presente embarazo; separación previa de membranas; óbito fetal; historia de asma, glaucoma, hipersensibilidad conocida a PG u otro componente del gel. A toda paciente se le explicó detalladamente la naturaleza del estudio, incluyendo las características del medicamento, el procedimiento de la aplicación, la forma de seguimiento y vigilancia, y los riesgos y beneficios según investigaciones previas. De esta manera, se obtuvo un consentimiento informado de cada una de las que aceptaron participar en el estudio.

Una vez incluida dentro del protocolo, la paciente fue sometida aleatoriamente a formar parte de uno de los 2 siguientes grupos:

- 1) Pacientes que recibirían PGE<sub>2</sub> intracervical (Prostin) previo a la inducción (**grupo con tratamiento o experimental**)
- 2) Pacientes que recibirían placebo previo a la inducción (**grupo control**)

Para calcular el tamaño de la muestra, utilizamos las proporciones estimadas encontradas en una metaanálisis realizada por Trofater en 1993<sup>6</sup>: 25.4% de las pacientes con PGE<sub>2</sub> entraron en parto antes de inducción con oxitocina (durante el período de maduración), comparado con un 4.9% del grupo control. Así, tenemos que  $P_1 = 0.25$ , y  $P_2 = 0.05$ . Usando la *Tabla de cálculo del tamaño mínimo de las muestras*, para un nivel de significancia del 5% ( $\alpha = 0.05$ ), con una potencia de 90%, para una prueba unilateral (ya que nuestra hipótesis alternativa es  $P_1 > P_2$ ), tenemos que  $n$  es igual a 53 pacientes para cada grupo (muestra total = 106 pacientes).<sup>16,17</sup>

Se prepararon en total 112 fichas de las cuales 56 fueron de un color y 56 de otro, indicando así el grupo que recibiría la PGE<sub>2</sub> gel y el grupo que recibiría placebo, respectivamente. Las fichas fueron colocadas dentro de un sobre, de manera que en el momento en que una paciente consentía participar en el estudio, se extraía una ficha al azar. Dependiendo del color de la ficha, se le asignaba el grupo al que pertenecería la paciente, dato conocido únicamente por los investigadores.

Se realizó un monitoreo fetal cardiotocográfico externo a cada una de las pacientes, registrado menos de 24 horas antes de comenzar el estudio. Se valoró el índice de Bishop inicial por medio del tacto vaginal ( $\leq 6$ ), de acuerdo a los parámetros del puntaje de Bishop original (1964) (*Tabla 1*).<sup>18</sup> Si la paciente era del *grupo experimental*, se colocaba intracervicalmente 1 mg de PGE<sub>2</sub> gel (PROSTIN E<sub>2</sub>), empleando la jeringa especial predosificada y un catéter *Intracath*, siguiendo las instrucciones del fabricante. Si la paciente era del *grupo control*, se introducía simplemente la punta de una jeringa estéril vacía, tocando levemente el orificio cervical externo ("aplicación insinuada" o acción placebo). Las aplicaciones del tratamiento o placebo se efectuaron bajo visión directa del cérvix usando un espéculo vaginal, y fueron realizadas entre las 8:00 y 10:00 am, cuya hora se tomó como hora cero ( $T_0$ ).

La frecuencia cardíaca fetal fue auscultada cada 30 minutos en la primera hora, luego c/2 hr por 4 hr, y luego cada 8 hr. El control

**TABLA 1**  
**Puntaje de Bishop**

Parámetro	Puntos			
	0	1	2	3
Dilatación	0	1-2	3-4	5+
Borramiento	0-30	40-50	60-70	80+
Estación cabeza	-3	-2	-1/0	+1+
Consistencia cervix	Firme	Mediana	Suave	
Posición cervix	Posterior	Intermedio	Anterior	

del tono y la actividad uterina fue efectuado por la enfermera obstétrica, en la primera hora, y luego c/8 hr o cuando fuese necesario, en cualquier momento en que la paciente refería inicio de contracciones o dolor. Se realizaba un monitoreo fetal a las 4 horas de iniciado el estudio. El Bishop era revalorado a las 4 horas de la primera aplicación.

Se consideró inicio de labor cuando se presentaban 3 contracciones en 10 minutos y/o más de 4 cm de dilatación con cualquier actividad uterina, momento en que se trasladaba la paciente a la sala de labor de parto para su vigilancia respectiva. También era enviada en caso de presentar ruptura espontánea de membranas.

Si a las 6:00 am del día siguiente no había inicio espontáneo de labor, se valoraba nuevamente el índice de Bishop y se trasladaba a la sala de labor para inducción, iniciando infusión de oxitocina (Pitocín®) a 2 mUI/min IV, y aumentando en 2 mUI/min cada 15 a 20 min según la dinámica uterina (esquema usual de inducción con oxitocina).

Durante la labor, ya sea espontánea, inducida o conducida, al tener 3 contracciones en 10 minutos, se hacía un monitoreo fetal (*prueba de tolerancia a las contracciones o prueba de tolerancia a la oxitocina*). La amniotomía era realizada al tener 6 o más cm de dilatación cervical y producto encajado, como se hace usualmente en el Servicio.

Los expulsivos fueron atendidos por el personal respectivo en la sala de labor. Los puntajes de Apgar de los recién nacidos fueron asignados por la persona que atendía el parto, así como la valoración clínica del sangrado postparto inmediato. La infusión de oxitocina se continuaba luego por 2 a 4 horas. En el salón de postparto la madres fueron manejadas según la rutina, con vigilancia de signos vitales por parte de enfermería, mientras que los neonatos fueron trasladados al Servicio de Neonatología del hospital para su valoración respectiva.

Se consideró inducción fallida cuando no se llegaba a la fase activa de labor luego de 8 horas de iniciada la inducción. Se

tomaron todas las precauciones pertinentes para detectar y manejar cualquier complicación en madre o producto por parte del personal médico según las normas del Servicio.

Toda información del estudio se anotó en una hoja de recolección de datos, que era incluida en el expediente clínico de la paciente en el momento de ser admitida dentro del protocolo y era recogida en el momento de su egreso. Los datos fueron tabulados y analizados usando el programa de cómputo Microsoft Excel 97. Se calculó la significancia estadística utilizando pruebas de *t-student*, *z*, *chi-cuadrada* y prueba exacta de *Fisher*.

## Resultados

En total se incluyeron 56 pacientes dentro del **grupo experimental (Prostin)** y 56 pacientes dentro del **grupo control (placebo)**. Cuatro pacientes que inicialmente cumplían con los criterios de inclusión, fueron excluidas posteriormente porque se les indicó cesárea por desproporción céfalopélvica (3) y condilomatosis genital (1). Ambos grupos de estudio eran comparables en cuanto a edad, paridad, edad gestacional, indicación de inducción, y Bishop inicial, como se observa en la *Tabla 2*. La indicación más frecuente de inducción fue embarazo prolongado, seguido por oligoamnios y trastornos hipertensivos (*Tabla 3*).

**TABLA 2**  
**Comparación del perfil clínico de los grupos de estudio**

	Prostin (n=56)	Placebo (n=56)	P
Edad	26.57 ±7.33	26.43 ±7.24	NS
Paridad	1.43 ±2.21	1.21 ±1.44	NS
Edad gestacional (sem)	40.31 ±2.04	41.07 ±1.45	NS
Bishop inicial	4.25 ±1.53	4.07 ±1.81	NS

NS= No significativa

**TABLA 3**  
**Frecuencia de indicaciones de inducción**

Indicación	Prostin	Placebo	Total
Prolongado	26 (46.4%)	22 (39.3%)	48 (42.8%)
Oligoamnios	20 (35.7%)	18 (32.1%)	38 (33.9%)
HTA/HTAIE	12 (21.4%)	10 (17.8%)	22
RCIU	7	4	11
Macrosomía	2	4	6
Senescencia placentaria	3	2	5
Basal baja	2	2	4
Muerte perinatal previo	1	2	3
Diabetes Mellitus	0	2	2

El aumento promedio del puntaje de Bishop a las 4 horas después de la aplicación fue de 3.63 en el grupo experimental, cifra *significativamente mayor que la del grupo control (0.32), con una  $P < 0.0001$* . Igualmente fue significativa la diferencia en el cambio observado del Bishop a las 6 am del día siguiente en el grupo de Prostin en comparación con el grupo placebo (6.0 vs 1.16,  $P < 0.0001$ ). La duración promedio desde el inicio del estudio ( $T_0$ , hora de aplicación) hasta el parto vaginal fue de 17.89 hrs en el grupo experimental, mientras que fue significativamente mayor el tiempo requerido en el grupo control (63.38 hrs,  $P < 0.0001$ ). En cuanto a la necesidad de la oxitocina en infusión, ya sea en forma de inducción o conducción, también se notó diferencia significativa entre ambos grupos, con un promedio de 0.36 inducciones requeridas para cada paciente que recibió Prostin, en comparación con 1.28 inducciones para el grupo control ( $P < 0.0001$ ) (Tabla 4). Bajo estos términos, vimos que de las pacientes que terminaron en parto vaginal, 25 pacientes con Prostin tuvieron parto espontáneo (sin oxitocina, 59.5%), en franco contraste con 0 pacientes del grupo control; un 11.9% del grupo experimental fueron conducidos, contra un 16.6% del grupo placebo; 21.4% requirió 1 inducción, 7.1% 2 inducciones, y no hubo necesidad de tercera inducción en ninguna paciente con  $PGE_2$ , mientras que en el grupo con placebo, las cifras fueron de 50.0%, 22.2%, y 11.1% respectivamente. Estas diferencias resultaron ser estadísticamente significativas, lo que demuestra que existe un menor requerimiento de inducciones con oxitocina en las pacientes del grupo experimental.

No hubo diferencia significativa entre ambos grupos en cuanto al promedio del puntaje Apgar en los recién nacidos (Tabla 4).

Por otro lado, el porcentaje de cesáreas fue de 25% en el grupo experimental, y 33.9% en el grupo control (Tabla 5), diferencia que no es estadísticamente significativa. La Tabla 6 desglosa las indicaciones de cesárea según grupo de estudio, y se observa que la razón más frecuente de cesárea en las pacientes con  $PGE_2$  fue *sufrimiento fetal agudo (SFA)*, con 11 del total de 14 (78.6%), mientras que en las pacientes con placebo fueron 6 de 19 cesáreas (31.6%), proporciones que son significativamente diferentes ( $P < 0.05$ ). Por su parte, la indicación de cesárea más frecuente en el grupo control fue *3 inducciones fallidas*, con 8 casos (42.1%), mientras que no hubo ninguna cesárea bajo esta indicación en el grupo de Prostin ( $P < 0.05$ ). Para el resto de las indicaciones (labor estacionada, RPM, desprendimiento prematuro de placenta) no se encontró diferencia significativa entre ambos grupos.

Cabe destacar que el puntaje de Apgar al minuto y a los 5 minutos, de los recién nacidos de madres que recibieron Prostin, sometidas a cesárea bajo la indicación de SFA, no resultó estadísticamente diferente al compararse con el Apgar promedio general de ambos grupos de estudio.

La Tabla 7 incluye el tipo de complicaciones y la frecuencia relativa de éstas para cada grupo. Cuando se analiza la estadística para la ocurrencia de cada complicación por separado, se

**TABLA 4**  
Comparación del Bishop, duración desde  $T_0$  hasta parto vaginal, inducciones requeridas, puntaje Apgar y promedio de estancia hospitalaria

	Prostin	Placebo	P
Bishop inicial	4.25 ±1.53	4.07 ±1.81	NS
Bishop 4 hrs Aumento	7.87 ±3.17 3.63 ±2.70	4.39 ±2.09 0.32 ±0.61	$P < 0.0001$
Bishop 6 am Aumento	10.29 ±3.48 6.00 ±3.06	5.33 ±2.46 1.16 ±1.65	$P < 0.0001$
Duración $T_0$ - parto vaginal (hrs)	17.89 ±15.88	63.38 ±46.20	$P < 0.0001$
Promedio de inducciones requeridas	0.36 ±0.62	1.28 ±0.88	$P < 0.0001$
Apgar 1 min	8.36 ±1.17	8.21 ±1.12	NS
Apgar 5 min	9.16 ±0.56	9.29 ±0.46	NS
Estancia en días a partir de $T_0$	2.16 ±2.12	4.10 ±4.70	$P < 0.0001$

Si ya tuvo parto vaginal, se considera como Bishop 13

**TABLA 5**  
Pacientes según vía de parto

Vía	Prostin	%	Placebo	%	Total	%
Vaginal	42	75%	37	66.1%	79	70.5%
Cesárea	14	25%	19	33.9%	33	29.5%
Total	56	100%	56	100%	112	100%

$\chi^2 = 1.07, P = 0.30$

**TABLA 6**  
Cesáreas según indicación

Indicación de cesárea	Prostin	%	Placebo	%	Total	%	P
Sufrimiento fetal agudo (SFA)	11	78.6%	6	31.6%	17	51.5%	P<0.05
3 inducciones fallidas	0	0%	8	42.1%	8	24.2%	P<0.05
Labor estacionada	2	14.3%	2	10.5%	4	12.1%	NS
Ruptura prolongada de membranas	1	7.1%	2	10.5%	3	9.1%	NS
Desprendimiento prematuro de placenta	0	0%	1	5.3%	1	3.0%	NS
<b>TOTAL</b>	<b>14</b>	<b>100%</b>	<b>19</b>	<b>100%</b>	<b>33</b>	<b>100%</b>	

Para SFA,  $\chi^2 = 7.13, P = 0.007$

Para 3 inducciones fallidas, prueba exacta Fisher  $P = 0.005$

**TABLA 7**  
Frecuencia y tipo de complicaciones según grupo de estudio

Complicaciones	Prostin	Placebo	P
SFA	9	6	NS
Taquisistolia	3	0	NS
Taquisistolia + SFA	2	0	NS
Atonía/sangrado postparto labor precipitada	3	0	NS
Desprendimiento prematuro placenta	0	1	NS
Total de casos	20	7	$P = 0.004^*$

\* Prueba de chi cuadrada en tabla de 2x2,  $\chi^2 = 8.25$

encuentra que las diferencias no son significativas. Sin embargo, la incidencia global de complicaciones obstétricas es de 35.7% para el grupo experimental y 12.5% para el grupo control, y esta diferencia sí es estadísticamente significativa ( $P < 0.05$ ). Se encontró que 2 pacientes del grupo con Prostin, a quienes se les diagnosticó SFA, tenía asociada una taquisistolia. A las 5 pacientes a quienes se les detectó taquisistolia asociada a la aplicación de Prostin, se les suministró salbutamol en infusión IV como uteroinhibidor, y se observó que las contracciones disminuyeron efectivamente y en forma rápida. Tres de estas pacientes tuvieron eventualmente su parto por vía vaginal (2 espontáneamente, 1 conducida luego con oxitocina), sin consecuencias adversas. Cabe destacar que todas las pacientes del grupo experimental presentaron algún grado de actividad uterina posterior a la aplicación del gel. Se presentó un solo caso de desprendimiento prematuro de placenta y ocurrió en la primera inducción de una paciente que recibió placebo. No se reportó ninguna complicación neonatal a lo largo del estudio.

El promedio de la estancia hospitalaria a partir del momento de la aplicación fue de 2.16 días en el grupo experimental, en comparación con 4.10 días del grupo control. Dicha diferencia tiene significancia estadística ( $P < 0.0001$ ) (Tabla 4).

## Discusión

Se han publicado múltiples estudios clínicos acerca del uso de la prostaglandina local para la maduración cervical e inducción de parto, y la mayoría reportan resultados favorables por la efectividad en disminuir el tiempo necesario para el parto vaginal.<sup>2,4,6,8,11,14</sup> No obstante, algunos trabajos concluyen lo contrario, aunque esta incongruencia puede deberse a las distintas vías de aplicación, dosis empleada o diferentes preparados del fármaco.<sup>1,4,5,10,12</sup> En el presente estudio, se encontró que una dosis de 1 mg de PGE<sub>2</sub> gel aplicado intracervicalmente es muy eficaz para madurar el cervix comparado con el placebo, y esta acción local, aunado al efecto adicional que tiene para producir contracciones uterinas, con frecuencia permite a la paciente entrar "espontáneamente" en labor, y tener el parto vaginal a corto plazo. Ha sido algo controversial el cuestionamiento de si realmente las prostaglandinas ejercen la mayor parte de su acción en el propio cervix, ya que casi en todos los casos se han reportado contracciones uterinas sintomáticas poco tiempo después de su aplicación (incluyendo nuestro estudio), lo cual hace pensar que posiblemente las modificaciones cervicales son por lo menos, en parte, secundarias a esta actividad uterina.<sup>6,14</sup> Se indicó una cantidad mayor de cesáreas por SFA en las pacientes con Prostin que en el grupo control ( $P < 0.05$ ), lo cual puede ser consecuencia de la taquisistolia que la literatura reporta como probable efecto asociado al medicamento.<sup>4,6,19</sup> Según nuestra experiencia con 5 pacientes a las que se les documentó taquisistolia, ésta cedió rápida y eficazmente con salbutamol IV;<sup>4,6</sup> además, con la administración juiciosa de la infusión, 3 pacientes lograron reiniciar su labor de forma eutócica, terminando en parto vaginal.

El diagnóstico de SFA se hizo principalmente con base al registro cardiotocográfico externo, tomando en cuenta las anomalías en la frecuencia cardíaca fetal asociada a las contracciones. Llama la atención que, el promedio del puntaje Apgar de los recién nacidos de madres que recibieron Prostin y sometidas a cesárea por SFA, es prácticamente igual al resto de los recién nacidos del estudio, y no se reportó ningún caso de líquido amniótico meconizado espeso en ese subgrupo (sólo una paciente tuvo líquido meconizado diluido). Esto puede ser debido a una adecuada y muy oportuna reanimación intrauterina, a una detección muy precoz del SFA (en fase de *estrés fetal*), o bien, a una sobrevaloración del SFA, que en más de una ocasión podría estar condicionado al temor mismo de que se presente mayor complicación por el uso del fármaco, porque si bien es cierto que el estudio se hizo *ciego* (sólo los investigadores en teoría sabíamos si la paciente era experimental o control), la presencia obvia de actividad uterina *espontánea* en las pacientes con Prostin pudo prestarse para prejuicios por parte del personal

médico y de enfermería, y por ende sesgar esta variable dependiente.

En cuanto al Apgar promedio al minuto y a los 5 minutos fue muy similar en ambos grupos de estudio ( $P = 0.51$  y  $P = 0.2$ ), resultado que concuerda con otras publicaciones.<sup>4,6</sup>

Vemos que las pacientes estudiadas provienen de una población obstétrica de riesgo, por tener una o más indicaciones de inducción de parto, tales como embarazo prolongado, oligoamnios, trastornos hipertensivos, RCIU, senescencia placentaria, muerte perinatal previo, Diabetes Mellitus, y otros. Lo anterior podría explicar el hecho de que la tasa de cesáreas en este estudio (29.5%) fue mayor que la incidencia global de éstas reportada para el año 1997 en nuestro Servicio (22.7%). El porcentaje de cesáreas en pacientes que recibieron Prostin fue de 25%, el cual es menor que el del grupo placebo (33.9%), y esta diferencia, aunque no es estadísticamente significativa, no deja de ser evidente.

La mayor incidencia de complicaciones obstétricas en el grupo con Prostin ( $P = 0.004$ ), aunque éstas no tuvieron consecuencias de peso, es un indicativo de que el producto debe ser utilizado bajo vigilancia médica adecuada, la misma que se brinda a toda paciente hospitalizada.

La estancia hospitalaria a partir del inicio del estudio se redujo a la mitad en el grupo experimental en comparación con el grupo control ( $x = 2.16$  vs 4.10 días), dato que es conveniente considerar a la hora de evaluar el costo-beneficio del uso rutinario de Prostin en nuestro medio, desde el punto de vista administrativo.

Concluimos que el Prostin gel, a dosis de 1 mg intracervical, es efectivo para mejorar las condiciones cervicales previa a la inducción con oxitocina, y en muchos casos resultó eficaz para producir, por sí solo, la dilatación, el borramiento y las contracciones que conducen a un parto vaginal, disminuyendo así el número de inducciones requeridas con oxitocina y el tiempo de estancia hospitalaria. Hace falta un estudio más amplio para evaluar si se disminuye de manera significativa la incidencia de cesáreas con el uso de la prostaglandina. Es importante utilizar la PGE<sub>2</sub> bajo adecuada supervisión profesional especializada dentro de un medio hospitalario, con capacidad para atender en forma expedita cualquiera de las complicaciones posibles. Asimismo, aconsejamos se siga los lineamientos de la metodología del presente trabajo, que ha probado ser bastante práctica y segura. Debe cerciorarse que la aplicación de la prostaglandina sea hecha apropiadamente *dentro* del canal cervical y no en el espacio extraamniótico, donde vimos que provoca efectos contráctiles uterinos más impredecibles e intensos que lo deseado. Consideramos necesario, además, que previa aplicación del gel, en pacientes que se sospeche compromiso severo de la reserva feto-placentaria (oligoamnios severo, RCIU), se les practique una *prueba de tolerancia a la oxitocina*. Para futuros ensayos clínicos, sería interesante evaluar el uso de dosis múltiples, la aplicación en pacientes con cesárea anterior, y en embarazos de pretérmino, entre otros.

## Abstract

**Objetives and Methods:** Prostaglandins have been widely used for preinduction cervical ripening. In order to assess its effectiveness and safety in our facility, we conducted a blind placebo controlled trial which consisted of 112 patients with unripe cervix who were randomized to receive either 1 mg of intracervical PGE<sub>2</sub> gel or placebo before labor induction.

**Results:** There were significant differences in the Bishop score variation, which was greater in the experimental group (P<0.0001); the time elapsed from the application to the vaginal delivery, which was shorter in the PGE<sub>2</sub> group (P<0.0001); the need for oxytocin inductions, which prevailed more among the controls (P<0.0001); and the hospital stay, which was shorter in the experimental group (P<0.0001). We did not find significant differences between the Apgar scores or the cesarean rates, although there was a higher percentage of cesarean sections indicated for *acute fetal distress* among the experimental group, while the most frequent indication among the controls was *three failed inductions*. A significant higher incidence of complications was found in the experimental group if these are taken as a whole, but if compared individually, the occurrence of acute fetal distress, tachysystole, uterine atony/postpartum bleeding or precipitate labor was not statistically different between both groups.

**Conclusion:** The PGE<sub>2</sub> gel is effective to ripen the cervix and shorten the time interval required for vaginal delivery, but it should be used with caution and under appropriate medical supervision.

**Key words:** Cervix Uteri, Dinoprostone, Labor, Induced.

## Agradecimiento

A los médicos residentes y asistentes ginecoobstetras, y al personal de enfermería del Servicio, por su cooperación y disposición. A la compañía Pharmacia & Upjohn por facilitarnos el fármaco de estudio y por sus acertadas recomendaciones.

## Referencias

- 1) Hayashi,RH. Spontaneous and induced cervical ripening. Natural dilation and effacement process and current cervical ripening techniques. J. Reprod. Med. 1993 Jan; 38(1 Suppl):66-72.
- 2) Speroff,L; Glass,RH; Kase,NG. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 5th ed. Williams and Wilkins, 1994, pp 291-311 (Prostaglandins).
- 3) Trofatter,KF et al. Preinduction cervical ripening with prostaglandin E2 (Prepidil) gel. Am. J. Obstet. Gynecol. 1985; 153(3): 268-71.
- 4) Keirse,MJ. Prostaglandins in preinduction cervical ripening. Meta-analysis of worldwide clinical experience. J. Reprod. Med. 1993 Jan; 38(1 Suppl):89-100.
- 5) Laube,DW; Zlatnik,FJ; Pitkin,RM. Preinduction cervical ripening with prostaglandin E2 intracervical gel. Obstet. Gynecol. 1986 Jul; 68(1):54-7.
- 6) Trofatter,KF Jr. Endocervical prostaglandin E2 gel for preinduction cervical ripening. Clinical trial results. J. Reprod. Med. 1993 Jan; 38(1 Suppl):78-82.
- 7) Rouben,D; Arias,F. A randomized trial of extra-amniotic saline infusion plus intracervical Foley catheter balloon versus prostaglandin E2 vaginal gel for ripening the cervix and inducing labor in patients with unfavorable cervixes. Obstet. Gynecol. 1993 Aug; 82(2):290-4.
- 8) Banfield,P. Modern management of labor. An educational course. Br. J. Obstet. Gynecol. 1993 Nov; 100:1043-7.
- 9) Buttino,L Jr; Garite,TJ. Intracervical prostaglandin in postdate pregnancy. A randomized trial. J. Reprod. Med. 1990 Feb; 35(2):155-8.
- 10) Nishioka,FY. Prostaglandin E2 preparations for preinduction cervical ripening. Pharmacy considerations. J. Reprod. Med. 1993 Jan; 38(1 Suppl):83-8.
- 11) Norman,M; Ekman,G; Malmstrom,A. Prostaglandin E2-induced ripening of the human cervix involves changes in proteoglycan metabolism. Obstet. Gynecol. 1993 Dec; 82(6):1013-20.
- 12) Bernstein,EP. Therapeutic considerations for preinduction cervical ripening with intracervical prostaglandin E2 gel. J. Reprod. Med. 1993 Jan; 38(1 Suppl):73-7.
- 13) Fletcher,H et al. Intravaginal misoprostol versus dinoprostone as cervical ripening and labor-inducing agents. Obstet. Gynecol. 1994 Feb; 83(2):244-7.
- 14) Jagani,N et al. Role of prostaglandin-induced cervical changes in labor induction. Obstet. Gynecol. 1984 Feb; 63(2):225-9.
- 15) De León, JF. Inducción de la maduración cervical y del trabajo de parto con prostaglandinas. Hospital de Ginecoobstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguro Social. 1995.
- 16) Lwanga,SK; Lemeshow,S. Determinación del tamaño de las muestras en los estudios sanitarios. Manual Práctico. Organización Mundial de la Salud, 1991.
- 17) Dawson,B; Trapp,RG. Bioestadística Médica. Ed. El Manual Moderno, S.A. México, 1993.
- 18) Bishop,EH. Pelvic scoring for elective induction. Obstetric Gynecol. 1964;24:266.
- 19) Bernstein,P et al. Cervical ripening and labor induction with prostaglandin E2 gel. A placebo-controlled study. Am. J. Obstet. Gynecol. 1987 Feb; 156(2):336-40.
- 20) Gilson,FJ; Izquierdo,LA; Chatterjee,MS et al. Prevention of cesarean section—Does intracervical dinoprostone work? West J Med 1993;159:149-52.

# Estudio piloto del proyecto “Determinantes de un Envejecimiento Sano en Costa Rica”

## I Parte: Selección y descripción sociodemográfica de la muestra utilizada

Adriana Laclé Murray\*

### Resumen

La Organización Mundial de la Salud, ha considerado prioritario la investigación sobre los determinantes de salud en el proceso del envejecimiento. Con este fin se realizó dentro del marco del proyecto “Determinantes de un Envejecimiento Sano”, conceptualizado como un estudio longitudinal y multinacional, un estudio piloto para probar la metodología del estudio madre en diferentes contextos culturales y geográficos. Se seleccionaron cuatro países: Costa Rica, Italia, Tailandia y Jamaica. El presente trabajo muestra la metodología utilizada en Costa Rica para seleccionar la muestra, su descripción sociodemográfica, sus limitaciones y su posible uso para comparar el perfil de la salud del adulto mayor, según zona urbano/rural de un Sistema Local de Salud.

**Descriptor:** adulto mayor, zona urbana/rural, condición socioeconómica.

### Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) tiene, como objetivo primordial la búsqueda continua de promover y mantener el derecho de las personas de tener una vida plena y significativa. Bajo este concepto, en 1987, la Asamblea Mundial de la Salud estableció un Programa Internacional de Investigación sobre el Envejecimiento, el cual identificó cuatro áreas prioritarias de investigación:

\* Instituto de Investigaciones en Salud, Universidad de Costa Rica.

#### Abreviaturas:

Organización Mundial de la Salud (OMS); Determinantes de un Envejecimiento Sano (DES); Censo de 1984 (CR-84)<sup>1</sup>; Perfil del Anciano de OPS 1984 (OPS-84)<sup>2</sup>; Estudio de Tercera Edad de Coronado- 1984 (ETEC-)<sup>3</sup>; Encuesta de hogares de 1994. (E-Hogar 94)<sup>4</sup>.

#### Correspondencia:

Adriana Laclé  
INISA, Universidad de CR.

- Determinantes de un Envejecimiento Sano (DES)
- Demencias asociadas a la edad.
- Cambios inmunológicos asociados a la edad
- Cambios nutricionales asociados con la edad, con énfasis especial en osteoporosis.

El proyecto “**Determinantes de un Envejecimiento Sano**”, se visualiza como un estudio longitudinal de cuatro años, multinacional, diseñado para identificar factores que afectan la realización plena del bienestar físico, mental, emocional, social y económico de los individuos conforme envejecen; asociándolos a **tres niveles de funcionamiento** (bueno, regular y malo), y cómo estos factores determinan el paso de un nivel a otro. El objetivo principal es identificar los factores que modulan la transición entre los diferentes estados de salud en el envejecimiento en diferentes sociedades:

*Salud <-> enfermedad o discapacidad <-> pérdida de función <-> pérdida de autonomía -> muerte.*

Debido a los conocidos problemas metodológicos de un diseño para estudios multinacionales y longitudinales, se estructuró un estudio piloto cuyo objetivo era probar el cuestionario (validez y confiabilidad de las preguntas) y el uso de los criterios seleccionados para clasificar funcionalidad. Además, detectar las dificultades en la selección de la muestra del trabajo de campo y de la implementación de las pruebas clínicas en diferentes contextos geográficos y culturales.

Para el estudio piloto se seleccionaron cuatro países: Costa Rica, Jamaica, Italia y Tailandia, requiriéndose una muestra **no** aleatoria en cuotas, estratificada por niveles de funcionalidad, sexo y edad de una zona urbana y otra rural en cada país. La edad mínima considerada fue de 55 años, al tomar en cuenta que hay muchos países con esperanza de vida alrededor de los 60 años, como era el caso de Tailandia.

Para aprovechar la infraestructura de este estudio en Costa Rica y poder hacer algunos análisis comparativos de nuestra población mayor, según su zona de residencia (urbano /rural), para la definición de programas de salud, se seleccionó una muestra pareada por sexo, grupos de edad y nivel de funcionalidad según zona de residencia. Se describe en este trabajo, la metodología utilizada en el plan piloto y las características sociodemográficas básicas de la muestra estudiada y su posible uso. Además se explican los criterios utilizados para definir los tres niveles de funcionalidad: bueno, regular y malo.

## Material y métodos

Este estudio se realizó en 1994-95 en Costa Rica, bajo la dirección del Programa de Investigación sobre Envejecimiento del Instituto de Investigaciones en Salud, Universidad de Costa Rica, auspiciado por la OMS y el National Institute of Aging de Estados Unidos.

### A. Muestra Plan Piloto

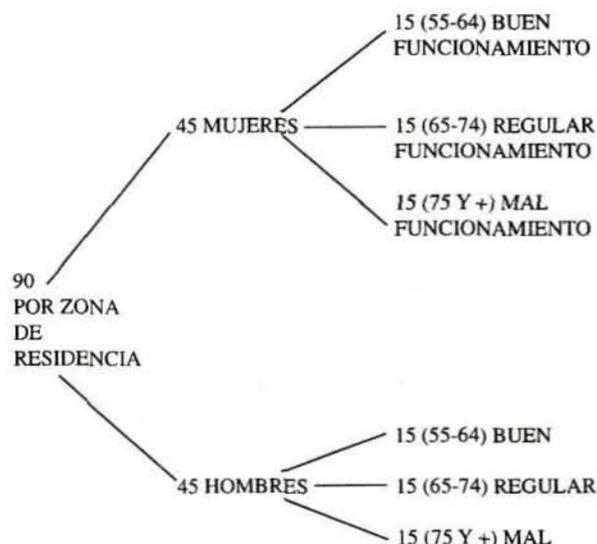
El objetivo del plan piloto fue probar la metodología del trabajo de campo, el cuestionario de tamizaje para ubicar las personas en tres niveles de funcionalidad y luego pasar el cuestionario principal en una submuestra seleccionada según cuotas por edad, sexo y funcionalidad en dos escenarios: rural y urbano para todos los países involucrados. Además, sirvió para afinar los criterios de selección de los niveles de funcionamiento: bueno, regular o malo. No se requería una muestra aleatoria para este objetivo, pero en Costa Rica se decidió utilizar muestras independientes pareadas por sexo, edad y funcionalidad de una zona urbana y otra rural de una área geográfica específica. Estas zonas se seleccionaron, por razones logísticas, del área de atracción del Sistema Local de Salud: Clínica Dr. Marcial Fallas, Desamparados, con el fin de que sus resultados permitieran tener un perfil del adulto mayor usuario potencial de ésta.

### Población

La población urbana correspondió al distrito doceavo, Gravilias, del cantón de Desamparados de la provincia de San José. La población rural fue seleccionada del área cubierta por el Programa de Salud Rural de San Juan Norte de Tobosí que incluyó los segmentos censales rurales del distrito cuarto del cantón de Desamparados y 6 segmentos censales del séptimo distrito, Coralillo, del cantón Central de la Provincia de Cartago.

### Selección de la muestra

Primero, se realizó un tamizaje para categorizar la población en grados de funcionalidad. Luego, se obtuvo una submuestra de 90 individuos por zona de residencia, estratificada por sexo, 3 grupos de edad y 3 niveles de funcionalidad para el cuestionario principal según el siguiente esquema de cuotas:



**Muestra Urbana:** Se seleccionó una muestra de la población de 55 años y más, utilizando un muestreo sistemático por conglomerados de segmentos censales del distrito de Gravilias. Dos grupos de conglomerados de 7 segmentos fueron seleccionados aleatoriamente y cada segmento fue visitado casa por casa, encuestando un individuo en cada domicilio. Se pasó un cuestionario precodificado y pruebas clínicas para categorizar el grado de funcionalidad de cada persona (encuesta de tamizaje; Anexo No. 1). Se encuestó un total de 135 individuos, 77 de sexo femenino y 58 del masculino. Luego se ubicaron los individuos, estratificados por sexo, edad y funcionalidad en las cuotas respectivas. (n=90)

**Muestra Rural:** El 50% de la población de 55 años y más del área cubierta por el Programa de Salud Rural fue visitada en su domicilio, encuestándose una persona por casa, excepto si existían personas de más de 75 años, las que fueron encuestadas en su totalidad. Se encuestó un total de 126 personas, 68 del sexo femenino y 58 del masculino y una vez categorizados en niveles de funcionalidad se llenaron al azar las cuotas para la muestra final. (n=90)

### B. Instrumentos Utilizados

**1. Encuesta de tamizaje:** Cuestionario precodificado en entrevista domiciliar que incluyó las siguientes pruebas: (duración de 20-30 min): (Anexo No 1).

**1.1 Escala de autonomía física:** Escala de Actividades del Diario Vivir. (ADV) (8 ítems)

**1.2 Movilidad gruesa:** Autoinforme de capacidad de funcionamiento físico grueso y movilidad. (7 ítems)

**1.3 Prueba de "semi- tandem stand":** Permanencia en equilibrio con el talón del pie derecho a la par del primer orjejo del pie izq.

**1.4 Prueba de "side by side stand"** "Permanencia en equilibrio con los pies juntos"

1.5 "Caminata" (Tiempo para caminar 2.5 mts. dos veces)

1.6 **Funcion mental: 6a. Examen de mini mental de Folstein** modificado (29 Items)

**6b. Recordatorio inmediato de un cuento corto** (6 items)

1.7 **Actividades del diario vivir instrumentales (ADVI)** Dificultad y asistencia en ADV instrumentales, según un informante cercano (7 items)

2. **Encuesta Principal** Consistió en una encuesta domiciliar precodificada y pruebas clínicas en que se incluyeron las siguientes categorías:

**Cuestionario:**

1. Enfermedad y lesiones
2. Factores demográficos y socioeconómicos
3. Factores socioculturales
4. Servicios de salud y hábitos en salud
5. Educación
6. Factores ambientales

**Pruebas Clínicas:**

1. Presion Arterial
2. Medidas antropométricas
3. Agudez visual
4. Pruebas de movilidad motora gruesa y fina del Estudio epidemiológico del sureste de U.S.A. (EPESE).
5. Espirometría

## Resultados

**1. Niveles de Funcionalidad: Criterios para la categorización en tres niveles de funcionamiento.** Los resultados de las 7 variables de la prueba de tamizaje fueron analizadas, según su comportamiento y grado de correlación con la valoración subjetiva de las encuestadoras del estado funcional del entrevistado en un buen, regular o mal funcionamiento. Esto permitió afinar los criterios de selección de los cortes de cada variable para la construcción de las tres categorías. El criterio final utilizado se muestra en la Tabla No. 1.

**2. Aspectos Demográficos y Socio-Económicos de la muestra.** Los resultados de seis variables demográficas y socioeconómicas relevantes para cualquier valoración integral en salud de una persona se muestran según su comportamiento por zona:

En cuanto al estado civil, la condición predominante es el ser casado en hombres (69%) y ser viuda (42.2%) en las mujeres. (Tabla No. 2) No se encontró diferencias significativas entre urbano y rural en la distribución porcentual de todas las categorías. (Figura No. 1)

Con respecto al nivel de instrucción, se muestra una baja escolaridad en general, tanto en zona urbana como rural, siendo en esta última de 98.8% de primaria o menos. (Figura No. 2).

**TABLA 1**  
**Categorización en tres niveles de funcionamiento**

VARIABLE	CRITERIOS PARA UN FUNCIONAMIENTO		
	Bueno	Regular	Malo
1 Escala de Autonomía Física	Cero Discapacidad	Cero Discapacidad	Una o más discapacidades
2. Movilidad Gruesa	No más de una prueba mal reportada	No más de una prueba mal reportada	2 a 3 pruebas mal reportadas
3. Prueba de "Semi- Tandem Stand"	Permanece 10 seg o más	Permanece 10 seg o más	No puede o permanece < 10 seg
4. Prueba de "Side By Side Stand"	Permanece 10 seg o más	Permanece 10 seg o más	No puede o permanece < 10 seg
5. "Caminata"	Sumatoria caminata menor de 10 segundos	Sumatoria caminata de 11-12 segundos	Suma caminata > 12 seg. o no puede
6a. Examen de Mini Mental De Folstein	No más de tres errores	No más de 5 errores	6 errores o más
6b. Recordatorio de un Cuento Corto	Recordar 3 o más de los 6 elementos	Recordar 2 o más de los 6 elementos	Recordar uno o ningún elemento
7. Actividades del Diario Vivir Instrumentales por informante cercano	Máximo una dificultad reportada	2 - 4 dificultades reportadas	Más de 4 dificultades reportadas

**TABLA 2**  
Distribución porcentual de la población de 60 años y más de C.R.-84, ETEC y DES según estado civil y sexo

ESTADO CIVIL	HOMBRES			MUJERES		
	C.R.-84	ETEC	DES	C.R.-84	ETEC	DES
Soltero	10.4	10.9	7.9	17.4	14.2	11.1
Casado	65.0	69.1	68.5	39.0	39.4	33.3
Separado	3.5	3.4	5.6	5.1	6.1	8.9
Unión libre	8.4	3.7	3.4	4.1	0.9	1.1
Viudo	11.9	11.9	13.5	32.9	37.5	42.2
Divorciado	0.9	1.0	1.1	1.6	1.9	3.3

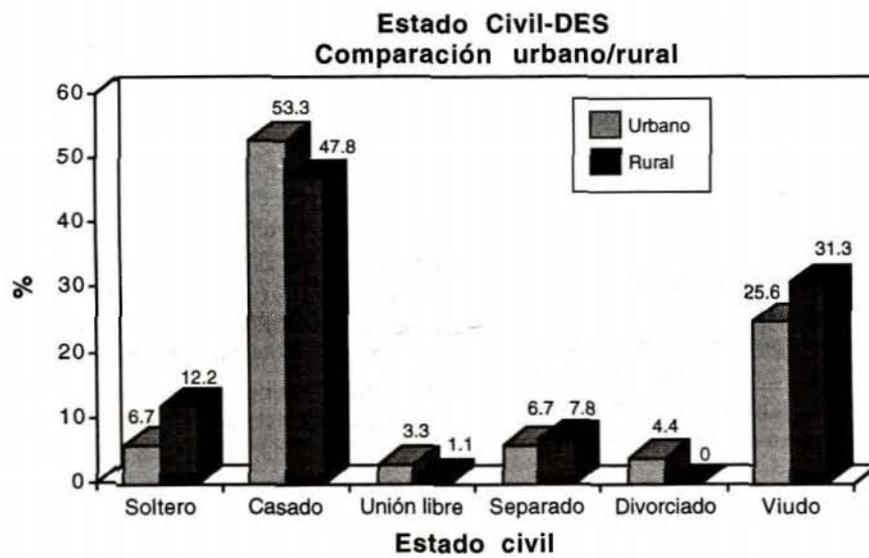


Figura 1.

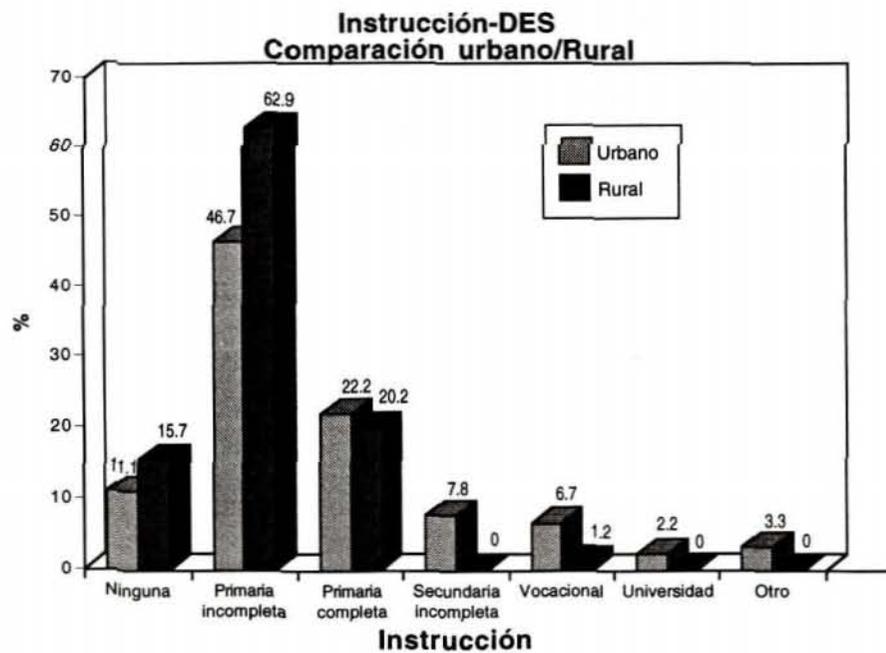


Figura 2.

La condición de jefe de hogar la obtuvo en primer lugar el encuestado con un 65%, luego 16.9% recayó en el conyugue y el 18.2% en otros parientes.

El 81.2% de los encuestados se encontraban no activos en el momento de la entrevista. Cuando se les preguntó que tipo de trabajo realizaba antes o al momento de la entrevista, un alto porcentaje dijo que estaba trabajando tierra propia: (U: 5.6%, R: 29.7%) o la trabajó (U: 34.1%, R: 66.6%). En la zona urbana la mayoría habían trabajado en algún momento fuera de la casa. (U: 83.3%, R: 57.1%).

La mayoría de los encuestados tenían vivienda propia, tanto en zona urbana (90.8%) como en zona rural (88.8%). Solo el 5.7% (U) y 3.3% (R) alquilaba, en zona rural el 2.2% se la prestaban.

Los ingresos, aunque no es una variable muy confiable, ya que usualmente tiene un sesgo por la desconfianza del encuestado con este tipo de pregunta directa, nos refleja que las áreas estudiadas son en su mayoría de clase media y media baja, teniendo una menor condición económica el área rural. (Figura No. 3).

## Discusión

### Limitación y posibles usos del marco muestral de DES

La muestra de DES está estratificada por edad, sexo y funcionalidad, por lo cual no se puede comparar con datos de población general. Esta no sigue la distribución proporcional tanto para edad como sexo, estando el sexo masculino y los muy ancianos ponderados de más y además, está dividida en tres niveles de funcionalidad. Aun así, esta muestra es de una población que como cohorte, tiene un comportamiento histórico

en el tiempo de solo 10 años de diferencia a otros estudios nacionales importantes como son: el censo de 1984 (CR-84),<sup>1</sup> el Perfil del Anciano de OPS 1984 (OPS-84)<sup>2</sup>, o de áreas particulares como es el Estudio de Tercera Edad de Coronado- ETEC-1984<sup>3</sup>. Se presentan los datos de algunas variables socioeconómicas y demográficas de DES y estos estudios, para ilustrar las posibles diferencias derivadas del tipo de muestreo utilizado. También se compara con algunos datos del módulo sobre ancianos de la encuesta de hogares de 1994 (E-Hogar 94)<sup>4</sup>, estudio realizado en el mismo período que DES pero con una muestra representativa de C.R. Por otro lado, al utilizarse dos muestra independientes, una rural y otra urbana, pareada por sexo, edad y funcionalidad, nos permite hacer un análisis de las variables estudiadas según zona de residencia.

### Aspectos Demográficos y Socio-Económicos

La distribución por condición de estado marital, es similar entre los datos de la población en general de Costa Rica en 1984 y ETEC y difieren en algunas categorías con DES, por lo antes citado en relación a la muestra utilizada. Por ejemplo, existe un menor porcentaje de mujeres casadas, 33%, y mayor viudez 42% en DES que en los otros estudios, promedio de 39% y 35% respectivamente. (Tabla No. 2) Estas diferencias se explican por si solas, pues el grupo de 75 años y más está mayormente representado en DES y entre más edad existe mayor probabilidad de haber enviudado. En general podemos decir, que se mantienen la distribución esperada en este grupo poblacional, resaltando el elevado porcentaje de viudez, principalmente en las mujeres; puntualizando unos de los temas a analizar y profundizar en la problemática gerontológica, *la gran cantidad de mujeres mayores y solas*.

Ingreso según rangos en colones  
1994: \$=187 colones

A: 25.000 o menos  
C: 51-100.000

B: 26-50.000  
D: 101-150.000

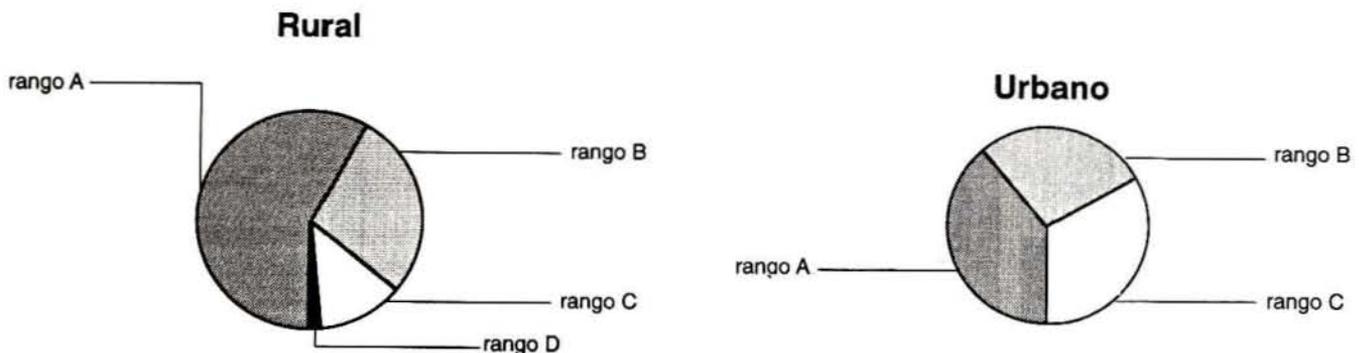


Figura 3

Los datos en relación a la condición de instrucción, dicotimizadas en dos grandes categorías, primaria o menos, secundaria o más, muestran muy poca diferencia entre los diferentes estudios. (Tabla No. 3). Al desglosarse en otras categorías el panorama cambia, teniendo los dos estudios del área metropolitana un menor porcentaje en la categoría de *ningún tipo* de instrucción, ETEC con 11.8% y DES del 13.4%, mientras para todo el país ésta llegó casi a un cuarto de la población anciana, CENSO-84 (23.6%) y OPS-84 (24 %). Estos resultados corroboraron las diferencias de desarrollo desigual conocidas entre las poblaciones de la meseta central y las de fuera de ella.

**TABLA 3**  
**Distribución porcentual de las personas de 60 años y más de varios Estudios Nacionales y DES según Condición de Instrucción**

Estudio	Condición de instrucción	
	Primaria o menos	Secundaria o más
C.R.-84	89.1%	10.9%
OPS 84	89.5%	10.5%
E-HOGAR 94	87.5%	12.4%
ETEC	89.6%	10.1%
DES	89.4%	10.6%

Al analizar los datos de instrucción dentro de DES según zona, se muestra que en la zona rural no existió posibilidad para proseguir los estudios más allá de primaria, como ocurre todavía en muchas zonas rurales de nuestro país. (Figura No. 2)

Con respecto a la jefatura del hogar, se encuentra un porcentaje mayor de jefes de hogar en DES (65%), que en los estudios nacionales (Censo-84: 55.4%, ETEC: 51.9% y E-Hogar 94: 58.4%); resultado esperado por el tipo de muestreo utilizado, al existir mayor representación del sexo masculino en la muestra que en la distribución conocida de este grupo de edad. Aún así, se muestra que a pesar de la edad, nuestros mayores continúan ejerciendo en un alto porcentaje la jefatura de hogar, dato positivo para mantener su autoestima.

En cuanto a la condición de actividad, existen menos personas activas en DES (17.1%) en relación a los otros estudios (Censo-84 (22.3%), OPS-84 (21.9%) ETEC (21.1%) Hogar-94 (22.9%) al estar los muy ancianos (75 años y más) más representados en DES; sesgo dado por el tipo de muestreo. Al analizar esta variable según el tipo de trabajo realizado por zona, se encuentran resultados lógicos: en la zona urbana el trabajo realizado es más fuera de la casa, mientras que en la zona rural el trabajo se con-

centra en la tierra propia. Interesante es que las personas que actualmente viven en zona urbana alguna vez (34.4%) trabajaron tierra propia y todavía un 5.6% lo hace, remanentes de nuestra historia ligada a la tierra.

La tenencia de la vivienda es similar en ambas zonas de residencia y es un factor positivo para la condición socioeconómico del anciano, que la mayoría tengan casa propia.

De acuerdo al análisis realizado se puede concluir que la muestra de DES corresponde a una población de clase media baja, propietaria en su mayoría de su vivienda, de baja escolaridad y todavía ligada al quehacer rural, aún viviendo en zona urbana. Los resultados del estudio no se pueden usar para hacer inferencia a nivel nacional, pero si nos permite la comparación a nivel de urbano/rural de las variables estudiadas. Esta muestra nos permitirá ilustrar como influye en la condición de salud de las personas mayores su zona de residencia y también, las asociaciones que existan con los tres diferentes niveles de funcionamiento. El análisis de más de 100 variables estudiadas relacionadas con morbilidad, salud autopercebida, acceso a los servicios de salud, pruebas clínicas y otras, nos darán un panorama muy completo del perfil socioeconómico y de salud de nuestros mayores del área particular estudiada: área de atracción de la Clínica Marcial Fallas; esperamos que sean considerados estos resultados para la planificación de la atención integral del adulto mayor a nivel primario como secundario de este Sistema Local de Salud.

## Referencias

1. CELADE. Perfil sociodemográfico de los ancianos en Costa Rica. En: Tres enfoques metodológicos para el estudio de la condición social de los ancianos. El caso de Costa Rica Costa Rica, Serie 01. No. 1006: CEPAL/CELADE, 1990: 26-56.
2. Pan American Health Organization. A Profile of the Elderly in Costa Rica, Technical Paper No. 29. Washington D.C., U.S.A: Pan American Health Organization, 1990.
3. Laclé, A. Estudio de Tercera Edad de Coronado (ETEC). Monografía Serie Salud del Adulto 90-01, OPS/OMS, San José, Costa Rica. 1990: 9-31.
4. Barquero, J. Principales resultados del módulo para personas de 60 y más en 1994: En: La población de 60 años y más en Costa Rica. Dinámica demográfica y situación actual. Instituto Investigaciones Sociales, Universidad de Costa Rica, 1995: 31-37.
5. Folstein MF, Folstein SE Mchugh PR "Mini Mental State" a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatric Res 1975; 12: 189 (Modificado en el Hospital Blanco Cervantes).

## ANEXO I.- CUESTIONARIO DE TAMIZAJE - DES

### 1. ESCALA DE AUTONOMIA FISICA ( si o no)

- 1.1 Puedo comer
- 1.2 Puedo vestirse o desvestirse
- 1.3 Puede cuidar su apariencia
- 1.4 Puede caminar
- 1.5 Puede acostarse y levantarse de la cama
- 1.6 Puede bañarse o tomar una ducha
- 1.7 Tiene algún problema para llegar al servicio sanitario a tiempo
- 1.8 Cuantas veces tiene "accidentes" para controlar la orina o las heces

### 2. MOBILIDAD MOTORA GRUESA (G° de dificultad: ninguna, poca, mucha)

- 2.1 Puede hacer trabajo pesado de la casa
- 2.2 Puede Ud. caminar 1Km de distancia
- 2.3 Si puede cuanta dificultad tiene?
- 2.4 Cuanta dificultad tiene para jalar o empujar objetos grandes
- 2.5 Como realiza los movimientos de hincarse, agacharse o acucillarse para recoger objetos del suelo
- 2.6 Alzar o llevar un objeto de menos de 5Kg
- 2.7 Alzar o extender los brazos por encima de los hombros
- 2.8 Manejar objetos pequeños ejm: monedas

### 3. PRUEBA "PERMANENCIA EN EQUILIBRIO" ("Semi tandem stand")

- 3.1 Registre el número de segundos (hasta 10 segundos) que se mantiene parado con el talón de un pie a la par del 1er.ortejo del otro pie

### 4. PRUEBA "PERMANENCIA EN EQUILIBRIO CON LOS PIES JUNTOS" ("Side by side stand")

- 4.1 Registre el número de segundos (hasta 10 segundos) que se mantiene parado con los pies juntos

### 5. "CAMINATA" (TIEMPO PARA CAMINAR 2.5 MTS DOS VECES)

- 5.1 Tiempo de caminata completa

### 6. FUNCION MENTAL

#### A. EXAMEN MINI MENTAL DE FOLSTEIN MODIFICADO ORIENTACION

- 6.1 En que día de la semana estamos?
- 6.2 Cuál es la fecha de hoy?
- 6.3 En qué mes estamos?
- 6.4 En qué año estamos?
- 6.4.1 En qué estación climática estamos?
- 6.5 En qué país estamos?
- 6.5.1 En qué lugar estamos ahora?
- 6.6 En qué ciudad estamos?
- 6.7 En qué provincia estamos?
- 6.8 Cuál es el nombre del presidente de este país?

**REGISTRO** - Nombrar los objetos y que los repita inmediatamente

- 6.9 Si recordó Naranja - 1 punto
- 6.10 Si recordó Casa - 1 punto
- 6.11 Si recordó Gato - 1 punto

### CALCULO Y ATENCION

- 6.12 Si yo tengo 20 colones y le doy 5 colones a usted cuánto me queda a mí?
- 6.13 Si un kilo de arroz cuesta 20 colones cuánto costaría 2 kilos de arroz?
- 6.14 Cuánto costaría 3 kilos de arroz?
- 6.15 Y cuánto para 4 kilos?  
(Muestre dos monedas de diez (10) colones)
- 6.16 Cuánto dinero hay aquí?
- 6.17 Si alguien le diera esta cantidad como vuelto de 100 colones, cuánta plata habría Ud. gastado?
- 6.17.1 Si a 150 colones se le quita 50, cuánto le queda; y si le quita 25 colones más, cuánto le queda; y así sucesivamente hasta llegar a cero.

### RECORDATORIO

- 6.18 Puede repetirme los tres objetos, que le pedí que recordara hace algunos minutos

### LENGUAJE

- 6.19 ¿Qué es esto? (Muestra un bolígrafo)
- 6.20 ¿Qué es esto? (Señale un reloj)
- 6.21 ¿Qué es esto? (Toque una silla)
- 6.22 ¿Y estos? (Señale la punta de los zapatos)
- 6.23 ¿Cómo se llaman éstos? (Muestre los nudillos de las manos)
- 6.24 ¿Cómo se llama esto? (Señale su codo)
- 6.25 ¿Esta parte del cuerpo como se llama? (Señale su hombro)
- 6.26.1 Vea el dibujo y haga lo que esta persona está haciendo (Persona con mano alzada)
- 6.26.2 Repita la frase: "De un plato, tres tristes tigres trigo comieron"
- 6.27 Tome esta hoja de papel con la mano derecha
- 6.28 Dóblela a la mitad
- 6.29 Y póngalea en el suelo
- 6.29.1 Lea esta frase y haga lo que dice: "Cierre los ojos"
- 6.29.2 Escriba una frase
- 6.29.3 Dibuje un diseño

### B. RECORDATORIO INMEDIATO DE UN CUENTO - Se cuenta el cuento y se pide que lo repita - Debe contestar las 6 ideas principales

- 6.30 Tres niños
- 6.31 Casa en llamas
- 6.32 Persona entró a la casa
- 6.33 Niños rescatados
- 6.34 Lesiones menores
- 6.35 Todos bien

### 7. ACTIVIDADES DEL DIARIO VIVIR INSTRUMENTALES (ADVI)

- 7.1 Tiene alguna dificultad en los quehaceres de la casa
- 7.2 Ha notado alguna pérdida en la capacidad de realizar alguna habilidad manual o "hobby"
- 7.3 Ha cambiado su habilidad en el manejo de dinero?
- 7.4 Se molesta cuando le cambian su rutina
- 7.5 Ha notado Ud. un cambio en su pensar o razonar
- 7.6 Tiene dificultad para alimentarse por sí solo?
- 7.7 Tiene dificultad para vestirse?
- 7.8 Tiene dificultad para usar el servicio sanitario a tiempo?

# Estudio piloto del proyecto “Determinantes de un Envejecimiento Sano en Costa Rica”

## II Parte: Morbilidad en el adulto mayor: comparación de una comunidad urbana y otra rural en Costa Rica

Adriana Laclé Murray\*

### Resumen

El envejecimiento de la población costarricense implica la presencia en la población senescente, a un plazo determinado (14% de la población para el 2025), de niveles de riesgo de sufrir estados patológicos específicos en especial de enfermedades crónicas. Para establecer cualquier política nacional en materia de atención en salud, tanto preventiva como asistencial para este grupo poblacional, se requiere conocer la extensión y naturaleza de las enfermedades asociadas al envejecimiento (en especial las enfermedades crónicas) y las variaciones culturales y sociales de los grupos (ej: nivel de ingresos, zona urbano/rural). El marco muestral de la investigación “Determinantes De Un Envejecimiento Sano”, permite comparar algunas variables como la prevalencia autoreferida de enfermedades crónicas y enfermedades que limitan la autonomía del anciano según su zona de residencia. El presente trabajo ilustra los resultados de la prevalencia autoreferida de la morbilidad según zona urbana o rural de enfermedades crónicas más comunes, incontinencia urinaria, nicturia, tinitus, insomnio, y capacidad auditiva. No se encontraron diferencias significativas entre las zonas de residencia excepto para el accidente vascular cerebral.

**Descriptor:** Adulto mayor, zona urbana /rural, morbilidad, autonomía.

\* Instituto de Investigaciones en Salud, UCR.

#### Abreviaturas:

urbana (U); rural (R); Hipertensión Arterial (HTA); Accidente Vascular Cerebral (AVC); Diabetes (DM); Estudio de Tercera Edad de Coronado- 1984 (ETEC-)<sup>3</sup>.

#### Correspondencia:

Adriana Laclé, INISA,  
Universidad de Costa Rica

### Introducción

La dinámica actual de la población costarricense, caracterizada por la disminución de las tasas de sus componentes básicos, mortalidad y fecundidad, lleva a un cambio en la estructura de su población envejeciéndola, con lo cual la calidad de los problemas futuros en todos sus ámbitos, serán diferentes a los actuales al pasar de una sociedad joven a una sociedad envejecida, particularmente, en el campo de la atención en salud. Estos cambios demográficos implican la presencia en la población senescente, a un plazo determinado (14% de la población para el 2025)<sup>1</sup>, de niveles de riesgo de sufrir estados patológicos específicos, en especial enfermedades crónicas. Para mejorar la calidad de vida de este grupo poblacional y para brindar una adecuada atención en salud, tanto preventiva como asistencial, se requiere conocer su morbilidad tanto en las enfermedades crónicas como aquellas, que afectan su autonomía. Este estudio presenta un primer acercamiento a esta problemática.

### Metodología

La investigación “Determinantes de un Envejecimiento Sano” (DES) de la Organización Mundial de la Salud/Universidad de Costa Rica realizada en 1994-95,<sup>2</sup> usó un marco muestral que permite comparar algunas variables incluidas en el estudio como la prevalencia autoreferida de enfermedades crónicas y enfermedades que limitan la autonomía del anciano según su zona de residencia.

Esta condición de zona de residencia: urbana (U) vs rural (R), se estudió bajo este marco con una muestra estratificada por sexo, edad y funcionalidad de personas mayores de 55 años de dos comunidades: una urbana (distrito Gravilias, Desamparados) y otra rural (distrito Coralillo del cantón Central de Cartago). Los datos fueron recolectados por medio de un cuestionario pre-

dificado en visita domiciliar. Para el análisis estadístico de las muestras urbano/rural (independientes y pareadas) se usó el chi-cuadrado para variables categóricas y la prueba de t para igualdad de medias para las variables continuas; con una confianza del 95%, utilizando el paquete SPSS para Windows.

## Resultados

### MORBILIDAD

#### Enfermedades crónicas

##### 1. Prevalencia autoreferida de algunas enfermedades crónicas

En la Tabla 1 se ilustra el porcentaje de encuestados que auto-refirieron tener alguna enfermedad crónica, según el listado pre-determinado en el cuestionario. La artritis/artrosis fue la condición de mayor prevalencia y la hipertensión arterial (HTA) ocupó el segundo lugar. Se encontraron prevalencias similares para cada patología al comparar la zona de residencia: urbana y rural. No se encontró diferencias significativas entre ambas zonas excepto en el accidente vascular cerebral (AVC) (Figura 1). La anemia también tuvo diferencia significativa, pero no hubo buena correlación al comparar las personas que refirieron tener anemia, y los niveles de hemoglobina, por lo que los resultados de esta variable no son confiables.

**TABLA 1**  
Porcentaje del total de encuestados tanto urbano como rurales que respondieron tener una enfermedad crónica y su orden según orden de prevalencia

Enfermedad crónica	%	Orden
Anemia	9.0	9
Artritis	44.2	1
Bronquitis	21.1	3
Cancer	1.1	12
Catarata	15.2	4
Diabetes	12.0	7
Fractura	12.2	6
Glaucoma	10.3	8
Ataque Cardíaco	6.1	10
Problema Corazón	13.5	5
Hipertensión	33.7	2
Acc.Vascular Cerebral	4.3	11
Tuberculosis	0.6	13

El promedio por persona de las 13 enfermedades crónicas evaluadas fue de  $1.76 \pm 1.45$  con una mediana y moda de 2; no se presentaron diferencias significativas entre zona urbana y rural. Si existe una tendencia a un mayor número de enfermedades autoreferidas en el sexo femenino que en el masculino, aunque no estadísticamente significativa.

La presencia de las 6 enfermedades crónicas que están en los primeros lugares de causa de muerte de el adulto mayor: infarto de miocardio, diabetes (DM), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, AVC, HTA y cardiopatía fue alta, con alrededor de 34% de los encuestados tanto urbanos como rurales con por lo menos una de ellas (Tabla 2); su promedio fue de  $.83 \pm 1.01$  con una mediana de 1. No se presentó diferencias significativas entre zonas ( $\lambda^2=4.69, P>0.196$ ).

**TABLA 2**  
Número total de las enfermedades crónicas\* por persona según zona de residencia

Número de enfermedades crónicas	Zona Urbana		Zona Rural	
	n	%	n	%
Ninguna	36	40.0	42	46.7
Una	27	30.0	34	37.8
Dos	20	22.2	10	11.1
Tres	5	5.6	4	4.4
Cuatro	0	0	0	0
Cinco	1	1.1	0	0
Seis	1	1.1	0	0
Total	90	100.0	90	100.0

El número total de enfermedades crónicas relacionadas con mortalidad por persona en la zona urbana no presentó una tendencia a aumentar conforme a la edad, no así en la zona rural, en donde analizándolo por grupos de edad en décadas (aún con el limitante de la n pequeña) se presentó una tendencia significativa (chi cuadrado de 5.36 con una  $p>0.0205$  según Mantel-Haenszel) con cada decada, y una relación de desigualdad de 3.5 (I.C.al 95% = 1.06-11.84) entre los grupos de edad de 55-64 y de 75 y más.

##### 2. Patologías frecuentes que afectan la autonomía

Se ilustra en el Figura No. 2 el porcentaje autoreferido según zona de residencia, de las patologías más frecuentes que podrían limitar la autonomía de las personas, ya sea limitándoles su movilidad (incontinencia urinaria), alterando su salud mental por falta de sueño (nicturia, insomnio, acúfenos) o limitando sus relaciones sociales (mala audición). No se encontró diferencias significativas por zona.

La incontinencia urinaria tuvo una baja prevalencia en general (8-15%), pero aumentó según la edad y fue más prevalente en las mujeres; no presentó diferencias entre zona urbana y rural.

Más del 75% de los encuestados refirieron levantarse a orinar a menudo (50%) u ocasionalmente (25%) en la noche, no se observaron diferencias entre zonas. (Figura No. 3)

### Prevalencia de enfermedades crónicas DES

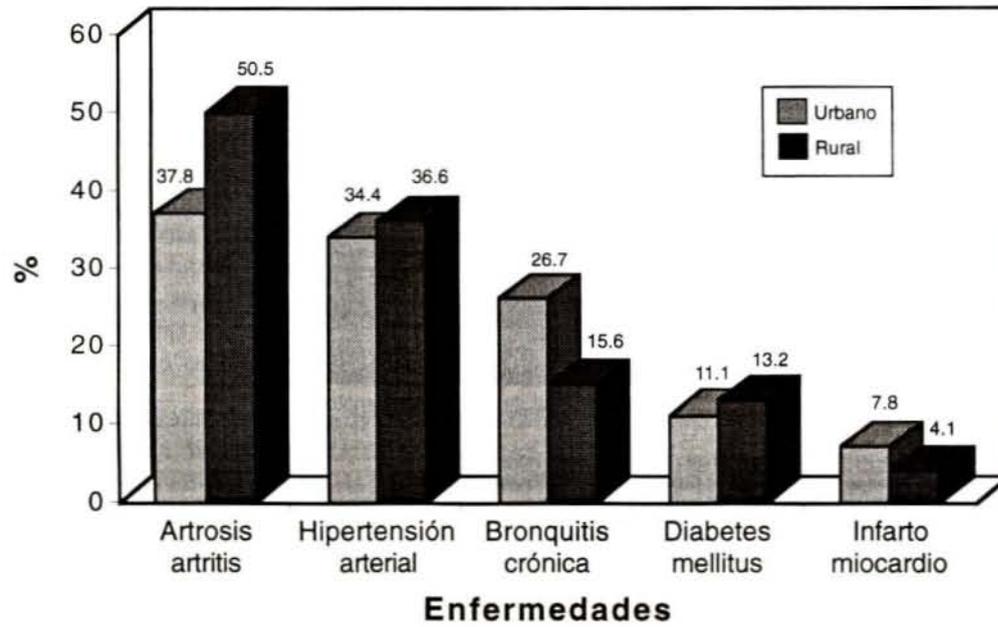


Figura 1

### Prevalencia de otras enfermedades DES

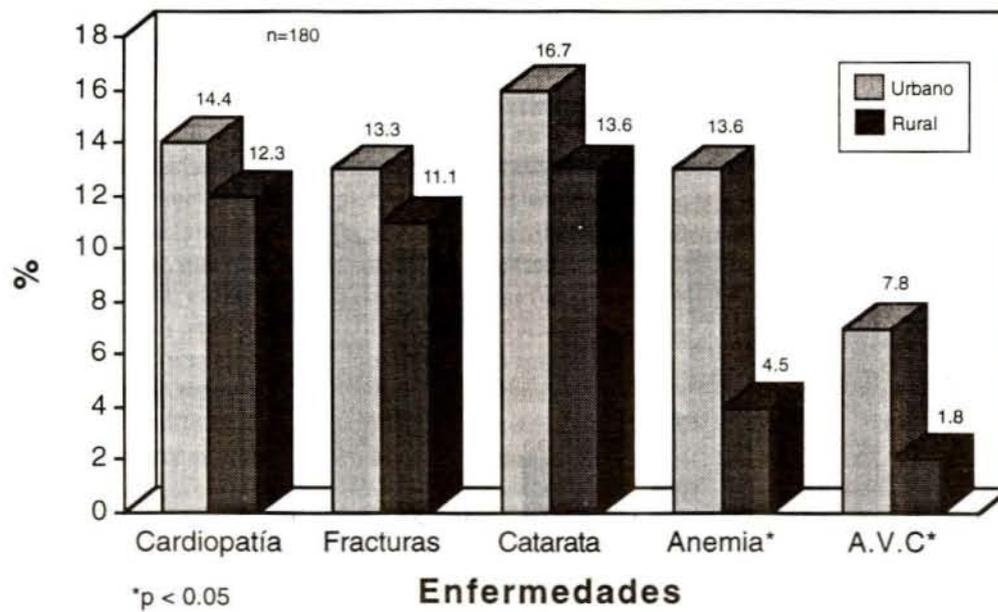


Figura 2

### Prevalencia autoreferida de patologías que alteran la autonomía

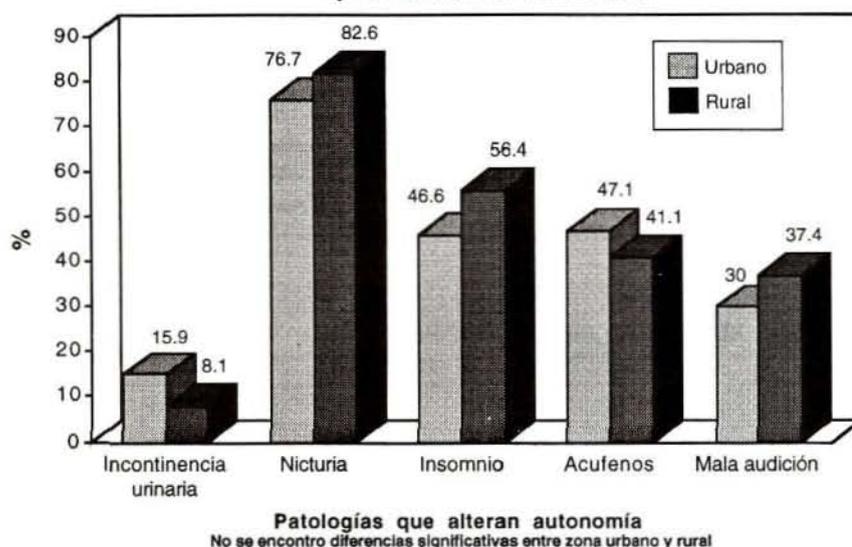


Figura 3

El insomnio es frecuente en el adulto mayor, con una prevalencia autoreferida cercana al 50% de los encuestados, tanto en zona urbana como rural, sin existir diferencia significativa entre zonas.

Los ruidos o timbres en los oídos o cabeza presentaron una prevalencia alta de alrededor del 45% en ambas zonas, sin ser éstas diferentes estadísticamente. Tampoco mostró un patrón uniforme en relación al sexo, ni de aumentar a mayor edad.

El porcentaje de dificultad para oír autoreferida no presentó diferencia entre zonas, pero sí varió entre los grupos de edad y sexo, con una ligera tendencia de que a mayor edad más problemas de audición; no así en los hombres rurales. Por el tamaño de la muestra no se puede llegar a ninguna conclusión, sólo referir las tendencias (Figura No. 4). El uso de un aparato auditivo externo fue poco común; solo dos personas lo tenían y no lo usaban.

### % Dificultad para oír (Autoreferido)

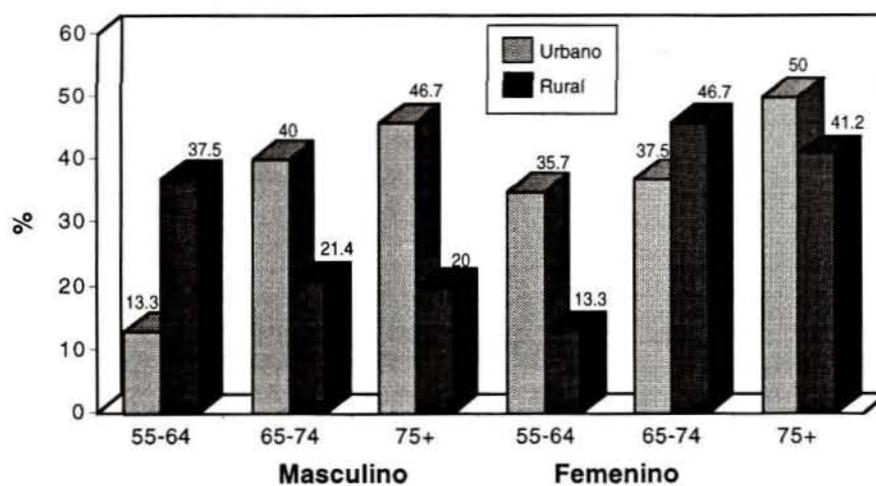


Figura 4

## Discusión

La prevalencia de las enfermedades crónicas más importantes en el adulto mayor autoreferidas en este estudio, artrosis (44.2%), HTA (33.7%) y DM (12%), es alta aunque menor (excepto en la DM) que la de otros estudios tanto nacionales, Estudio de Tercera Edad de Coronado ETEC<sup>3</sup> (50.9%, 38.4%, 13.9% respectivamente) como de Estados Unidos.<sup>4,5</sup> (46.5%, 40-41% 8.5-10%). Esto puede deberse a la estratificación de la muestra por sexo y edad; aún así, mantienen su orden según su prevalencia. Concuerdan, además su posición en orden de importancia con el porcentaje de consultas externas en la C.C.S.S en 1992<sup>6</sup> para este grupo etáreo. Las patologías que afectan la autonomía también son altamente prevalentes y la mayoría de los médicos no percibimos éstas como importantes de intervenir.

Además de corroborar la alta prevalencia de las enfermedades crónicas más comunes, lo importante de los resultados mostrados es que no parece haber diferencias significativas entre la morbilidad crónica de la zona urbana y la rural. La única patología que presentó diferencia significativa fue el Accidente Vascular Cerebral y merece discutirse. Esta patología tuvo una prevalencia (7%) en zona urbana similar a la de ETEC que también es población urbana en su mayoría. No tenemos estudios epidemiológicos en Costa Rica, para compararlos con otras zona rurales. Aprovechando resultados de otras variables incluidas en este estudio que son factores de riesgo para el AVC, podríamos hacer un ejercicio hipotético, de analizar que variables nos podrían estar condicionando esta diferencia: HTA, obesidad y/o acceso a los servicios de salud? La zona rural presenta una desigualdad negativa en relación a los accesos a los servicios de salud demostrado por una diferencia significativa en relación a la visita al médico general, al especialista, a la hospitalización y a la práctica de chequeo médico regular<sup>7</sup>. La media de la presión arterial sistólica presentó una diferencia significativa entre zona urbana y rural, siendo la oportunidad de no tener un buen control de la HTA sistólica 1.6 mayor en la zona rural que en la zona urbana; en relación a la presión arterial diastólica no hubo diferencias entre zonas.<sup>8</sup> Ambas variables analizadas, nos inclinarían a pensar que el AVC sería más prevalente en zona rural, que en zona urbana, pero no es así. Analicemos la obesidad: el índice de masa corporal no fue diferente para las mujeres entre zonas, mientras que en el sexo masculino si se presentó una razón de riesgo de 2 para la zona urbana de tener sobrepeso versus zona rural<sup>9</sup>. Aquí encontramos una variable que nos podría explicar una de las razones de la prevalencia del AVC mayor en zona urbana. El sedentarismo y el

estres, otros dos factores de riesgo importantes, no fueron investigados... ¿qué podemos decir? Insistimos que para poder establecer cualquier política nacional en materia de atención en salud, tanto preventiva como asistencial para este grupo poblacional, se requiere conocer la extensión y naturaleza de las enfermedades asociadas al envejecimiento, sus factores de riesgo y las variaciones culturales y sociales de los grupos, en especial, sus estilos de vida. Si no investigamos, difícil será intervenir con resultados positivos con los pocos recursos que disponemos.

## Referencias

1. Ministerio de Planificación, Centro Latinoamericano de Demografía Dirección General de Estadística y Censos, Estimaciones y Proyecciones de Población 1950-2025. Imprenta Nacional, San José, 1988.
2. Laclé A. Estudio Piloto del Proyecto “DETERMINANTES DE UN ENVEJECIMIENTO SANO” (Selección y descripción sociodemográfica de la muestra utilizada) Acta Médica, Volumen 40/ No.3, setiembre 1998.
3. Laclé A. Morbilidad en las personas de 60 años y más, Estudio de Tercera Edad de Coronado ETEC. 1990 Monografía Serie Salud del Adulto 90-01 OPS/OMS: 35-51 San José C. R. 1990.
4. Fried L & Bush T. Morbidity as a focus of preventive Health care in the elderly. Epidemiologic Reviews 1988; 10: 48-64.
5. Manton KG, Corder L, Stallard e. Chronic disability trends in elderly United States population 1982-1994. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 2593-2598.
6. Caja Costarricense de Seguro Social, Dirección Técnica de Servicios de Salud, Sección biomédica. Cambios en la morbilidad por edad y sexo. Costa Rica, 1987, y 1992. Serie de Salud No. 8 agosto, 1995.
7. Laclé A. ¿Existe equidad de acceso a los servicios de salud para el adulto mayor en relación a zona urb/rural? Datos del autor. Ponencia como trabajo libre en el próximo Congreso Médico Nacional, Nov. 1998.
8. Laclé A. Diagnóstico y control de la Hipertensión Arterial en el Adulto Mayor. Una comparación urbana /rural. Datos del autor. Ponencia como trabajo libre en el próximo Congreso Médico Nacional, Nov. 1998.
9. Vargas S, Fernández X, Laclé A. “El estado nutricional del anciano costarricense “ ponencia presentada en el Simposio, “ Estado nutricional en la Tercera Edad” del XI Congreso Latinoamericano de Nutrición, 9 al 15 de noviembre de 1997 Guatemala, Guatemala.

## Amenorrea primaria secundaria a disgenesia gonadal pura 46 XY (Síndrome de Swyer). Reporte de un caso

Sing-Hung Chang\*; Herman Montvelisky\*; Mary Vinocour\*\*

### Resumen

La disgenesia gonadal pura 46XY (síndrome de Swyer) es una entidad rara, caracterizada por la presencia de estrías gonadales indiferenciadas en una paciente de fenotipo femenino que posee genitales femeninos hipoplásicos. La etiología no está muy clara, pero con frecuencia involucra trastornos genéticos a nivel de la región determinante del sexo del cromosoma Y. Se reporta el caso de una paciente abordada por amenorrea primaria a quien se le diagnosticó el síndrome de Swyer y se incluye una breve revisión bibliográfica.

**Descriptor:** disgenesia gonadal pura, síndrome de Swyer, amenorrea primaria.

### Caso

Femenina de 17 años es referida para estudios por amenorrea primaria y ausencia de caracteres sexuales secundarios. Su madre mide 154 cm y tuvo menarca a los 16 años. Su padre mide 180 cm, con desarrollo a los 12 años. Tiene dos hermanas, de 3 y 12 años respectivamente. La paciente niega cefalea, trastornos visuales, o anosmia. Al examen físico, se le encuentra con 157,5 cm de estatura, 57 kg y 100/70 de presión arterial. Presenta fenotipo femenino asociado a infantilismo sexual, caracterizado por escaso vello púbico y axilar, ausencia de desarrollo mamario, hipoplasia de labios mayores e himen vaginal normal,

sin clitoromegalia. Al examen pélvico se define una estructura compatible con útero pequeño, sin palparse masa anormal. No hay estigmas de síndrome de Turner y clínicamente se encuentra eutiroidea. El ultrasonido pélvico revela útero rudimentario y un quiste de 21 mm en anexo izquierdo. La radiografía de cráneo muestra una silla turca normal, con hipoplasia de senos paranasales y frontales. La edad ósea presenta un retraso de 46 meses. Las pruebas de función tiroidea, prolactina y 17-OH progesterona están dentro de límites normales, y los niveles de andrógenos se hallan dentro de rangos femeninos normales. El estradiol se encuentra muy disminuido (16,2 pg/mL), con niveles de FSH y LH muy elevados (100,4 mUI/mL y 41,4 mUI/mL, respectivamente). La prueba de estimulación con GnRH mostró un aumento importante en la FSH y LH. El examen del cariotipo demostró una sola línea celular de 46 XY.

Se le practicó laparotomía encontrándose un útero hipoplásico, trompas normales, y un par de estructuras semejantes a gónadas pequeñas en el sitio correspondiente a los ovarios, que midían 1.7x0.7 cm y 2.3x1.6 cm respectivamente. Se le efectuó gonadectomía bilateral. El reporte histológico de la pieza revela "cambios que corresponden a tejido gonadal ovárico embrionario compatible con estrías gonadales, con restos epiteliales müllerianos medulares calcificados, sin diferenciación testicular ni proliferación neoplásica". La paciente cursó con un postoperatorio normal y recibe desde entonces terapia estrogénica sustitutiva.

### Discusión

La causa más frecuente de amenorrea primaria es la disgenesia gonadal<sup>1</sup>. Etimológicamente, el término *disgenesia gonadal* significa gonadogénesis defectuosa, es decir, la diferenciación se detiene en etapas muy tempranas, cuando no es posible distinguir elementos propiamente ováricos o testiculares<sup>2</sup>.

El prototipo de la disgenesia gonadal es el síndrome de Turner, caracterizado por la presencia de cariotipo 45XO, gónadas en estrías, amenorrea primaria, infantilismo sexual, y los estigmas somáticos típicos como baja talla, cuello alado, cubitus valgus,

\* Servicio de Ginecología

\*\* Servicio de Endocrinología Hospital San Juan de Dios

### Abreviaturas:

FSH = hormona folículo estimulante; GnRH = hormona liberadora de gonadotropinas; LH = hormona luteinizante; SRY = región determinante del sexo del cromosoma Y; TDF = factor determinante del testículo

### Correspondencia:

Dra. Sing-Hung Chang Lin  
Apdo. 63-2050 San Pedro  
Montes de Oca, San José

tórax en escudo, linfedema de miembros, cutis laxa, y otras deformidades esqueléticas<sup>3</sup>.

El término *disgenesia gonadal pura* se utiliza en la actualidad para denominar a aquella paciente fenotípicamente femenina que presenta estrías gonadales bilaterales, amenorrea primaria, infantilismo sexual, y órganos genitales internos femeninos, sin presentar las anomalías somáticas que caracterizan al síndrome de Turner<sup>2,4</sup>. Cabe destacar que mientras algunos autores prefieren usar *disgenesia gonadal "pura"* solamente para aquellos casos que poseen cariotipo normal -sea 46XY o 46XX<sup>4</sup>, otros prefieren no excluir los casos de mosaicismo<sup>2,5,6</sup>. Existe, por otro lado, un síndrome conocido como Ullrich que, al contrario, posee los trastornos somáticos del Turner, sin presencia de afección gonadal<sup>2</sup>. Cuando ambas gónadas se desarrollan asimétricamente -por ejemplo, un testículo con una estría gonadal contralateral, un testículo con agenesia gonadal contralateral, e inclusive una estría gonadal con un tumor contralateral- se denomina *disgenesia gonadal mixta*, descrita por Sohval en 1963<sup>7</sup>.

El *síndrome de Swyer* corresponde a la disgenesia gonadal pura con cariotipo 46XY, también conocido como *reversión sexual*. Fue descrito por Swyer en 1955, y su patogénesis involucra una falla en la diferenciación testicular in útero<sup>6,8,9</sup>. Las gónadas, al ser disgenéticas, no son funcionales y por ende, no producen el factor inhibidor mülleriano ni testosterona. De esta forma, las pacientes poseen útero y trompas hipoplásicas y un fenotipo femenino<sup>8</sup>. Al llegar a la pubertad, cursan con amenorrea primaria y ausencia de desarrollo de caracteres sexuales secundarios debido a la ausencia de estrógenos endógenos. La falta de esteroides gonadales a su vez permite un cierre retardado de las epífisis, lo que resulta en una estatura final normal o alta, usualmente con proporciones eunucoides<sup>10</sup>. Esto se explica porque, a diferencia del síndrome de Turner -que se caracteriza por baja talla- en el síndrome de Swyer no existe desbalance de cromosomas sexuales, y por ende, no hay afección del crecimiento<sup>5</sup>. A la histología, las estrías gonadales no difieren de las encontradas en el síndrome de Turner, y consisten predominantemente de tejido fibroso semejante al estroma ovárico, cubierto por una capa de células cuboidales bajas inactivas, y ausencia de células germinales, excepto en muy raras ocasiones. Además, con frecuencia se observan remanentes de los conductos y túbulos mesonéfricos<sup>2</sup>.

La etiología del síndrome de Swyer ha sido un tema de constante debate e investigación<sup>3,4,10-12</sup>. Se ha propuesto que debe existir un *factor determinante del testículo* (TDF), localizado en el brazo corto del cromosoma Y, que se encarga de definir la diferenciación testicular. Al parecer, el supuesto TDF es la *región determinante del sexo del cromosoma Y* (SRY), considerado como un gen altamente específico, conservado entre los mamíferos, y solamente se transcribe en la formación testicular<sup>3,4,10</sup>. La teoría más actualizada del síndrome de Swyer involucra trastornos a nivel de la SRY, sea ausencia, inactivación, o mutaciones puntuales. Sin embargo, todavía existen

casos en donde no se ha podido identificar anomalías a ese nivel, y se propone que estos pueden deberse a mutaciones de la SRY o de su promotor que todavía no se han descubierto, o de otros genes que participarían en la diferenciación testicular<sup>4,10</sup>. Por otro lado, se han descrito algunos casos entre familiares, y se hipotetiza que esta transmisión hereditaria podría darse a través de los genes del cromosoma X o de un autosoma<sup>5</sup>. No obstante, también se ha evidenciado que existen poblaciones diferentes de espermatozoides con SRY mutantes, que pueden ser responsables de algunos casos de reversión sexual recurrente en la progenie<sup>13</sup>.

El caso que reportamos presenta hallazgos que son característicos del síndrome de Swyer. La ausencia de baja talla y anomalías somáticas, aunado al hallazgo del cariotipo 46XY, descartan el *síndrome de Turner*. El perfil hormonal es típico del hipogonadismo hipergonadotrópico, y la presencia de niveles de andrógenos dentro de niveles femeninos normales, junto con la existencia del útero y la ausencia de testículos, hacen el diagnóstico diferencial con el *síndrome de feminización testicular*. Es de interés mencionar que dentro de los criterios diagnósticos, algunos autores prefieren incluir en forma estricta la confirmación *anatómica de la presencia del sistema mülleriano y el examen histológico de las gónadas indiferenciadas*, tal como se le realizó a esta paciente<sup>2</sup>.

El manejo adecuado consiste en la extirpación profiláctica bilateral de las gónadas al momento del diagnóstico, debido al riesgo de transformación neoplásica, cuya incidencia se calcula en un 20 a 30% de todos los casos de disgenesia gonadal con material cromosómico Y<sup>7,14</sup>. Aunque los gonadoblastomas benignos son los tumores más frecuentemente encontrados (aproximadamente dos tercios de los casos), existe una asociación estadísticamente significativa con tumores malignos de células germinales, principalmente el disgerminoma<sup>7,9</sup>. Cuando se presenta el gonadoblastoma puro sin elementos de disgerminoma, el pronóstico es excelente ya que no se han reportado metástasis. El abordaje usual para la extirpación gonadal ha sido la laparotomía, sin embargo, también se ha obtenido excelentes resultados con la remoción por vía laparoscópica -incluso para casos con gonadoblastoma- la cual permite a su vez un escrutinio apropiado de las estructuras pélvicas<sup>14</sup>. Con el advenimiento reciente de las técnicas de reproducción asistida -fertilización in vitro utilizando óvulo de donante- se debe conservar el útero en toda paciente que contemple la posibilidad de un futuro embarazo. Una vez que la paciente alcanza la pubertad, o bien en el postoperatorio inmediato si fue diagnosticada a una edad mayor, se debe instituir terapia estrogénica de reemplazo, iniciando a dosis bajas por unos 3-4 meses y aumentar luego gradualmente hasta llegar a la dosis de mantenimiento diario. Con este régimen se logra obtener un desarrollo mamario adecuado, y a la vez, se evita los riesgos de la osteoporosis y otros trastornos asociados a la deficiencia estrogénica prolongada. Por su parte, el habitus eunucoide sólo se puede prevenir si la estrogenoterapia es iniciada tempranamente, al principio de la época puberal. Se debe adicionar una progestina en forma cíclica cuando se

conserva el útero, con lo que se obtiene un sangrado regular por deprivación y se evita la proliferación endometrial anormal<sup>2,14</sup>.

## Abstract

Pure gonadal dysgenesis 46XY, also known as Swyer's syndrome, is a rare entity featured by the presence of bilateral *non-functional gonadal streaks in a phenotypic female with hypoplastic female genitalia*. Its etiology is still a subject of major controversy, but anomalies at the sex-determining region of the Y chromosome are frequently found. We report a case of primary amenorrhea with underlying Swyer's syndrome and include a brief review of the subject.

**Key words:** pure gonadal dysgenesis, Swyer's syndrome, primary amenorrhea.

## Referencias

1. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 5a ed., Baltimore: Williams and Wilkins, 1994:418-425.
2. Sohval AR. The syndrome of pure gonadal dysgenesis. *Amer J Med* 1965;38:615-623.
3. DeCherney AH, Pernoll ML. *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*. 8a ed., Norwalk: Appleton and Lange, 1994: 108-110.
4. Guidozi F, Ball J, Spurdle A. 46,XY pure gonadal dysgenesis (Swyer-James syndrome) -Y or Y not?: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1994;49:138-145.
5. Espiner EA, Veale AM, Sands VE, Fitzgerald PH. Familial syndrome of streak gonads and normal male karyotype in five phenotypic females. *New Eng J Med* 1970;283:6-10.
6. Amarose AP, Kyriazis AA, Dorus E, Azizi F. Clinical, pathologic, and genetic findings in a case of 46XY pure gonadal dysgenesis (Swyer's syndrome). I. Dysgerminoma and gonadoblastoma. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127:824-828.
7. Sternberg SS. *Diagnostic Surgical Pathology*. 2a ed., Raven Press, 1995:1879-1880, 2256-2257.
8. Bruneteau DW, Sipahioglu IB, Byrd JR, Greenblatt RB. Pure gonadal dysgenesis with an XY chromosomal constitution (Swyer's syndrome): Report of two cases. *Am J Obstet Gynecol* 1976;124:55-58.
9. Amice V, Amice J, Bercovici JP, Riviere D, Corolleur MJ. Gonadal tumor and H-Y antigen in 46,XY pure gonadal dysgenesis. *Cancer* 1986;57:1313-1317.
10. Behzadian MA, Tho SPT, McDonough PG. The presence of the testicular determining sequence, SRY, in 46,XY females with gonadal dysgenesis (Swyer syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1887-1890.
11. Dorus E, Amarose AP, Koo GC, Wachtel SS. Clinical, pathologic, and genetic findings in a case of 46XY pure gonadal dysgenesis (Swyer's syndrome). II. Presence of H-Y antigen. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127:829-831.
12. Passarge E, Wolf U. Brief clinical report: Genetic heterogeneity of XY gonadal dysgenesis (Swyer syndrome): H-Y antigen-negative XY gonadal dysgenesis associated with inflammatory bowel disease. *Am J Med Genet* 1981;8:437-441.
13. Hines RS, Tho SPT, Zhang YY, Plouffe L, Hansen KA, Khan I, McDonough PG. Paternal somatic and germ-line mosaicism for a sex-determining region on Y (SRY) missense mutation leading to recurrent 46,XY sex reversal. *Fertil Steril* 1997;67:675-679.
14. Wilson EE, Vuitch F, Carr BR. Laparoscopic removal of dysgenetic gonads containing a gonadoblastoma in a patient with Swyer syndrome. *Obstet Gynecol* 1992;79:842-844.

## Requisitos uniformes para preparar los manuscritos enviados a revistas biomédicas

### Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas

En enero de 1978, un pequeño grupo de directores de revistas médicas generales se reunieron en Vancouver, Canadá, para fijar pautas con respecto a la presentación de los manuscritos enviados a ellas. El grupo, que se ha ampliado y actualmente es conocido como el Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas y sus inquietudes se han hecho más generales. El comité ha elaborado cuatro ediciones de los Requisitos uniformes para la preparación de los manuscritos enviados a revistas biomédicas; la presente edición, que es la cuarta, fue ligeramente enmendada en enero de 1993. En el curso de los debates referentes a los requisitos que deben cumplir los manuscritos se han suscitado otras cuestiones en torno a la publicación, especialmente los aspectos éticos. Algunas de esas inquietudes han quedado reflejadas en los Requisitos uniformes, mientras que otras han sido abordadas en declaraciones que el comité ha publicado por separado. El contenido del presente informe puede ser reproducido en su totalidad para fines educativos, sin afán de lucro, haciendo caso omiso de los derechos de autor; el comité alienta la distribución del documento, que espera sea de utilidad. A las revistas que accedan a aplicar los Requisitos uniformes se les solicita que citen el documento en sus instrucciones a los autores.

Los directores de varias importantes revistas biomédicas que se publican en inglés han decidido uniformar los requisitos técnicos que deben cumplir los manuscritos enviados a ellas. Los requisitos se publicaron a principios de 1979 e incluían el formato de las referencias bibliográficas que la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos preparó para el Grupo de Vancouver. Con el paso del tiempo este grupo se convirtió en el Comité Internacional de Directores de las Revistas Médicas (CIDRM). Desde entonces el grupo ha venido enmendando ligeramente los requisitos.<sup>1</sup>

Cerca de 500 revistas han aceptado recibir manuscritos preparados según los requisitos. Es importante hacer hincapié en lo que estos significan y en lo que no.

En primer lugar, los requisitos son instrucciones sobre la forma de preparar los manuscritos dirigidas a los autores; no se trata de indicaciones sobre estilo editorial destinadas a la redacción de las revistas. (Sin embargo, muchas revistas han incorporado en su estilo editorial ciertos elementos de los requisitos).

En segundo lugar, si los autores preparan sus manuscritos según el estilo especificado por estos requisitos, los directores de las revistas participantes en el acuerdo de los requisitos uniformes se comprometen a no devolvérselos para que modifiquen el estilo. No obstante, en el proceso de publicación los manuscritos podrán ser modificados por las redacciones de las revistas para adaptarlos a las particularidades de su propio estilo editorial.

En tercer lugar, los autores que envíen manuscritos a una revista participante se abstendrán de prepararlos de acuerdo con el estilo editorial de esta y se concretarán a cumplir con los Requisitos uniformes para preparar los manuscritos enviados a revistas biomédicas.

Los autores seguirán las instrucciones particulares de la revista en cuestión por lo que se refiere a los temas apropiados para esta y el tipo de artículos que se le pueden enviar: por ejemplo, artículos originales, revisiones o informes de casos. Además, es probable que en dichas instrucciones figuren otros requisitos exclusivos de la publicación, tales como el número de copias del manuscrito, los idiomas en que este puede ser redactado, la extensión de los artículos y las abreviaturas admisibles.

Se espera que las revistas participantes declaren en sus instrucciones a los autores que sus requisitos están de acuerdo con los Requisitos uniformes para preparar los manuscritos enviados a revistas biomédicas y citen una versión publicada de estos. Este documento se enmendará periódicamente.

## Resumen de los requisitos

El manuscrito se mecanografiará a doble espacio, incluidos la página del título (página inicial, portada), el resumen, el texto, los agradecimientos, las referencias, los cuadros y los pies o epígrafes de las ilustraciones.

Cada componente del manuscrito empezará en página aparte, siguiendo esta secuencia: página del título; resumen y palabras clave; texto; agradecimientos; referencias; cuadros (cada uno, junto con el título y las notas al pie, en página aparte); y pies o epígrafes de las ilustraciones.

Las ilustraciones se presentarán en forma de impresiones fotográficas de buena calidad, en papel satinado, sin montar y generalmente de 127 x 173 mm, sin exceder de 203 x 254 mm.

Las copias del manuscrito y de las ilustraciones en el número requerido (véanse las instrucciones de la revista) se remitirán en un sobre de papel resistente. El manuscrito irá acompañado de una carta explicatoria, según se describe más adelante en "Presentación del manuscrito a la revista", y de los permisos necesarios para reproducir material ya publicado o para usar ilustraciones en las que se pueda identificar a alguna persona.

Sígnanse las instrucciones de la revista con respecto a la asignación de los derechos de autor. Los autores conservarán copia de todo lo enviado.

## Publicación previa y duplicada

La mayoría de los directores de revista no desean considerar para publicación un manuscrito acerca de un trabajo que ya se ha dado a conocer en un artículo publicado o que se ha descrito en un artículo propuesto o aceptado para publicación en otra parte, ya sea un medio impreso o electrónico. Por lo general, esta norma no impide considerar un artículo rechazado por otra revista o una comunicación completa que sigue a la publicación, por lo común bajo la forma de un resumen, de un informe preliminar. Tampoco impide considerar un artículo presentado en una reunión científica si este no aparece íntegramente en las actas de la reunión o una publicación semejante. Las informaciones periodísticas acerca de la reunión no se considerarán en general como infracciones de esta regla, pero no habrán de ampliarse mediante datos suplementarios o copias de los cuadros o las ilustraciones. Cuando se propone un artículo para publicación, el autor está obligado a informar plenamente al director de la revista acerca de cualquier presentación del documento a otras revistas o cualquier informe anterior que pudiera considerarse publicación previa o duplicada de un mismo trabajo o de uno muy semejante. Junto con el manuscrito se incluirán copias de los documentos pertinentes para ayudar al director a decidir la manera de hacer frente a este asunto.

Rara vez se justifica la publicación múltiple, que se define como el acto de publicar más de una vez los mismos resultados de un

estudio, aunque la redacción se cambie. Una posible justificación es la publicación secundaria en otro idioma, siempre y cuando se cumplan las siguientes condiciones:

Se informará cabalmente a los directores de las dos revistas involucradas; el director de la publicación secundaria tendrá en su poder una fotocopia, reimpresso o manuscrito de la versión primaria.

Se respetará la precedencia de la publicación primaria dejando transcurrir un intervalo de por lo menos dos semanas antes de sacar a la luz la versión secundaria.

El artículo secundario estará dirigido a un grupo diferente de lectores y no será simplemente una traducción del primario; incluso; a menudo basta con una versión resumida.

La versión secundaria refleja fielmente los datos y las interpretaciones de la primaria.

Mediante una nota colocada al pie de la primera página de la versión secundaria, se informará a los lectores, los colegas de los autores y los organismos de documentación que el artículo se ha editado y se destina a un público nacional en paralelo con la versión primaria, basada en los mismos datos e interpretaciones. Este podría ser un texto apropiado para dicha nota: "El presente artículo está basado en un estudio que se dio a conocer primero en (título de la revista y referencia completa)".

Los directores no aceptarán la publicación múltiple que discrepe de la definición anterior. Si los autores transgreden esta regla, tendrán que atenerse a las medidas editoriales del caso.

La divulgación preliminar, generalmente por conducto de los medios de comunicación de masas, de la información científica contenida en un artículo ya aceptado pero aún sin publicar representa una infracción de las normas de muchas revistas. En contadas ocasiones, y solo mediante previo acuerdo con el director, puede aceptarse la diseminación preliminar de datos; por ejemplo, cuando se trata de precaver a la gente contra ciertos riesgos para la salud pública.

## Preparación del manuscrito

Mecanografiarse o imprímase el manuscrito en papel bond blanco tamaño carta de 216 x 279 mm o de la medida estándar ISO A4 (212 x 297 mm), con márgenes de por lo menos 25 mm. Escríbase solamente sobre una cara del papel. Utilícese doble espacio a lo largo de todo el manuscrito o impreso de computadora, incluidos la página del título, el resumen, el texto, los agradecimientos, las referencias, cada uno de los cuadros y los pies o epígrafes de las ilustraciones. Cada uno de los siguientes componentes comenzará en hoja aparte: página del título, resumen y palabras clave, texto, agradecimientos, referencias, cada uno de los cuadros y los pies o epígrafes de las ilustraciones. Numérense las páginas en forma consecutiva, empezando por la del título. Sobre el ángulo superior o inferior derecho de cada página anótese el número correspondiente.

## Página del título

La primera página contendrá: a) el título del artículo, que será conciso pero informativo; b) nombre y apellido (s) de cada autor, acompañados de sus grados académicos más importantes y su afiliación institucional; c) nombre del departamento o departamentos y la institución o instituciones a los que se debe atribuir el trabajo; D) declaraciones de descargo de responsabilidad, si las hay; e) nombre y dirección del autor que se ocupará de la correspondencia relativa al manuscrito; f) nombre y dirección del autor a quien se dirigirán las solicitudes de separatas, o nota informativa de que los autores no las proporcionarán; g) origen del apoyo recibido en forma de subvenciones, equipo o medicamentos; y h) título abreviado (titulillo) que no pase de 40 pulsaciones (contando caracteres y espacios), el cual se colocará, debidamente rotulado, en la última línea de la página inicial.

## Autoría

Todas las personas designadas como autores habrán de cumplir con ciertos requisitos para tener derecho a la autoría. Cada autor debe haber participado en el trabajo en grado suficiente para asumir responsabilidad pública por su contenido.

Para concederle a alguien el crédito de autor, hay que basarse únicamente en su contribución esencial por lo que se refiere a: a) la concepción y el diseño del estudio, o el análisis y la interpretación de los datos; b) la redacción del artículo o la revisión crítica de una parte importante de su contenido intelectual; y c) la aprobación final de la versión que será publicada. Los requisitos a, b y c tendrán que cumplirse siempre. La participación que consiste meramente en conseguir financiamiento o recoger datos no justifica que se le conceda a nadie el crédito de autor. Tampoco basta con ejercer la supervisión general del grupo de investigación. Toda parte del artículo que sea decisiva con respecto a las conclusiones principales deberá ser responsabilidad de por lo menos uno de los autores.

En un artículo de autor corporativo (colectivo) se especificará quiénes son las personas principales que responden del documento; a los demás individuos que colaboraron en el trabajo se les concederá un reconocimiento por separado (véase "Agradecimiento").

Los directores de revista podrán solicitar a los autores que justifiquen la asignación de la autoría.

Cada vez con más frecuencia, los ensayos multicéntricos se atribuyen a un autor corporativo. Todos los miembros del grupo que sean nombrados como autores, bien sea en la línea a continuación del título o en una nota a pie de página, deben satisfacer plenamente los criterios de autoría definidos en los Requisitos uniformes. Los miembros del grupo que no los satisfagan deben ser mencionados, con su autorización, en la sección de agradecimientos o en un apéndice (véase "Agradecimientos").

## Resumen y palabras

La segunda página incluirá un resumen (que no excederá las 150 palabras de extensión si es un resumen ordinario o las 250 si es uno estructurado). En él se indicarán los propósitos del estudio o investigación; los procedimientos básicos (la selección de los sujetos de estudio o los animales de laboratorio, los métodos de observación y analíticos); los resultados más importantes (proporcionense datos específicos y, de ser posible, su significación estadística); y las conclusiones principales. Hágase hincapié en los aspectos nuevos e importantes del estudio o las observaciones.

A continuación del resumen agréguese, debidamente rotuladas, de 3 a 10 palabras o frases cortas clave que ayuden a los indizadores a clasificar el artículo, las cuales se publicarán junto con el resumen. Utilícense para este propósito los términos de la lista Medical Subject Headings (MeSH) (Encabezamientos de materia médica) el Index Medicus; en el caso de términos de reciente aparición que todavía no figuren en los MeSH, podrán usarse las expresiones corrientes.

## Texto

El texto de los artículos de observación y experimentales se divide generalmente, aunque no por fuerza, en secciones que llevan estos encabezamientos: introducción, métodos, resultados y discusión. En los artículos largos puede ser necesario agregar subtítulos dentro de estas divisiones a fin de hacer más claro el contenido, sobre todo en las secciones de resultados y discusión. Es probable que otro tipo de artículos -como los informes de casos, las revisiones y los editoriales- exijan otra estructura. Para mayor orientación, los autores deberán consultar la revista en la que pretenden publicar.

## Introducción

Expresa el propósito del artículo. Resume el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.

## Métodos

Describe claramente la forma como se seleccionaron los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Proporcione referencias de los métodos acreditados, incluidos los de índole estadística (véase más adelante); dé referencias y explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos; describa los métodos nuevos o sustancialmente

modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, sin olvidar nombres genéticos, dosis y vías de administración.

## **Ética**

Cuando informe sobre investigaciones en seres humanos, señale si los procedimientos seguidos estuvieron de acuerdo con las normas éticas del comité (institucional o regional) que supervisa la experimentación en seres humanos o con la Declaración de Helsinki de 1975, enmendada en 1983. No use el nombre, las iniciales ni el número de clave hospitalaria de los pacientes, especialmente en el material ilustrativo. Cuando dé a conocer experimentos con animales, mencione si se cumplieron las normas de la institución, las del Consejo Nacional de Investigación de los Estados Unidos o cualquier ley nacional del cuidado y el uso de animales de laboratorio.

## **Estadística**

Describa los métodos estadísticos con detalle suficiente para que el lector versado en el tema y que tenga acceso a los datos originales pueda verificar los resultados informados. Siempre que sea posible, cuantifique los resultados y preséntelos con indicadores apropiados de error o incertidumbre de la medición (por ej., intervalos de confianza). No dependa exclusivamente de las pruebas de comprobación de hipótesis estadísticas, tales como el uso de los valores P, que no transmiten información cuantitativa importante. Analice la elegibilidad de los sujetos de experimentación. Proporcione los detalles del proceso de aleatorización. Describa los medios utilizados para enmascarar las observaciones (método ciego), indicando los resultados que dieron. Informe sobre las complicaciones del tratamiento. Especifique el número de observaciones. Mencione las pérdidas de sujetos de observación (por ej., las personas que abandonan un ensayo clínico). Siempre que sea posible, las referencias sobre diseño del estudio y métodos estadísticos serán de trabajos vigentes (indicando el número de las páginas), más bien que de los artículos originales donde se describieron por vez primera. Especifique cualquier programa de computación de uso general que se haya empleado.

Las descripciones generales de los métodos utilizados deben aparecer en la sección de métodos. Cuando resuma los datos en la sección de resultados, especifique los métodos estadísticos que se emplearon para analizarlos. Limite el número de cuadros y figuras al mínimo necesario para explicar el tema central del artículo y para evaluar los datos en que se apoya. Use gráficas en vez de los cuadros subdivididos en muchas partes; no duplique los datos en las gráficas y los cuadros. Evite el uso no técnico de términos de la estadística, tales como "al azar" (que entraña el empleo de un método de aleatorización), "normal", "significativo", "correlación" y "muestra". Defina los términos, las abreviaturas y la mayor parte de los símbolos estadísticos.

## **Resultados**

En el texto, los cuadros y las ilustraciones, presente los resultados siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o las ilustraciones; destaque o resuma tan solo las observaciones importantes.

## **Discusión**

Haga hincapié en los aspectos nuevos e importantes del estudio y en las conclusiones que se derivan de ellos. No repita con pormenores los datos u otra información ya presentados en las secciones de introducción y resultados. Explique en la sección de discusión el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Relacione las observaciones con otros estudios pertinentes. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio, pero absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que no estén completamente respaldadas por los datos. No reclame ningún tipo de precedencia ni mencione trabajos que no estén terminados. Proponga nuevas hipótesis cuando haya justificación para ello, pero identificándolas claramente como tales. Cuando sea apropiado, puede incluir recomendaciones.

## **Agradecimientos**

En un lugar adecuado del artículo (como nota al pie de la primera página o como apéndice del texto; véanse los requisitos de la revista) una o varias declaraciones especificarán a) las colaboraciones que deben ser reconocidas pero que no justifican la autoría, tales como el apoyo general del jefe del departamento; b) la ayuda técnica recibida; c) el agradecimiento por el apoyo financiero y material, especificando la índole del mismo; d) las relaciones financieras que puedan suscitar un conflicto de interés.

Las personas que colaboraron intelectualmente pero cuya participación no justifica la autoría pueden ser citadas por su nombre, añadiendo su función o tipo de colaboración; por ejemplo, "asesor científico", "revisión crítica de la propuesta para el estudio", "recolección de los datos", "participación en el ensayo clínico". Estas personas deberían conceder su permiso para ser nombradas. Los autores se responsabilizarán de obtener la autorización por escrito de las personas mencionadas por su nombre en los agradecimientos, pues los lectores pueden inferir que estas respaldan los datos y las conclusiones.

El reconocimiento por la ayuda técnica recibida figurará en un párrafo separado de los testimonios de gratitud por otras contribuciones.

## **Referencias**

Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden en que se mencionan por primera vez en el texto. En este, en los cuadros y en las ilustraciones, las referencias se identificarán

mediante números arábigos. Las referencias citadas solamente en cuadros o ilustraciones se numerarán siguiendo una secuencia que se establecerá por la primera mención que se haga en el texto de ese cuadro o esa figura en particular.

Emplee el estilo de los ejemplos que aparecen más adelante, los cuales están basados en el formato que la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos usa en el Index Medicus. Abrevie los títulos de las revistas de conformidad con el estilo utilizado en dicha publicación. Consulte la List of Journals Indexed in Index Medicus (Lista de revistas indizadas en Index Medicus), que se publica anualmente como parte del número de enero y como separata.

Absténgase de utilizar los resúmenes como referencias. Tampoco cite como referencias las "observaciones inéditas" y las "comunicaciones personales". En cambio, puede usted insertar en el texto (entre paréntesis) las referencias a comunicaciones escritas, no verbales. Asimismo, incluya en las referencias los artículos aceptados aunque todavía no estén publicados; en este caso, indique el título de la revista y agregue "En prensa". La información sobre manuscritos presentados a una revista pero que aún no han sido aceptados cítela en el texto como "observaciones inéditas" (entre paréntesis).

Los autores verificarán las referencias cotejándolas contra los documentos originales.

Se presentan a continuación una serie de ejemplos de formas correctas de referencias.

### **Artículos de revistas científicas**

Artículo ordinario (inclúyase el nombre de todos los autores cuando sean seis o menos; si son siete o más, anótese solo el nombre de los seis primeros y agréguese "et al".):

You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients With unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980 Aug; 79(2): 311-4.

Como opción, si una revista utiliza la paginación continúa a lo largo de un volumen, podrán omitirse el mes y el número:

You CH, Lee Ky, Chey RY, Menguy R. *Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. Gastroenterology* 1980; 79:311-4.

Goate AM; Haynes Ar, Owen MI, Farrall M, James LA; Lai LY, et al. Predisposing locus for Alzheimer's disease on chromosome 21. *Lancet* 1989; 1:352-5.

### **Autor Corporativo:**

The Royal Marsden Hospital Bone-marrow Transplantation Team. Failure of syngeneic bone-marrow graft without preconditioning in post-hepatitis marrow aplasia. *Lancet* 1977; 2:742-4.

### **No se indica el nombre del autor:**

Coffee drinking and cancer of the pancreas (editorial) *BMJ* 1981; 283:628.

### **4. Artículo en idioma extranjero:**

Massone L, Borghi S, Pestarino A, Piccini R, Gambini C. Localisations palmaires purpuriques de la dermatite herpétiforme. *Ann Dermatol Venerol* 1987; 114:1545-7.

### **5. Suplemento de un volumen:**

Magni F, Sossoni G, Berti F. BN-51021 protects guinea-pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988; 20 Suppl 5:75-8.

### **6. Suplemento de un número:**

Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D, Paine SS, Moore P. The natural history of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(4 Suppl):31S-37S.

### **7. Parte de un volumen:**

Hanly C. Metaphysics and innateness: a psychoanalytic perspective. *Int J Psychoanal* 1988;69 (Pt 3):389-99

### **8. Parte de un número:**

Edwards L, Meyskens F, Levine N. Effect of oral isotretinoin on dysplastic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1989;20(2Pt 1):257-60.

### **9. Número sin volumen:**

Baumeister AA. Origins and control of stereotyped movements. *Monogr Am Assoc Ment Defic* 1978; (3):353-84.

### **10. Sin número ni volumen:**

Danoek K. Skiing in and through the history of medicine. *Nord Medicinhist Arsb* 1982:86-100.

### **11. Paginación en números romanos:**

Ronne Y. Ansvarsfall. Blodtransfusion till fel patient. *Vardfacket* 1989;13:XVI-XXVII

### **12. Indicación del tipo de artículo, según corresponda:**

Spargo PM, Manners JM. DDAVP and open heart surgery (letter). *Anaesthesia* 1989;44:363-4

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 By *Toxoplasma gondii* (abstract), *Clin Res* 1987;35:475A.

### **14. Artículo retirado por retractación:**

Alsabti EA, Chalib ON, Salem MH. Effect of platinum compounds on murine lymphocyte mitogenesis (Retracted by Shishido A. In: *Jpn JMed Sci Biol* 1980; 33:235-7). *Jpn JMed Sci Biol* 1979;32:53-65.

**15. Artículo que contiene un comentario sobre otro trabajo:**

Piccoli A, Bossatti A. Early steroid therapy in IgA neuropathy: still an open question (comment). *Nephron* 1989; 51:289-91. Comment on: *Nephron* 1988;48:12-7.

**16. Artículo que ha sido comentado en otro trabajo:**

Kobayashi Y, Fujii K, Hiki Y, Tateno S, Kurokawa A, Kamiyama M. Steroid therapy in IgA nephropathy: a retrospective study in heavy proteinuric cases (see comments). *Nephron* 1988;48:12-7. Comment in: *Nephron* 1989;51:289-91.

**17. Artículo sobre el que se ha publicado una fe de erratas:**

Schotfield A. The CAGE questionnaire and psychological health (published erratum appears in *Br J Addict* 1989; 84:761-4).

**Libros y otras monografías****18. Individuos como autores:**

Colson JH, Armour WJ. Sports injuries and their treatment. 2nd rev ed. London: S Paul, 1986.

**19. Directores o compiladores como autores:**

Diener HC, Wilkinson M, editors. Drug-induced headache. New York: Springer-Verlag, 1988.

**20. Organización como autor y editor:**

Virginia Law Foundation. The medical and legal implications of AIDS. Charlottesville: The Foundation, 1987.

**21. Capítulo de libro:**

Weinstein L, Swartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms.

In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, editors. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: Saunders, 1974:457-72.

**22. Actas de conferencias:**

Vivian VL, editor Child abuse and neglect: a medical community response.

Proceedings of the First AMA National Conference on Child Abuse and Neglect; 1984 Mar 30-31; Chicago. Chicago: American Medical Association, 1985.

**23. Artículo presentado a una conferencia:**

Harley NH. Comparing radon daughter dosimetric and risk models. In: Gammage RB, Kaye SV, editors. Indoor air and human health. Proceedings of the Seventh Life Sciences Symposium; 1984 Oct 29-31; Knoxville (TN). Chelsea (MI): Lewis, 1985:69-78.

**24. Informe científico o técnico:**

Akutsu T. Total heart replacement device. Bethesda (MD): National Institutes Of Health, National Heart and Lung Institute; 1974 Apt. Report No.: NH-NHLI-69-21885-4.

**25. Tesis doctoral:**

Youssef NM. School adjustment of children with congenital heart disease (dissertation). Pittsburgh (PA): Univ of Pittsburg, 1988.

**26. Patente:**

Harred JF, Knight AR, McIntyre JS, inventors. Dow Chemical Compay, assignee. Epoxidation process. US patent 3,654,317. 1972 Apr 4.

**Otros trabajos publicados:****27. Artículo de periódico:**

Rensberger B, Specter B. CFCs may be destroyed by natural process. *The Washington Post* 1989 Aug 7; Sect A:2(col5).

**28. Material audiovisual:**

AIDS epidemic: the physician's role (videorecording). Cleveland (OH): Academy of Medicine of Cleveland, 1987.

**29. Archivo de computadora:**

Renal system (computer program). MS-DOS version. Edwardsville (KS): MediSim, 1988.

**30. Documentos legales:**

Toxic Substances Control Act: Hearing on S776 Before the Subcomm. On the Environment of the Senate Comm. On Commerce, 94th Congr., 1st Sess. 343 (1975).

**31. Mapas:**

Scotland (topographic map). Washington: National Geographic Society (US), 1981.

**32. Libro de la Biblia:**

Ruth 3:1-18. The Holy Bible. Authorised King James version. New York: Oxford Univ Press, 1972.

**33. Diccionarios y obras de consulta semejantes:**

Ectasia. Dorland's illustrated medical dictionary. 27th ed. Philadelphia: Saunders, 1988:527.

**34. Obras clásicas:**

The Winter's Tale: act 5, scene 1, lines 13-16. The complete works of William Shakespeare. London: Rex, 1973.

## Trabajos inéditos

### 35. En prensa:

Lillywhite HB, Dinald JA. Pulmonary blood flow regulation in an aquatic snake. Science. In press.

## Cuadros

Mecanografíe o imprima cada cuadro a doble espacio y en hoja aparte. No premetre los cuadros en forma de impresiones fotográficas. Numérelos consecutivamente siguiendo el orden en que se citan por primera vez en el texto, y asigne un título breve a cada uno. Cada columna llevará un encabezamiento corto o abreviado. Las explicaciones irán como notas al pie y no en el encabezamiento. En las notas al pie se explicarán todas las abreviaturas no usuales empleadas en cada cuadro. Como llamadas para las notas al pie, utilícese los símbolos siguientes en la secuencia que se indica: \*, +, S, \*\*, ++,

Identifique las medidas estadísticas de variación, tales como la desviación estándar y el error estándar de la media.

No trace líneas horizontales ni verticales en el interior de los cuadros.

Cerciórese de que cada cuadro sea citada en el texto.

Si incluye datos publicados o inéditos provenientes de otra fuente, obtenga la autorización necesaria para reproducirlos y conceda el reconocimiento cabal que corresponde.

Incluir un número excesivo de cuadros en relación con la extensión del texto puede ocasionar dificultades al confeccionar las páginas. Examine varios números recientes de la revista a la que planea presentar el artículo y calcule cuántos cuadros pueden incluirse por cada millar de palabras de texto.

Al aceptar un artículo, el director podrá recomendar que los cuadros suplementarios que contienen datos de respaldo importantes, pero que son muy extensos para ser publicados, queden depositados en un servicio de archivo, como el National Auxiliary Publications Service (NASP) Servicio Nacional de Publicaciones Auxiliares) en los Estados Unidos, o que sean proporcionados por los autores a quien lo solicite. En tal caso, se agregará en el texto la nota informativa necesaria. Sea como fuere, dicho cuadros se presentarán junto con el artículo.

## Ilustraciones (figuras)

Envíe los juegos completos de figuras en el número requerido por la revista: Las figuras estarán dibujadas y fotografiadas en forma profesional; no se aceptarán los letreros trazados a mano o con máquina de escribir. En lugar de los dibujos, radiografías y otros materiales de ilustración originales, envíe impresiones fotográficas en blanco y negro, bien contrastadas, en papel satinado y que midan 127 x 173 mm, sin exceder de 203 x 254 mm. Las letras, números y símbolos serán claros y uniformes en

todas las ilustraciones; tendrán, además, un tamaño suficiente para que sigan siendo legibles incluso después de la reducción necesaria para publicarlas. Los títulos y las explicaciones detalladas se incluirán en los pies o epígrafes, no sobre las propias ilustraciones.

Al reverso de cada figura pegue una etiqueta de papel que lleve anotados el número de la figura, el nombre del autor y cuál es la parte superior de la misma. No escriba directamente sobre el dorso de las figuras ni las sujete con broches para papel, pues se rompen y quedan marcadas. Las figuras no se doblarán ni se montarán sobre cartón.

Las fotomicrografías incluirán en sí mismas un indicador de las escalas. Los símbolos, flechas y letras usadas en estas contrastarán claramente con el fondo.

Si se usan fotografías de personas, éstas no deberán ser identificables; de lo contrario, habrá que anexas un permiso por escrito para poder utilizarlas.

Las figuras se numerarán en forma consecutiva de acuerdo con su primera mención en el texto. Si la figura ya fue publicada, se reconocerá la fuente original y se presentará la autorización por escrito que el titular de los derechos de autor concede para reproducirla. Este permiso es necesario, independientemente de quien sea el autor o la editorial; la única salvedad son los documentos considerados como de dominio público.

En el caso de las ilustraciones en color, averigüe si la revista necesita negativos, transparencias o impresiones fotográficas. La inclusión de un diagrama en el que se indique la parte de la fotografía que debe reproducirse puede resultar útil a la redacción. Algunas revistas publican ilustraciones en color únicamente si el autor paga el costo extra.

## Pies o epígrafes de las ilustraciones

Los pies o epígrafes de las ilustraciones se mecanografiarán o imprimirán a doble espacio, comenzando en hoja aparte e identificándolos con los números arábigos correspondientes. Cuando se utilicen símbolos, flechas, números o letras para referirse a ciertas partes de las ilustraciones, será preciso identificar y aclarar el significado de cada uno en el pie o epígrafe. En las fotomicrografías habrá que explicar la escala y especificar el método de tinción.

## Unidades de medida

Las medidas de longitud, talla, peso y volumen se expresarán en unidades del sistema métrico decimal (metro, Kilogramo, litro) o sus múltiplos y submúltiplos.

Las temperaturas se consignarán en grados Celsius. Los valores de presión arterial se indicarán en milímetros de mercurio.

Todos los valores hemáticos y de química clínica se presentarán en unidades del sistema métrico decimal y de acuerdo con el

Sistema Internacional de Unidades (SI). La redacción de la revista podrá solicitar que, antes de publicar el artículo, los autores agreguen unidades alternativas o distintas de la del SI.

## Abreviaturas y símbolos

Utilice únicamente abreviaturas ordinarias. Evite las abreviaturas en el título y el resumen. Cuando se emplee por primera vez una abreviatura, ésta irá precedida del término completo, salvo si se trata de una unidad de medida común.

## Presentación del manuscrito a la revista

Envíe por correo el número requerido de copias del manuscrito en un sobre de papel resistente; si es necesario, proteja las copias y las figuras metiéndolas entre dos hojas de cartón para evitar que las fotografías se doblen durante la manipulación postal. Meta las fotografías y transparencias en su propio sobre de papel resistente.

Los manuscritos irán acompañados de una carta de presentación que proporcione: a) información acerca de la publicación previa o duplicada, la presentación del manuscrito a otra revista o la publicación de cualquier parte del trabajo, según lo expresado líneas arriba; b) una manifestación de las relaciones financieras o de otro tipo que pudieran desembocar en un conflicto de intereses; c) una declaración de que el manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores, que se ha cumplido con los requisitos de la autoría expuestos anteriormente en el presente documento y, más aún, que cada uno de los autores cree que el manuscrito representa un trabajo honrado; y d) el nombre, la dirección y el número telefónico del autor corresponsal, quien se encargará de comunicarse con los demás autores en lo concerniente a las revisiones y a la aprobación final de las pruebas de imprenta. La carta incluirá cualquier información suplementaria que pueda resultar útil para el director, tal como el tipo de artículo que el manuscrito representa para esa revista en particular y si el autor (o los autores) estaría dispuesto a sufragar el costo de reproducir las ilustraciones en color.

El manuscrito se acompañará de copias de los permisos concedidos para reproducir material ya publicado, para usar ilustraciones o revelar información personal delicada sobre individuos que pueden ser identificados, o para nombrar a ciertas personas por su colaboración.

## Manuscritos en diskette

Tratándose de artículos que están cercanos a la aceptación final, algunas revistas piden que los autores proporcionen los manuscritos en forma electrónica (en diskette) y pueden aceptar una variedad de formatos de procesamiento de textos o archivos (también llamados "ficheros") de texto (ASCII).

Al presentar diskettes, los autores deben:

Cerciorarse de incluir un impreso de la versión del manuscrito en diskette.

Incluir en el diskette solamente la versión más reciente del manuscrito.

Poner muy claramente el nombre del archivo.

Rotular el diskette con el formato y el nombre del archivo.

Facilitar información sobre el software y el hardware empleados.

En las instrucciones de la revista dirigidas a los autores, estos deben consultar cuáles son los formatos que se aceptan, las convenciones para denominar los archivos y diskettes, el número de copias que han de enviarse, y otros detalles del caso.

## Revista participantes

Las revistas que han notificado al Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas su disposición a que se les envíen manuscritos preparados de conformidad con las versiones anteriores de los Requisitos uniformes del Comité mencionan este hecho en sus instrucciones a los autores. La lista completa de ellas puede solicitarse a la Oficina de la Secretaría en *Annals of Internal Medicine*.

Versión española basada en: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *JAMA* 1993;269:2282-2286.

Este documento no está protegido por derechos de autor. Puede copiarse o reimprimirse sin autorización, siempre y cuando se haga sin fines de lucro.

Las consultas y observaciones deben dirigirse a Kathleen Case, Secretariat Office, *Annals of Internal Medicine*, Independence Mall West, Sixth Street at Race, Philadelphia, PA 19106-1572.

Traducción: Dr. Gustavo A. Silva, traductor y redactor médico, miembro de la American Medical Writers Association, el Council of Biology Editors y la European Association of Science Editors. Dirección postal: 5313 King Charles Way, Bethesda, MD 20814, EEUU. Actualmente se hallan representadas en el comité las siguientes revistas y publicaciones: *Annals of Internal Medicine*, *British Medical Journal*, *Canadian Medical Association*, *Journal of the American Medical Association*, *The Lancet*, *The Medical Journal of Australia*, *The New England Journal of Medicine*, *New Zealand Medical Journal*, *Tidsskrift for den Norske Laegeforening*, *The Western Journal of Medicine e Index Medicus*.

# Aviso a los Lectores

## Invitación al LX Congreso Médico Nacional

Por este medio el Comité Científico del Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica, se complace informar que se encuentra en la etapa de organización del LX Congreso Médico Nacional, el cual se realizará del 30 de noviembre al 04 de diciembre de 1998.

La inscripción por participante tendrá un costo de ₡ 20.000,00, (veinte mil colones) para el Congreso. ₡ 5.000,00 (cinco mil colones) por día, por simposio y ₡ 10.000,00, (diez mil colones) por dos días. Para toda actividad científica (simposio) que dure más de dos días completos se cobrará la cuota general. A partir del mes de mayo se abrirán las inscripciones del Congreso, las cuales podrán cancelarse a través de la cuenta número: 172242-7 del Banco Nacional de Costa Rica, a nombre del Colegio de Médicos y Cirujanos; tarjetas de crédito ó personalmente en la Tesorería del Colegio de Médicos.

Mayores informes con la señora Martha Ruth Castillo, teléfono 232-3433, Ext. 131; fax: 231-2084; E-mail: [médicos@sol.racsa.co.cr](mailto:médicos@sol.racsa.co.cr)

Dr. Daniel Rodríguez Guerrero, Secretario General del LX Congreso Médico Nacional, 1998.

## Invitación

El Servicio de Medicina Interna del Hospital México, la Asociación de Medicina Interna de Costa Rica y la Universidad de Iberoamérica -UNIBE-lo invitan a participar en el SIMPOSIO: DIABETES MELLITUS NEUROPATIA Y PIE DIABETICO EN EL FUTURO DEL PACIENTE.

Este Simposio se llevará a cabo en el Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica durante los días 24 y 25 de setiembre del año en curso.

Como invitado especial contaremos con la participación del profesor Andrew J. M. Boulton, del Departamento de Medicina Interna del Royal Infirmary, Universidad de Manchester, Reino Unido.

Este Simposio ha sido declarado de interés nacional por el Ministerio de Salud y de interés institucional por la Junta Directiva de la Caja Costarricense del Seguro en la sesión No. 7191, artículo 13, por lo que se autoriza el respectivo permiso con goce de salario para los funcionarios de la CCSS que participen.

La participación está abierta para profesionales en salud y para efectos de una buena organización del Simposio, solicitamos que la matrícula sea hecha con la debida anticipación. Para cualquier detalle les rogamos llamarnos al (506) 290-4542 o al fax (506) 296-3226.

*¡Los esperamos!*

## Actividades Académicas del Congreso

X Congreso Muncional de Cirugía del 30 de noviembre al 4 de diciembre de 1998 en el Hotel Herradura. Coordinador Dr. Eduardo Flores Montero.

Simposio Aterosclerosis, Endocrinología, Menopausia y Climaterio del 30 de noviembre al 1° de diciembre de 1998. Coordinadora Dra. Mary Vinocour.

Simposio Actualización en Nefrología 30 de noviembre de 1998. Coordinador Dr. Manuel Cerdas Calderón.

Simposio Actividad Física y Salud 30 de noviembre de 1998. Coordinador Dr. Luis Fernando Aragón.

Simposio de Medicina Interna del 30 de noviembre al 4 de diciembre de 1998. Coordinador Dr. Rodolfo Leal Vega.

Simposio Actualización en Neumología 30 de noviembre de 1998. Coordinador Dr. Juan A. Dávila Hass.

Simposio de Cirugía Pediátrica del 30 de noviembre al 2 de diciembre de 1998. Coordinador Dr. Luis Santamaría.

Simposio de Geriatría 1° de diciembre de 1998. Coordinador Dr. Rodrigo Fernández Mora.

Simposio de Cáncer de Pulmón 1° de diciembre de 1998. Coordinador Dr. José Alberto Mainieri Hidalgo.

Simposio de Dolor y Cuidados Paliativos del 2 al 3 de diciembre de 1998. Coordinador Dr. Luis Enrique Gómez.

Simposio Terapia Nutrición Total del 2 al 3 de diciembre de 1998. Coordinadora Dra. Amanda Bacca.

Simposio de Actualización en Oftalmología del 2 al 4 de diciembre de 1998. Coordinador Javier Córdoba.

Simposio Actualización en Esquizofrenia 4 de diciembre de 1998. Coordinador Dr. Álvaro Gallegos.

## Andrew J. M. Boulton Visita Costa Rica

Para el Servicio de Medicina Interna del Hospital México, la Asociación de Medicina Interna de Costa Rica y la Universidad de Iberoamérica -UNIBE- constituye un honor anunciar que el profesor Andrew Boulton ha confirmado su participación en el Simposio De Diabetes Mellitus, Neuropatía Y Pie Diabético En El Futuro Del Paciente que se llevará a cabo durante los días 24 y 25 de setiembre del año en curso.

El profesor Boulton, Profesor del Departamento de Medicina Interna Royal Infirmary Universidad de Manchester, Reino Unido, es una autoridad mundial en neuropatía y pie diabético, autor del libro: El Pie En La Diabetes, un clásico de la literatura médica. Su visita a nuestro país será de gran trascendencia por lo cual invitamos al cuerpo médico a participar en esta extraordinaria oportunidad.

*Dr. Carlos Arguedas Chaverri, Jefe Servicio de Medicina Interna Hospital México.*

# Aviso a los Lectores

AMC desea dar a conocer a toda la comunidad nacional información sobre los trabajos de investigación que se han realizado en el país. Debido a que muchos han sido publicados en revistas extranjeras.

Invitamos a los autores en enviarnos un resumen en español de estas publicaciones para difundirlas localmente. Es importante que los resúmenes contengan la lista completa de los autores y la cita bibliográfica completa donde fue publicado. Recomendamos que sea un resumen estructurado en introducción, materiales y métodos, resultados y discusión, así como las referencias de mayor importancia.

Curso de Técnicas Básicas de PCR en Diagnóstico e Identificación Humana del 14 al 17 de octubre de 1998, en el CIBCM-UCR y el ICMRT. Organizadores: María Cecilia Matamoros-INCIENSA 279-9911, Kirsten Visoná-ICMRT 279-6414, Pedro León CIBCM-256-5661.

Curso de Terapéutica de nueva generación para la cura de la enfermedad ácido péptica del 15 al 22 de octubre de 1998, en el Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica. Coordinadores: Asociación Costarricense de Gastroenterología y Laboratorio Abbot.

Primer Foro Iberoamericano sobre Suicidio-Homicidio del 28 al 30 de octubre de 1998. Organizador Universidad Iberoamericana (UNIBE).

**“III Congreso Centroamericano de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor.** Organizados por Asociación de Médicos Anestesiólogos de Costa Rica del 18 al 21 de noviembre de 1998, Hotel San José Palacios. Ambos Congresos son organizados con el auspicio de la Confederación Latinoamericana de Sociedades de Anestesiología (CLASA), las Asociaciones de Médicos Anestesiólogos de Centroamérica y Panamá, y la Federación Mundial de Sociedades de Anestesiología (WFSA), el cual, reunirá a más de trescientos anestesiólogos de esta región.

Esta actividad declarada de **Interés Nacional y Público**, según Decreto No. 27150-S, publicado en la Gaceta No. 136 del 15-7-98, contará con talleres prácticos pre congreso y conferencias que girarán alrededor del **Control del Dolor**, la medicina perioperatoria y las diversas áreas o subespecialidades de la práctica anestesiológica moderna. Así mismo, se llevará a cabo un Foro sobre la “Situación de la Especialidad en los Países de Centroamérica”, cubriendo temas como: la situación de la preparación de especialistas, la educación continuada, la normativa de seguridad para el paciente, y condición actual y perspectivas desde el punto de vista laboral del anestesiólogo.

Además, durante este congreso se contará con un espacio para la presentación de trabajos científicos”.

# Instrucciones Para Autores

Acta Médica Costarricense (AMC) es la publicación científica oficial del Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica. La revista publica trabajos originales, artículos de revisión, comunicaciones rápidas, reportes de casos, cartas al editor así como editoriales relacionados con cualquier tema de la medicina y las biociencias.

Los manuscritos que se sometan al Comité Editorial para publicación en Acta Médica deben ser originales y preparados de acuerdo con los "Requerimientos Uniformes para Manuscritos Sometidos a Revistas Biomédicas" desarrollados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1991; 324:424-8). Para obtener información adicional se recomienda consultar JAMA 1993; 269:2282-86. *Manuscritos preparados en forma inadecuada serán regresados al autor sin ser revisados.* Los artículos aceptados para publicación en AMC pasarán a ser propiedad del Colegio de Médicos y Cirujanos y no deben haber sido publicados total o parcialmente en ninguna otra revista, aunque sea en otro idioma (excepto en forma de resumen).

Los manuscritos deben ser sometidos en original y 3 copias completas (incluyendo todas las figuras). El trabajo deberá presentarse impreso a doble espacio sobre papel bond tamaño carta, a un solo lado de la hoja y con todas las hojas numeradas en forma consecutiva (incluyendo figuras y tablas). Se recomienda un máximo de 15 hojas, pero trabajos de mayor longitud serán considerados en casos especiales. Los autores deberán llenar y entregar junto con el manuscrito la "lista de revisión de autores" y la transferencia de derechos y liberación de responsabilidades. Todas las copias del manuscrito deberán ser entregadas en la oficina del Comité Editorial AMC en el edificio del Colegio de Médicos y Cirujanos o enviadas al Apdo 548-1000, San José, Costa Rica.

El manuscrito se ordenará de la siguiente manera: página de título, agradecimientos y colaboradores, resumen, introducción, materiales y métodos, resultados, discusión, referencias, tablas, leyendas de las figuras y figuras.

**Página de título:** incluye

**Título:** no debe incluir abreviaturas y debe limitarse a 125 caracteres. En caso de estudios en animales debe mencionar la especie.

**Título corto:** límite de 45 caracteres

**Autores:** incluye primer nombre y apellidos de todos los autores así como dirección completa del centro(s) donde el estudio fue realizado. (Los autores deben limitarse a aquellos que contribuyeron substancialmente en el diseño del estudio, el análisis de información o redacción del manuscrito).

**Descriptor:** anotar de 3 a 10 palabras claves.

**Abreviaturas:** lista en orden alfabético de todas las abreviaturas utilizadas en el texto (en general no se recomienda el uso de abreviaturas).

**Correspondencia:** nombre y dirección postal, número de teléfono y de facsímil del autor al que se debe dirigir toda correspondencia.

**Agradecimientos y Colaboradores:** se debe enumerar aquí todo el apoyo económico o de otra índole recibido para la realización de la investigación.

**Resumen:** no mayor de 250 palabras, en español e inglés, organizado utilizando los siguientes subtítulos: justificación y objetivo, métodos, resultados y conclusión. No deben usarse abreviaciones, referencias o notas a pie de página.

**Cuerpo del trabajo: Introducción:** ubique el tema dentro del conocimiento actual y plantee su objetivo en forma clara y precisa.

**Materiales (sujetos) y métodos:** describa con claridad el método de selección de sujetos, instrumentos y procedimientos utilizados con suficiente detalle como para que sea reproducible por el lector. Manuscritos reportando información obtenida en seres humanos deben incluir una nota en la sección de métodos que asegure que se obtuvo consentimiento informado de cada paciente por escrito y que el protocolo del estudio cumplió con los requerimientos del comité de ética del centro correspondiente. Los manuscritos que reporten experimentos usando animales deben incluir una nota donde se asegure que se cumplieron con las recomendaciones generales para el manejo y cuidado de animales de experimentación.

Identifique con precisión los medicamentos y químicos utilizados, incluyendo

nombre genérico, dosis y vía de administración. Describa claramente y en detalle los análisis estadísticos utilizados. Utilice unidades de medida convencional aprobadas (UI o SI).

**Resultados:** presente los resultados en secuencia lógica en el texto, tablas e ilustraciones. No repita en el texto datos presentados en tablas o ilustraciones. No comente ningún resultado en esta sección.

**Discusión y conclusiones:** No repita información dada en alguna otra sección (introducción, resultados o materiales); mencione los aspectos nuevos e importantes aportados por el estudio y las conclusiones que se pueden obtener de los resultados. Relacione con otros reportes en la literatura. Señale las limitaciones del estudio e incluya las repercusiones sobre otras investigaciones presentes o futuras y proponga nuevas hipótesis. Evite sacar conclusiones de estudios no finalizados o conclusiones no basadas en los resultados obtenidos.

**Referencias:** deben seguir el sistema recomendado para revistas biomédicas (ver segundo párrafo). Deben ir numeradas en forma consecutiva en paréntesis en el texto y listadas numéricamente en la lista de referencias al final del texto, con el título de las revistas siguiendo la abreviatura citada en el Index Medicus. Liste al menos 6 autores, de ser más después del sexto use et al. Todos los artículos en la lista de referencias deben estar citados en el texto y toda referencia citada en el texto debe aparecer en la lista. No utilizar citas de comunicaciones personales o material no publicado (se pueden anotar dentro del texto en paréntesis). Los artículos de revisión deben incluir al menos 35 citas bibliográficas. Ejemplos:

**Artículo:** Apéstequi A, Deliyore J. "Digoxinemia". Acta Med Cost, 1996; 38:1-4.

**Libro:** Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la investigación. México: McGraw-Hill, 1991.

**Artículo en libro:** Piel G. Qué es un artículo científico? En: Day RA, ed. Cómo escribir y publicar trabajos científicos. Washington: OMS, 1990: 8-14.

**Tablas:** deben ser autoexplicativas, numeradas consecutivamente en el texto con número arábigos y cada una presentada en forma individual en una hoja aparte con el número de la tabla y el título centrados sobre la tabla y cualquier nota explicativa en la parte inferior de la misma.

**Leyenda de las figuras:** deben presentarse impresas a doble espacio. Deben numerarse de acuerdo al orden en que son citadas. Se debe brindar suficiente información para permitir la interpretación de las figuras sin necesidad de referirse al texto.

**Figuras:** Se deben entregar junto con el trabajo 4 grupos completos de figuras. Toda ilustración debe venir marcada en el reverso con el número correspondiente, la orientación (arriba) y el nombre del autor. Las ilustraciones deben ser numeradas con números arábigos. Se recomienda que los gráficos y otras figuras generadas en computadora sean impresas en una impresora láser de alta calidad.

**Comunicaciones Rápidas:** cuando se sometan manuscritos para publicación rápida, los autores deben incluir una carta donde justifiquen por qué consideran que su artículo debe ser publicado rápidamente. Solo trabajos concisos, originales en su versión definitiva, de gran importancia científica serán considerados para esta sección. Estos manuscritos también deberán ser sometidos en original y tres copias, no deberán excederse de 3000 palabras y no incluirán más de 2 tablas y 2 figuras.

**Reporte de Casos:** solo se aceptará la descripción de uno o más casos clínicos de excepcional observación que supongan un aporte importante en el conocimiento de la fisiopatología o de otros aspectos del proceso y que brinden material e información de importancia para investigación futura. La extensión máxima del texto deberá ser de 5 páginas de 30 líneas y se admitirán un máximo de 3 figuras o tablas.

**Cartas al Editor:** cartas concernientes principalmente con artículos publicado en Acta Médica Costarricense serán considerados para publicación. Las cartas al editor deberán promover discusión científica en temas médicos. Estas deberán dirigirse al comité editorial indicando que son para considerarse como correspondencia y no como artículo original. Pueden contener 1 figura o tabla y no deberán ser mayores de 500 palabras, incluir más de 10 referencias y ser firmadas por más de tres autores. Los editores se reservan el derecho de editar cartas con el fin de abreviar o clasificar su contenidos.

**Versión Final:** los trabajos aceptados para publicación deberán presentarse en su versión final en diskette 3.5f, DOS 5.0 o superior.