

1 **Editorial**

ARTICULOS DE REVISION

- 3 **Vaginosis bacteriana**
Paulina Cifuentes Segarra, Sandra Alava Moreira

ARTICULOS ORIGINALES

- 7 **Introgénia de la vía biliar en la colecistectomía laparoscópica**
Jaime Chávez Estrella, Mónica Chávez Guerrero
- 12 **Fracturas diafisarias de tibia**
Walter Paucar, Patricia López, Jenny Soria.
- 15 **Complicaciones anestésicas en procedimientos obstétricos**
Elba Villavicencio C, Sandra Alava, Jaime Iturralde, Raúl Vinuesa M.
- 18 **Validación de la prueba cutánea de Montenegro en una área endémica de Leishmaniasis cutánea**
William Cevallos T, Rodrigo Armijos M & Obst Nancy Castro M.
- 23 **Estudio molecular de la fibrosis quística en población ecuatoriana**
César Paz-y-Miño, J. Christian Pérez, Ramiro Burgos, Ma. Verónica Dávalos, Paola E. Leone.
- 27 **Identificación de kinetoplastideos aislados en el Ecuador mediante el uso de la técnica de Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR)**
Hernan O. Aviles, Rodrigo X. Armijos, Sonia Murgueytio, Gloria Guzman, Roberto Rodriguez, Gerald McLaughlin.

CRONICAS DE LA FACULTAD

- 31 **El Código de Nuremberg: Un hito en la ética de la investigación médica**
Fernando Arroyo Arellano

NOTICIAS

- 36 **El humanismo ilustrado y la medicina preventiva del siglo XVIII: ética social o justicia sanitaria**
Edmundo Estevez M.

INFORMACION PARA LOS AUTORES

- 39 **Normas de publicación**





DIRECTOR

Dr. Ricardo Carrasco Andrade
Decano de la Facultad de Ciencias Médicas

EDITOR

Dr. César I. Ruano Nieto

CONSEJO EDITORIAL

Dr. Max Aguirre
Presidente
Dr. Wladimiro Oña
Vicepresidente

Lcda. Mercedes Ayala
Dr. Marcelo Chiriboga
Dr. Edmundo Estévez
Dr. Ramiro Estrella
Dr. Pedro Lovato
Dr. Víctor Manuel Pacheco
Obst. Margarita de Tafur
Dr. Rodrigo Yépez Miño

COMITE ASESOR

Obst. Ivonne Aráuz Gómez de la Torre
Dr. Aníbal Arias
Dr. Julio Burbano
Dr. Germán Cifuentes Navarro
Dr. Pablo Dávalos Dillon
Dr. Eugenio Freire Feire
Dr. Gilberto Guijarro
Lcda. Elsa de Jara
Dr. Carlos Jaramillo
Dr. Washington Mera Calahorrano
Dr. Gabriel Ordoñez
Obst. Susana Pazmiño
Dr. Alfredo Pérez Rueda
Dr. Ramiro Salazar Irigoyen
Dr. Aníbal Sosa
Lcda. Susana Tejada
Dr. Alcy Torres Catefort
Dr. Guillermo Velasco Garcés
Dr. Fausto Yerovi

ISSN: 0375-1066
Quito-Ecuador

CONTENIDO

1 **Editorial:**

ARTICULOS DE REVISION

3 **Vaginosis bacteriana**
Paulina Cifuentes Segarra, Sandra Alava Moreira

ARTICULOS ORIGINALES

- 7 **Iatrogenia de la vía biliar en la colecistectomía laparoscópica**
Jaime Chávez Estrella, Mónica Chávez Guerrero
- 12 **Fracturas diafisarias de tibia**
Walter Paucar, Patricia López, Jenny Soria.
- 15 **Complicaciones anestésicas en procedimientos obstétricos**
Elba Villavicencio C, Sandra Alava, Jaime Iturralde, Raúl Vinuesa M.
- 18 **Validación de la prueba cutánea de Montenegro en una área endémica de Leishmaniasis cutánea**
William Cevallos T, Rodrigo Armijos M & Obst Nancy Castro M.
- 23 **Estudio molecular de la fibrosis quística en población ecuatoriana**
César Paz-y-Miño, J. Christian Pérez, Ramiro Burgos, Ma. Verónica Dávalos, Paola E. Leone.
- 27 **Identificación de kinetoplastidos aislados en el Ecuador mediante el uso de la técnica de Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR)**
Hernan O. Aviles, Rodrigo X. Armijos, Sonia Murgueytio, Gloria Guzman, Roberto Rodriguez, Gerald McLaughlin.

CRONICAS DE LA FACULTAD

31 **El Código de Nuremberg: Un hito en la ética de la investigación médica**
Fernando Arroyo Arellano

NOTICIAS

36 **El humanismo ilustrado y la medicina preventiva del siglo XVIII: ética social o justicia sanitaria**
Edmundo Estevez M.

INFORMACION PARA LOS AUTORES

39 **Normas de publicación**

REVISTA DE LA FACULTAD DE

CIENCIAS MÉDICAS

EDITORIAL

Reflexiones sobre la Reforma Curricular

La Conferencia Mundial de Educación Médica (Edimburgo, 1988), la Conferencia Andina de Educación Médica, (Cartagena, 1993), y el Encuentro Continental de Educación Médica, (Punta del Este, 1994), enfatizan sobre la necesidad de orientar los cambios curriculares de acuerdo con las transformaciones de los contextos históricos-sociales, distintivos de las situaciones de crisis y de los vertiginosos cambios científico-tecnológicos que caracterizan el desarrollo socioeconómico de los últimos veinte años.

En uno de los documentos mencionados se indica que "Edimburgo puede ser una oportunidad para que las escuelas definan un nuevo compromiso social que rescate su función institucional y les otorgue renovada legitimidad. Puede ser también la oportunidad para generar un nuevo modelo científico biomédico y social que proyecte y fundamente un nuevo paradigma educativo en función del individuo y de la comunidad. Así mismo, puede constituirse en un espacio para debatir y redefinir una nueva ética". (Los cambios de la profesión y su influencia sobre la educación médica, 1992).

La anterior reflexión referida y apropiada desde las realidades nuestras, permite, como lo señala la relatoria final de la Conferencia Andina, "Reconocer como tarea de la hora, la de impulsar cambios a la educación médica durante un momento histórico signado por la crisis. Crisis de la realidad instrumental y de su aplicación en la educación y práctica médicas. Crisis también de un modelo de desarrollo social específico, aplicado a las condiciones peculiares del área Andina. Y también como riesgo y oportunidad, como momento de reflexión suscitado por un transcurrir social que reclama respuestas y al hacerlo cuestiona todos los ámbitos y paradigmas". Las crisis curriculares han formado parte de la Educación Médica.

Crisis curricular en los Estados Unidos

Ha llevado a una transición curricular cuya importancia es similar a la crisis de comienzos de siglo, que culminó en 1910 con una propuesta de reforma radical de la educación médica (modelo flexneriano).

Una evaluación médica norteamericana realizada por Luis Harris y publicada en 1991, mostró serias deficiencias curriculares y llevó a que los educadores médicos plantearan la necesidad de un cambio fundamental, lo que originó la creación de comisiones evaluadoras/reforma-

doras del curriculum médico en este país, algo similar a lo que hace nuestra Facultad desde hace varios años.

Proyecto UNI

"Una nueva iniciativa: unión con la comunidad" es un proyecto desarrollado por la Fundación Kellogg en 24 universidades latinoamericanas. Nuestra Facultad está implementando el programa cuyo énfasis primordial es la orientación comunitaria del currículo, la integración con el sistema local de salud y el trabajo integrado en la docencia entre las diversas profesiones de salud.

Crisis curricular en Gran Bretaña

Los mismos elementos que originaron una crisis curricular en Estados Unidos lo han hecho en el Reino Unido con diagnósticos y propuestas similares.

En 1990 el King's Fund Centre realizó una consulta nacional sobre las directrices para un cambio curricular.

En 1991 el General Medical Council de Gran Bretaña declaró que la educación médica en ese país debía ser cambiada.

Un análisis del centro de educación médica de la Universidad de Dundee en Escocia llamado "SPICES" critica el modelo tradicional y establece una nueva propuesta cuyos elementos centrales son: centrado en el estudiante, basado en problemas, integrado, basado en la comunidad, electivo y sistemático.

Propuesta de la Reforma Curricular de la OMS

En 1991 esta entidad propone un "cambio dramático en la educación médica", planteando estrategias similares a las descritas.

Propuesta curricular de las Escuelas de Medicina

Filosóficos:

- *Interdisciplinarietà:* Los profesores de medicina deben asociarse entre sí, con otros profesionales de la salud y con profesionales diferentes de la salud, para planear y enseñar la educación médica. Igualmente los estudiantes de medicina deben tener espacios curriculares significantes donde aprenden en equipo con estudiantes de otros campos de la salud.
- *Integralidad:* La visión organicista y desde la enfer-

medad debe ser complementada por el humanismo, el humanitarismo y los conceptos de la salud y prevención de la enfermedad. La formación debe además articularse con la comunidad y los sistemas locales de salud. El aprendizaje debe cambiarse por una enseñanza integrada alrededor de situaciones de salud, integrando conocimientos básicos, clínicos, éticos, humanistas, preventivos y curativos.

- *Replanteamiento de sitios de práctica:* Los estudiantes deben aprender en los escenarios donde van a ejercer.
- *Estrategias de articulación:* Deben existir áreas articuladoras de la formación como la epidemiología, el humanismo, la ética, las ciencias básicas y la promoción de la salud.
- Contacto temprano con individuos sanos y comunidad.

Pedagógicos

- *Contenidos mínimos:* No es necesario enseñar todo el conocimiento biomédico existente, solo el que garantice médicos de excelente calidad.
- *Priorización epidemiológica:* La patología epidemiológicamente predominante en la región debe tener prioridad en la enseñanza.
- *Problematización:* Es la educación en contexto de las situaciones de salud que el estudiante como médico debe manejar.
- *Autoformación:* Es la actitud de aprendizaje activo y permanente que el estudiante debe tener. El profesor cede el protagonismo docente al estudiante.
- *Evaluación:* Los métodos tradicionales de evaluar el aprendizaje por el conocimiento deben ser complementados por estrategias para evaluar el desempeño.

Administrativos

- *Administración central:* La administración fragmentada de curriculum por parte de los departamentos confabula contra la formación integral.
- *Organización tutorial:* Los estudiantes deben ser cuidadosamente escogidos y acompañados de su profesor de formación por una estructura organizacional de tutores.
- *Flexibilidad curricular:* Los estudiantes son todos distintos por lo que se les deben ofrecer oportunidades para ingresar, para formarse y para egresar por rutas diferentes, lo que puede ser llamado flexibilidad al ingreso, en el ingreso y al egreso.

- *Cualificación permanente:* Es necesario crear una estructura que permita la cualificación y motivación pedagógica de los profesores.

Tecnológicos

- *Informática:* Mejoramiento de la eficiencia en la educación mediante la utilización de computadores, programas de simulación de laboratorio, programas de solución de situaciones de salud y programas de multimedia e informática.
- *Centros de habilidades:* La aparición de maniqués con lo que es posible aprender y perfeccionar habilidades que permiten entrenar a los estudiantes respetando la dignidad de los pacientes.
- *Otros recursos:* Hay una serie de recursos adicionales que facilitan el proceso enseñanza-aprendizaje como microscopios, museos de anatomía, embriología, videos, etc.
- En la década de los 70's y los 80's las universidades de McMaster en Ontario, Canadá, la de Limburg en Maastricht, Holanda, la de Beersheva en el Negev, Israel, y la New México en Estados Unidos realizaron una reforma curricular radical basados en una orientación comunitaria y en una metodología tutorial, de pequeños grupos y en la enseñanza por problemas. Este mismo modelo fue adoptado por la Universidad de Harvard quién en 1987 reemplazó su curriculum convencional por uno de características similares a uno de los anteriores con el nombre "The New Patway".
- La crisis económica de los sistemas de salud de casi todos los países, ha creado un nuevo orden en el que la relación costo/beneficio del acto médico se ha erigido en elemento decisor de las políticas de salud. En Ecuador este proceso esta representado por el florecimiento de las compañías prepagadas de asistencia médica.

Es responsabilidad de todos quienes formamos parte de la Escuela de Medicina esencialmente y de las demás Escuelas entregarnos con fé al cambio que la Sociedad exige en la formación de trabajadores de la salud.

Ricardo Carrasco Andrade
Decano de la Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Central del Ecuador

Artículos de Revisión

Vaginosis bacteriana

Paulina Cifuentes Segarra, Sandra Alava Moreira

Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Pablo Arturo Suárez, Quito-Ecuador.

Resumen

Se denomina vaginosis bacteriana al flujo vaginal sin signos de inflamación clínica y ausencia notoria de leucocitos, hongos y parásitos como causantes de este síndrome, sin identificarse una bacteria específica. Se caracteriza por la disminución de lactobacilos aerobios, el aumento de los anaerobios (bacteroides, peptostreptococos y mobiluncus) y anaerobios obligados como la *Gardnerella* y *Mycoplasma*; es decir es un trastorno polimicrobiano con disminución de la acidez vaginal. La mayor prevalencia y concentración de *Gardnerella vaginalis* encontrada en este síndrome, hace pensar en su posible participación pero no como único agente. Por otro lado, la Vaginosis bacteriana afecta a mujeres en edad reproductiva, por lo que se sospecha una participación hormonal en su patogenia. Su cuadro clínico es característico y con ayuda del laboratorio lo confirman. El tratamiento de primera elección es el metronidazol por vía sistémica y local; la clindamicina tiene una tasa de curación del 94%, con uso particularmente útil durante el embarazo.

Palabras clave: Vaginosis bacteriana, Anaerobios, Aerobios, *Gardnerella*.

Summary

Its call bacterial vaginosis to the vaginal flux without signs of clinical inflammation and notorious absence of leukocytes, fungus and parasites like the causatives of this syndrome without identifying a specific bacteria. This clinical syndrome is characterized for the decrease of aerobe lactobacilli, the overgrowth of anaerobes (*Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *mobiluncus*) and obligate anaerobes like the *gardnerella vaginalis* and *mycoplasma*; that is to say, it is a polymicrobial disorder with decrease of the vaginal acidity. The biggest concentration and prevalence of *gardnerella vaginalis* found in this syndrome makes you think in its possible participation, but not like the only agent. The bacterial vaginosis affects women in fertile age; this makes you think in a hormonal participation in its pathogeny. Its clinical description is characteristic and it is confirmed in the laboratory. The first selection treatment is metronidazole by local and systemic way. Clindamycin has a cure rate of 94 percent, being useful during the pregnancy.

Key words: Bacterial Vaginosis, Anaerobe, Aerobe, *Gardnerella vaginalis*

Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador 1999; 24 (1): 3-6.

Dirección para correspondencia: Doctora Paulina Cifuentes Segarra, Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Pablo Arturo Suárez, Angel Ludeña y Guerrero, Teléfono 598101, Quito-Ecuador.

Introducción

Originalmente se utilizaba la denominación de vaginitis inespecífica, que era diferente a la producida por *T. vaginalis* y la producida por levaduras. Antes de 1955, la vaginitis inespecífica se creía era producida por una amplia variedad de bacterias aerobias, luego se determinó que el germen causante era el *Haemophilus vaginalis*; posteriormente se lo cambió de nombre a *Haemophilus vaginitis*, luego se demostró que este microorganismo no necesitaba de hemina por lo que se denominó *Corinebacterium vaginae*, posteriormente se volvió a cambiar de denominación a *Gardnerella vaginalis*, en honor a Gardner, que junto con Duke, habían descubierto este microorganismo.¹ En esa época se llegó a afirmar que la *Gardnerella vaginalis* era el agente causal de Vaginosis Bacteriana (VB), pero luego se comprobó que este microorganismo estaba presente en la vagina del 40 a 50% de mujeres sin VB y también en las pacientes tratadas por este trastorno.^{1,2} La denominación de VB se introdujo para describir un aumento del flujo vaginal sin signos de inflamación clínica y ausencia notoria de leucocitos. La vaginosis se denomina bacteriana por la ausencia de hongos y parásitos como causa de este síndrome, pero aún no se ha identificado a una bacteria específica.

La VB se caracteriza por una disminución de los lactobacilos aerobios y un aumento de los anaerobios obligados: *Gardnerella* y *Mycoplasma*. Los anaerobios predominantes son bacteroides, peptostreptococos y mobiluncus. En términos generales podemos afirmar que se trata de un trastorno polimicrobiano, que disminuye la acidez vaginal y la concentración de lactobacilos y se acompaña de un aumento cien veces mayor o más en la concentración de otros microorganismos.^{3,4}

Microbiología

El número de bacterias en el ecosistema vaginal normal es de 10⁵ a 10⁶ células/g de secreción; en la VB, la cifra es de 10⁹ a 10¹¹ células /g de secreción.^{5,6,7}

La *Gardnerella vaginalis*, es un bacilo anaerobio que no forma esporas, no es capsulado, es inmóvil, pleomórfico y posee tinción variable con el colorante de Gram. La mayor prevalencia y concentración de *G. vaginalis* en VB hace pensar en su posible participación dentro de este síndrome, aunque no como único agente.⁸

Los lactobacilos facultativos mantienen el pH de la vagina a través del metabolismo de la glucosa en la glucogenolisis. En pacientes con VB, los lactobacilos son sustituidos por bacteroides vaginales y una flora anaerobia predominantemente mixta. Se encuentra *Mycoplasma hominis* en 24 a 75% de las mujeres con VB, su papel en

la patogenia de ésta enfermedad no es clara. El Mycoplasma persiste en el 40% de mujeres tratadas con metronidazol y tiende a persistir junto a bacteroides, peptoestreptococos y mobiluncus por lo que se los asocia también con VB, estos son bacilos anaerobios, de crecimiento lento, curvos, con tinción variable al colorante Gram, flagelados, con movilidad en sacacorcho.^{1,9} La prevalencia de VB es del 77%.

Epidemiología

La VB afecta a mujeres en edad reproductiva, lo que hace sospechar una posible participación de las hormonas sexuales en su patogenia. Se encuentra en mujeres embarazadas y en las que no lo están. A los dispositivos intrauterinos (DIU) se los ha vinculado con VB.^{1,10,11} El número de compañeros sexuales de una mujer durante el mes precedente a la exploración, tiene relación directa con VB. Los anticonceptivos orales (ACO), podrían tener un efecto protector sobre el desarrollo de VB, al aumentar los lactobacilos en la flora vaginal.^{1,10} No se ha encontrado diferencia en la incidencia de VB en los diferentes grupos raciales.^{1,5}

Hay datos que sugieren que VB es una enfermedad de transmisión sexual (ETS), mientras que otros estudios lo desmienten. Así, la *G. vaginalis* ha sido encontrada frecuentemente en mujeres asintomáticas y que nunca han tenido relaciones sexuales. La *G. vaginalis* se encuentra en el surco balanoprepucial en varones y en algunos casos ha sido aislada en sitios extragenitales y aún en el torrente circulatorio.¹²

Cuadro clínico

Se caracteriza por presentar flujo vaginal fétido y un leve prurito o ardor vulvar. No obstante, tales síntomas pueden estar ausentes en casi la mitad de mujeres con VB. El flujo vaginal es algo acuoso, pegajoso, tiende a adherirse a la pared vaginal y puede observarse en el introito y su olor desagradable a "pescado", se considera como patognomónico.^{13,14}

Diagnóstico

Se han determinado criterios clínicos para el diagnóstico de VB.^{1,13,15} Al menos dos o tres de los siguientes criterios deben cumplirse para establecer el diagnóstico de VB.

1. Secreción homogénea poco extensa que se adhiere a la pared vaginal, pero puede eliminarse rápidamente.
2. pH vaginal mayor a 4,7.
3. Presencia de células clave en la secreción vaginal.
4. Prueba de tufo de olor a aminas positiva.

Ph vaginal. El pH del líquido vaginal se puede valorar mediante una tira reactiva, la cifra debe ser mayor de 4,7. Este es un método sensible, pero el menos específico de los criterios diagnósticos, ya que éste puede ser alterado por otras situaciones como hemorragias, duchas, coito, etc.^{1,5}

Test de aminas (sniff-test). Consiste en la presencia de un olor a aminas o a pescado, después de añadir dos gotas de hidróxido de potasio al 10% a dos gotas de

secreción vaginal de pacientes con VB. Puede también haber una prueba positiva en caso de *T. vaginalis*.^{1,3,13,16}

Este olor detectado en la prueba positiva, se produce porque al aumentar el pH, libera aminas predominantemente putresina y cadaverina, productos de la descarboxilación de arginina y lisina en el metabolismo, respectivamente. Estos compuestos son sales no volátiles, pero se vuelven volátiles con un Ph alcalino y emiten olor a pescado. Este olor puede vincularse con un coito reciente ya que aumenta el olor después de éste, ya que el pH del semen es de aproximadamente 7.

Células clave o "Clue cells". Gardner y Duke describieron por primera vez a las células clave, como una célula del epitelio vaginal, con borde mal definido, de aspecto granuloso por el gran número de bacilos de *G. vaginalis* unidos a su superficie, en un porcentaje mayor al 20%.^{1,13,17}

Junto a la presencia de células clave, existe una relativa escasez de lactobacilos, predominando las formas cocobacilares, pero siempre es mayor el número de *G. vaginalis* que el resto de microorganismos. Los leucocitos no son parte característica del preparado en fresco de una paciente con VB, ya que su presencia es indicación de cervicitis, tricomoniasis o con mayor frecuencia de candidiasis.

Frotis de papanicolau. Pueden observarse células clave y cambios de la flora bacteriana, lo que normalmente sería un hallazgo incidental. La presencia de células clave en este examen tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 97%.^{1,8}

Tinción Gram. El frotis interpretado como diagnóstico de VB está constituido por microorganismos en su mayoría grampositivos, la presencia de células clave y un aumento de morfotipos de lactobacilos.^{1,3,5} La tinción de Gram es más precisa (y menos clara) para el diagnóstico de VB que los cultivos de *G. vaginalis*.^{3,6,19}

Cultivo. Aunque la *G. vaginalis* puede participar en el síndrome polimicrobiano de VB, hay diferentes medios selectivos disponibles para su aislamiento. Su estudio sistemático no se recomienda, ya que es un miembro más de la flora vaginal endógena.^{1,5}

Actividad de prolina aminopeptidasa. Algunos autores la describen como una prueba rápida para el diagnóstico de VB, se basa en la detección de la actividad enzimática y en ella las enzimas del líquido vaginal fragmentan el sustrato L-prolina y B-naftilamina y liberan naftilamina. La prueba no requiere instrumentación complicada. Es altamente específica y tiene una sensibilidad mayor del 80%.²⁰

Cromatografía gas-líquido. Se usa particularmente para investigación. Los microorganismos sintetizan ácidos orgánicos como productos de su metabolismo, y ésta medida puede identificarlos. Cada género tiene su patrón típico de ácidos orgánicos y se puede usar para identificar microorganismos específicos. Los Lactobacilos producen sobre todo ácido láctico; la *G. vaginalis* produce ácido acético; bacteroides, mobiluncus producen ácido succínico; peptoestreptococos producen ácido acético con o sin ácido butírico. El líquido vaginal de mujeres con VB tendrá una mayor cantidad de ácido succínico y menor de

ácido láctico.

Una razón de ácido succínico y ácido láctico, igual o mayor de 0.4, se considera diagnóstico de VB. El líquido vaginal debe recolectarse mediante lavado o con hisopos húmedos en solución salina.^{1,19}

Colposcopia. El cuello uterino lo mismo que la vulva y la vagina, presenta a menudo un aspecto normal y no existe cuadro patognomónico. Por lo tanto el cuadro colposcópico es a lo sumo una colpitis inespecífica.¹³

Tratamiento

Se realiza en base al diagnóstico clínico y su confirmación con cromatografía gas-líquido o tinción de Gram. Actualmente, no hay una opinión uniforme en cuanto a tratar una paciente asintomática; se ha recomendado el tratamiento a aquellas pacientes con VB confirmada, en casos previos a biopsia endometrial, a histeroscopia, histerosalpingografía, colocación de DIU, histerectomía abdominal o vaginal. A pesar de vincular a VB con rotura prematura de membranas, trabajo de parto prematuro, corioamnionitis, endometritis post-parto, no se ha aceptado el tratamiento sistemático de la paciente asintomática embarazada. Según las recomendaciones actuales de los Centers for Disease Control, no se requiere tratamiento de los compañeros masculinos de pacientes con VB sintomáticas; pero sí lo recibirán cuando su compañera sea víctima de VB recidivante o intratable.^{1,21}

Tratamiento sistémico. El metronidazol es el fármaco más adecuado para tratar VB. Es eficaz contra anaerobios gram-negativos; no obstante, lo es menos contra *G. vaginalis* y peptostreptococos. *Mobiluncus* fue resistente a metronidazol.^{1,22} El metronidazol es inactivo contra lactobacilos facultativos, por lo que ayuda a recolonizar la flora vaginal normal luego de tratamiento.^{1,5,23}

Hay muchos esquemas de tratamiento con metronidazol, los dos más utilizados son: 500mg dos veces al día, por 7 días y el de 2g como dosis única. El esquema de siete días se ha vinculado con tasas de mayor curación, que la dosis única.^{1,5,24} Los efectos secundarios comunes incluyen náusea, vómito, anorexia, sabor metálico de la boca, cefalea, mareo, oscurecimiento de la orina. Son menos frecuentes los exantemas y la paciente no debe ingerir alcohol cuando toma metronidazol porque su combinación tiene efectos tipo sulfiram.^{1,3,24,25}

La Clindamicina oral tiene un efecto notorio contra bacterias anaerobias y *G. vaginalis*. Una dosis de 300mg del fármaco dos veces al día, por siete días, produce una tasa de curación del 94%.^{1,22} La clindamicina es particularmente útil durante el embarazo, cuando fracasa el tratamiento con metronidazol y en pacientes que no toleran éste último. Se indicará a la paciente la eventual diarrea sanguinolenta que provoca la clindamicina.

La Ampicilina es activa contra *G. vaginalis*, pueden existir cepas resistentes productoras de B-lactamasas; además ampicilina elimina a los lactobacilos, lo que puede interferir en la curación.

La eritromicina no es tan activa porque los macrólidos no son eficaces en el pH ácido de la vagina.^{1,9}

Tratamiento intravaginal. El metronidazol intravaginal,

500mg. durante siete días o la crema de Clindamicina en cantidad de 5g al 2% una vez al día por siete días, produce una curación del 94%.

Ultimamente se ha venido utilizando un gel de lactato, que contiene ácido láctico y un sustrato de crecimiento para lactobacilos, amortiguando el pH de 3,8, con una elevada tasa de curación.¹

Secuelas de la vaginosis bacteriana

Las bacterias anaerobias de la VB pueden precipitar la infección de la porción superior del aparato genital y causar enfermedad inflamatoria pélvica, observándose hipersensibilidad uterina, anexial, o ambas, en el 14% de pacientes con VB.

La infección simultánea del aparato urinario, puede ser más frecuente en pacientes con VB, al igual que la celulitis de la cúpula vaginal.¹ Se ha diagnosticado VB en el 15 al 20% de mujeres embarazadas.

La prematuridad, el inicio del parto prematuro y la rotura prematura de membranas, son problemas secundarios a una infección del aparato genital materno. La lipasa y la proteasa bacterianas, podrían disminuir la resistencia de la membrana corioamniótica y facilitar su rotura. Se ha detectado elevada producción de fosfolipasa A2 en estas bacterias, esta es la enzima que inicia la producción de prostaglandinas al liberar ácido araquidónico en su forma esterificada. La colonización de membranas ovulares y la respuesta inflamatoria, también son factores precipitantes de la síntesis de prostaglandinas y del inicio de trabajo de parto.^{1,9,23}

Bibliografía

1. Biswas MK: Vaginosis Bacteriana. Clin North Am Obstet and Gynaecol México 1993; 1: 164-174.
2. Koester DR, Ryan JG: Ecto y Endoparasitos en Enfermedades de Transmisión Sexual. Atención Primaria de Clin North Am 1990; 1: 145-167.
3. Martens MG: Diagnostico de Enfermedades de Transmisión Sexual en el Consultorio. Clin North Am. Obstet and Gynaecol 1989; 3: 649-667.
4. Thomason JL, et al: Clinical and Microbiological Characterization of Patients with Nonspecific Vaginosis Associated with Motile Curved Anaerobic Rods. J. Infect. Dis. 1984; 149: 801-809.
5. Eschenbach DA: Vaginosis Bacteriana: Complicaciones de la porción superior del aparato genital. Clin North Am Obstet and Gynaecol. 1993; 3: 581-598.
6. Nugent RP, Krohn MA, Hiller SL: Reliability of Diagnosing Bacterial Vaginosis is Improved by a Standardized Method of Gram Stain Interpretation. J. Clin Microbiol, 1991; 29: 297.
7. Blackwell AL, Fox AR, Phillips I, et al: Anaerobic Vaginosis (Non Specific Vaginitis): Clin Microbiol and therapeutic findings. Lancet 1983; 1379-1382.
8. Levett PN, Biol MI: Bacterial Vaginosis. West Indian Med J. 1989; 38: 126-132.
9. Spiegel CA: Bacterial Vaginosis. Clin Microbiol Rev. 1991; 4: 85.
10. Thomason,JC, Gelbart SM, Scoglione NJ: Bacterial Vaginosis: Current review with indication for asymptomatic therapy. Am J Obstet Gynaecol,1991; 165: 1210.
11. Scapini JC, Guzman CA: Detección de Bacilos Gram Negativos Curvos Anaerobios en Pacientes Con Vaginosis. Latinoamericana Obstet Gynecol 1986; Sep-Oct.
12. Silva-Cruz A: Intracanalazole versus Placebo in The Management of Vaginal Candidiasis. Int J Gynecol Obstet. 1991; 36: 229.
13. De Palo,G: Colposcopia y Patología del Tracto Genital Inferior. En: Ghione M, De Palo G: Infecciones no Virales. Reimpresión de la primera edición. Buenos Aires. Ed. Panamericana. 1993; 119-133.

14. Wesley Catlin B: Gardnerella Vaginalis: Characteristics, Clinical Considerations and Controversies. Clin Microbiol Rew. 1993; 5: 213-237.
15. Swdberg JA: Bacterial Vaginosis: Etiology, association with preterms labor, diagnosis and management. Compr. Ther. 1989; 15: 47-53.
16. García Rodríguez JA, Muñoz JL: Vaginosis Bacteriana Enfermedad Infecciosa o Alteracion Ecologica. Enf. Infec. Microbiol Clin 1991; 9: 265-267.
17. Eschebach DA, et al: Diagnosis and Clinical Manifestations of Bacterial Vaginosis. Am J Obstet and Gynecol. 1988; 158: 819-829.
18. Platz-Christensen J, Larsson P, Sundstrom E, et al: Detection of Bacterial Vaginosis in Papanicolaou Smears. Am J Obstet Gynecol 1989; 160: 132-139.
19. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, et al: Non Specific Vaginitis: 20. Diagnosis Criteria and Microbiol and Epidemiologic Associations. Am J Med. 1983; 74: 14-19.
21. Spiegel CA: Bacterial Vaginosis Diagnosis by direct Gram Stain of Vaginal Fluid. J Clin Microbiol 1983; 18: 170-177.
22. Hoyme VB: Bacterial Vaginosis. Zentralbl Gynakd, 1989; 111: 1589-1598.
23. Lossick JG: Treatment of Sexually Transmitted Vaginosis/Vaginitis Rev Infect Dis. 1990; 12: 665-667.
24. Kaufman RH, Hemmil HA: Vaginitis. Clin North Am. Atención Primaria de la Salud. Clin North Am México. 1990; 1: 105-114.
25. Thomasson KL, et al: Bacterial Vaginosis: Current Review with Indication for Asyntomatic Terapy. Am J Obstet Gynecol. 1990; 165: 1210.
26. Hammil HA: Tricomona Vaginalis. Clin North Am Obstet and Gynecol 1989; 3: 519-530.

Artículo Original

Introgénia de la vía biliar en la colecistectomía laparoscópica

Jaime Chávez Estrella, Mónica Chávez Guerrero

Servicio de Cirugía del Hospital Carlos Andrade Marín, Quito-Ecuador

Resumen

Se presenta 6 casos de lesión de la vía biliar en 1.212 colecistectomías laparoscópicas realizadas. Tres lesiones consideradas menores, fueron reconocidas en el post-operatorio inmediato y 3 lesiones mayores que seccionaron el conducto principal, fueron reconocidas en el acto operatorio por escape de bilis y en dos de ellas con la ayuda de la colangiografía transcística. Proponemos la clasificación de estas lesiones en 5 grados ó tipos: Tipo I, lesión que produce escape de bilis del cístico, unión císticocoledociana ó de los conductos accesorios. Tipo II, ligadura y sección del conducto hepático derecho aberrante; Tipo III, lesión puntiforme del conducto biliar común. Tipo IV, sección total, parcial ó ligadura del hepatocolédoco; Tipo V, resección completa de un segmento del conducto mayor o de uno ó mas de los conductos biliares. Se reporta el tratamiento quirúrgico realizado y recomendaciones para prevenir estas lesiones.

Palabras clave: Colecistectomía laparoscópica, Colangiografía.

Summary

We present 6 cases of injuries of the bile duct in 1.212 laparoscopic cholecystectomies. Three minor injuries were recognized in the immediate post-operative and 3 major injuries with section of the bile duct were recognized during the surgery because a leak of bile, and two of the major injuries were identify by the help of the transcystic cholangiography. We propose the classification of this injuries in five grades or types: type I, injury that produces, escape of bile from the cystic duct, cystic-choledocian junction or from the accessory ducts, type II, ligation and section of the aberrant right hepatic duct, type III, small injury of the common bile duct, type IV, total, partial section or ligation of the hepatocolédocus, type V, complete resection of a segment of the main duct, or of one or more of the bile ducts. The chirurgic treatment performed and recomendations to prevent this injuries.

Key words: Laparoscopic cholecystectomie, Cholangiography.

Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador 1999; 24 (1): 7-11.

Introducción

Desde 1.987, en que Phillippe Mouret, realizó lo que sería considerada la primera colecistectomía laparoscópica en

humanos,^{1,2} y continuada por Dubois en Paris, Perissat en Burdeos, Redick y Olsen en Nashville (U.S.A.), este método ha revolucionado la cirugía de la vesícula.

Los cirujanos en la presente década, han demostrado que la colecistectomía laparoscópica mejora la estética,³ tiene menor tiempo de convalecencia,^{3,4} menor número de complicaciones como la infección de la herida operatoria,⁴ dolor limitado en el post-operatorio,⁴ y una pronta y rápida integración al trabajo, lo que ha convertido a este método en el preferido para el tratamiento de la litiasis biliar, siendo la única contraindicación la inexperiencia del cirujano,^{6,7}

Sin embargo, el gran problema de este siglo en la cirugía del colecisto, han sido las lesiones de la vía biliar principal. En los últimos años parece haber sufrido un aumento del número de casos con la práctica de la colecistectomía laparoscópica, lo que ocasiona mayor morbilidad, hospitalización prolongada,⁸ alto costo,⁹ y en ocasiones la muerte.

El presente trabajo tiene como objetivo comentar los casos de lesión del conducto biliar común durante la colecistectomía laparoscópica en nuestro servicio, las causas por las que se produjeron, la clasificación, tratamiento y pronóstico de estas lesiones y efectuar algunas recomendaciones para prevenirlas, dada la gran utilidad y cada día mayor difusión del método en nuestro medio.

Material y Métodos

En el Servicio de Cirugía del Hospital "Carlos Andrade Marín" de Quito, Ecuador, desde el 1° de Enero de 1.995 al 28 de Febrero de 1.998, se efectuaron 1.212 colecistectomías laparoscópicas. Se estudian 6 casos con lesión de la vía biliar entre las 1.212 colecistectomías laparoscópicas realizadas en 38 meses. Todos los casos fueron intervenidos por cirujanos del servicio.

Los 6 casos fueron analizados en forma retrospectiva personalmente por uno de los autores (J.C.H.E.).

Tres tuvieron sección completa del conducto, 2 de ellos con resección de un segmento del ducto, la lesión fue reconocida durante el acto operatorio, lo que obligó a la inmediata conversión a cirugía abierta para su tratamiento.

Tres casos no fueron reconocidos durante la cirugía, dos de ellos fueron reoperados entre las 24 y 36 horas siguientes, en un caso se diagnosticó la lesión después de ocho días de recibir el alta del hospital.

Clasificación de las lesiones

Para el análisis de este estudio se utilizó la clasificación propuesta por uno de los autores (J.C.H.) para las lesiones de la vía biliar durante la colecistectomía laparoscópica, que agrupa a las lesiones en 5 grupos de acuerdo a su

gravedad. Esta clasificación se basa en el compromiso de la lesión en el hepatocolédoco, la magnitud de la misma, el compromiso al libre drenaje de la bilis al duodeno y al daño producido en el ducto (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de las lesiones durante la colecistectomía laparoscópica

| |
|---|
| Tipo I: Lesión que produce escape de bilis del conducto cístico o de la unión del cístico con el colédoco o de los conductos accesorios. |
| Tipo II: Ligadura del conducto hepático derecho aberrante. |
| Tipo III: Lesiones puntiformes del hepatocolédoco. |
| Tipo IV: Ligadura o sección total o parcial del conducto común. |
| Tipo V: Sección y resección completa de un segmento del hepático o de uno o más de los conductos biliares. |

La lesión tipo I es la más benigna de las lesiones, se presenta con más frecuencia que en la cirugía abierta y se debe a una oclusión parcial del conducto cístico ó falla en el clipaje por aumento de la presión en la vía biliar por cálculos en el conducto, por corte del muñón del cístico con electrobisturí monopolar que produce necrosis, tracción exagerada del cuello vesicular en los procesos agudos que causa desprendimiento del conducto cístico, falla en la oclusión del cístico en los conductos anchos y cortos ó cuando se incluye entre los clips del cístico tejidos vecinos que no permiten una oclusión total; perforación del cístico ó su desembocadura por la introducción de los catéteres para la colangiografía transcística o durante las maniobras con los catéteres de Dormia, para la extracción de cálculos del hepatocolédoco; ruptura del clip durante su aplicación dando como resultado falla en el cierre, falla en la oclusión de los conductos accesorios que producen escape de bilis, lo que da como resultado la formación de bilomas.

El tipo II se produce por la lesión del conducto derecho aberrante en la disección del conducto cístico, especialmente cuando desemboca en la conjunción de los conductos hepáticos derecho e izquierdo o en las varias anomalías que presentan los conductos biliares por la confusión en su disección.

El tipo III es la lesión puntiforme del conducto común que produce escape de bilis; esta lesión se ocasiona en la exagerada disección del ligamento hepatoduodenal con el gancho o hook del electrobisturí, por la errónea colocación de un clip, por el uso indiscriminado del laser, que puede ocasionar quemaduras del ducto con pérdida de sustancia, generalmente estas lesiones son reconocidas en el postoperatorio.

Tipo IV, se produce por sección parcial de más del 40% del diámetro del conducto, sección total sin resección del ducto o por la ligadura del mismo con sección. Es potencialmente más grave que la lesión tipo III, requiere de laparotomía para reparación y podría ocasionar posteriormente una estenosis del conducto biliar.

Tipo V es la producida por la sección y resección total de un segmento del conducto común ó de uno ó más de los conductos biliares, esta lesión involucra las lesiones altas

del hepático común así como las lesiones circunferenciales de uno ó mas conductos biliares intra ó extrahepáticos; esta lesión causa interrupción del drenaje biliar entre los conductos biliares y duodeno.

Las lesiones IV y V son reconocidas en un 60% de los casos cuando las estructuras del hepatocolédoco presentan severas alteraciones, son generalmente graves y de pronóstico desfavorable mientras más demora su reconocimiento.

Resultados

Hemos encontrado 6 lesiones de diferentes grados producidas durante las 1.212 colecistectomías laparoscópicas realizadas en el Servicio de Cirugía del Hospital "C.A.M.". (Tabla 2), de ellas 2 son por sección y resección parcial del conducto común tipo V; 1 por sección total sin resección del ducto tipo IV; 1 lesión puntiforme del hepatocolédoco tipo III; 1 por lesión en la unión del cístico en la desembocadura del colédoco y 1 por oclusión parcial del cístico, lesión tipo I.

Tabla 2. Lesiones durante la colecistectomía laparoscópica

| | |
|--------------|----------------|
| Tipo I | 2 casos |
| Tipo III | 1 caso |
| Tipo IV | 1 caso |
| Tipo V | 2 casos |
| Total | 6 casos |

Cinco pacientes son del sexo femenino, uno del masculino, el promedio de edad es de 49 años (36 - 70); cuatro enfermos presentaron sintomatología de entre 2 y 10 años de duración, un paciente 5 meses y uno ocho días con sintomatología de colecistitis aguda, 2 enfermos presentaron en los días anteriores al ingreso, cuadro sintomatológico de reagudización del proceso de colecistitis crónica.

La ecosonografía en todos los enfermos demostró multilitiasis (Grado I), dos de ellos con aumento del espesor de la pared vesicular (10mm), el hepatocolédoco dentro de los límites normales entre 4 y 6 mm. de diámetro.

En los exámenes básicos de sangre los 2 pacientes con procesos de colecistitis reagudizada presentaron leucocitosis.

En el acto operatorio, en dos pacientes la vesícula estaba distendida con paredes gruesas, edematosas con adherencias firmes al epiplon, al colon derecho, al estómago y al duodeno, por el proceso inflamatorio crónico reagudizado. En 4 pacientes se efectuó colangiografía intraoperatoria a través del conducto cístico, en uno de ellos se determinó la presencia de cuatro cálculos pequeños en el colédoco.

En 2 pacientes con lesiones tipo IV y V, la colangiografía transcística no visualizó la vía biliar en toda su integridad, sino solamente el segmento inferior del colédoco, lo cual advirtió la posibilidad de lesión de la vía biliar principal. En el último paciente la colangiografía fue normal.

La lesión tipo I se determinó en 2 pacientes, el 1º presentó un cuadro de colecistitis aguda, con múltiples

adherencias firmes entre el colecisto, el epiplon mayor, el estómago, el colon derecho y el duodeno, el protocolo operatorio anota que se encuentra distendida, con paredes gruesas y edematosas, la cirugía dura más de 4 horas, es difícil y laboriosa, se deja drenaje en la fosa subhepática; a las 24 horas es reoperada por presentar signos de abdomen agudo, por el drenaje elimina 420 ml. de líquido de aspecto bilioso. En la reoperación se encontró escape de bilis a través del orificio del conducto cístico mal ligado (los clips no interesaban todo el espesor). En dicha reoperación hubo lesión del duodeno. La solución quirúrgica fue duodenorrafia, ligadura del conducto cístico y drenaje del espacio de Morrison, el post-operatorio fue normal y actualmente esta asintomática.

En el 2° paciente, el acto operatorio fue normal, la colangiografía intraoperatoria transcística demostró 4 cálculos pequeños en el colédoco, se los extrae por el conducto cístico con catéter de Dormia; se realiza colangiografía transcística de control que demuestra la permeabilidad del hepatocolédoco y no se determinó escape del medio de contraste de la vía biliar. La paciente fue reintervenida de emergencia a las 36 horas por presentar cuadro de abdomen agudo, la ecosonografía determina colección líquida en hipocondrio derecho, se sospecha biliperitoneo. En la reintervención quirúrgica se constata el biloma por escape de bilis de un desgarró de la vía biliar en la unión del conducto cístico con el colédoco. Se sutura la perforación se deja un tubo de kehr en el colédoco y drenaje, por el cual escapa bilis en el postoperatorio inmediato. La enferma a los 8 meses reingresa al servicio con cuadro de colangitis, por estenosis de la vía biliar Bismuth III. Se efectúa anastomosis biliodigestiva (hepáticoyeyuno en Y de Roux) con drenes transhepáticos.

En la paciente de la lesión tipo III la colecistectomía laparoscópica fue aparentemente normal, sale de alta a las 48 horas de la operación en buenas condiciones. A los ocho días reingresa por dolor intenso en hipocondrio derecho y signos de ileo intestinal, la ecosonografía demuestra colección de líquido (biloma) en espacio de Morrison. En la reintervención se constata en abdomen 800 ml. de bilis, además, la presencia de un orificio

puntiforme en el hepático por el cual escapa bilis, le suturan la perforación y dejan drenaje en la cavidad abdominal, por el cual escapa abundante bilis en el postoperatorio. A los 6 días es nuevamente reintervenida, determinando la presencia de 2 orificios en el hepatocolédoco el primero de 3mm de diámetro en la anterior sutura y el segundo de 4 mm. de diámetro por debajo de la desembocadura del cístico. El cirujano deja una prótesis transductal y efectúa sutura de los orificios más drenaje. El postoperatorio es satisfactorio. Las lesiones parecen que se produjeron por la disección de la vía biliar con el gancho de Hook y electrobisturí monopolar. En 3 pacientes hubo sección del hepatocolédoco, en 2 de ellos sección con resección; todas las lesiones fueron reconocidas durante la cirugía laparoscópica, que obligó a la conversión a cirugía abierta; en los 3 casos, la lesión se reconoció por escape de bilis en el área operatoria. En 2 de ellos en la colangio transcística solamente se observó el colédoco distal lo que constituyó un aviso de lesión de la vía biliar.

En 2 casos se realizó hepaticocolédocoanastomosis terminoterminal con tubo de kehr; 1 de ellos a los 5 meses presentó cuadro de colangitis, la colangiografía retrógrada determinó estenosis de la vía biliar (Bismuth II), en la reintervención se realizó hepáticoyeyuno anastomosis en Y de Roux con tubo de kehr, el postoperatorio fue normal.

El tercer paciente presentó además de la lesión de la vía biliar, ligadura y sección de la arteria hepática derecha; se realizó hepáticoyeyuno anastomosis en Y de Roux con tubo de kehr y anastomosis terminoterminal de los cabos seccionados de la arteria hepática derecha, la convalecencia fue satisfactoria. (Tabla 3) En nuestra serie la incidencia de lesiones mayores fue de 0.24% la de menores 0.24%, con una incidencia total de 0.49%.

Discusión

El advenimiento de la cirugía laparoscópica para la patología litiasica de la vesícula, ha demostrado que es el método de elección; la única contraindicación sería la inexperiencia del cirujano.^{6,10,11}

Tabla 3. Tratamiento de las lesiones

| # de Caso | Tipo de lesión | Tiempo Reinter. | Tratamiento | Evolución | Reintervención |
|-----------|----------------|-----------------|-------------------------|------------------------------------|--|
| 1 | I | 24 h. | Sutura y drenaje | Favorable | ---- |
| 2 | I | 36 h. | Sutura y Kehr. | Bilirragia estenosis a los 8 meses | Hepático yeyuno más drenes intrahepáticos (Estenosis BIII) |
| 3 | III | 8 días | Sutura y drenaje | Bilirragia | Sutura, prótesis y drenaje |
| 4 | IV | Acto operatorio | Hepático colédoco Kehr. | Favorable | ---- |
| 5 | V | Acto operatorio | Hepático colédoco Kehr. | Estenosis a los 5 meses | Hepático yeyuno y Kehr (Estenosis BII) |
| 6 | V | Acto operatorio | Hepático Yeyuno Kehr. | Favorable | ---- |

En estudios comparativos de grandes series, la incidencia de lesiones de la vía biliar durante la colecistectomía abierta es de 0 a 0.4%,^{12,13} mientras que durante la colecistectomía laparoscópica en los primeros años se determinó entre 0 a 3%, actualmente la incidencia se señala entre 0.1 a 0.6%.

Strasberg y colaboradores,¹⁴ en 124.437 intervenidos en un estudio multicéntrico, determinó una incidencia para las lesiones mayores de 0.52% (n=650), para las menores de 0.32% (n=415), con una incidencia media de 0.85%. La serie estudiada por Deziel,¹⁵ en 77.604 casos en 4.292 hospitales, intervenidos por 5.358 cirujanos en EE.UU y puerto Rico, encontró una incidencia de lesiones mayores de 0.59% (n=459) y de menores del 0.25% (n=198), con una incidencia total de 0.84% (n=657).

En 1993, en la reunión de consenso de la NIH,¹⁶ se concluyó que la lesión de la vía biliar en la cirugía abierta en EE.UU, ocurre entre un 0.1 a 0.2%, mientras que durante la cirugía laparoscópica ocurre entre 0.2 al 0.6%, 2 a 3 veces más.

Este hecho controversial nos permite, recomendar a los cirujanos, que en la cirugía laparoscópica debemos ser más cuidadosos para evitar estas lesiones y recordar algunos factores de riesgo para que estas se produzcan, entre los cuales podemos citar:

1) Inexperiencia del cirujano, especialmente durante los primeros 25 casos.^{2,17} La excesiva confianza y osadía en algunos cirujanos expertos al persistir en tratar casos difíciles con este método. 3) La inflamación crónica del colecisto, con densidad marcada que altera la anatomía. 4) En pacientes obesos.^{15,18} 5) El exceso de grasa en el porta hepatis. 6) Tracción inapropiada del cuello vesicular.¹⁹ 7) Uso indiscriminado del laser para la disección del hepatocolédoco.^{14,20,21} 8) En algunos casos de colecistitis aguda, (5.6% de lesiones) según Kum y colaboradores.²³

Existe controversia en la selección preoperatoria de los pacientes, pero es preciso recordar que en los enfermos con colecistitis crónica reagudizada, en el síndrome de Mirizzi, en las vesículas escleroatróficas con ausencia de cístico ó cístico corto o en las fistulas colecistoduodenales, el riesgo de lesión es mayor, el cirujano deberá efectuar una cuidadosa y prolija disección de los elementos anatómicos del triángulo de Calot y frente a la menor duda o dificultad de la cirugía, el mejor consejo es convertir a la cirugía en abierta.

Los procesos agudos con vía biliar fina permiten una mala identificación del cístico que es confundido con el hepatocolédoco, produciéndose la lesión del ducto común (caso #6), ó cuando el conducto cístico es corto y ancho o está acompañado de tejido fibroso, la oclusión no es satisfactoria, produciendo en el postoperatorio escape de bilis a la cavidad abdominal (caso #1).

Siempre existirá controversia sobre la utilidad de la colangiografía transoperatoria para prevenir las lesiones del ducto biliar. Algunos autores creen que no previenen las lesiones,^{24,25} mientras que otros la realizan rutinariamente,^{9,14,26} pero encuentran que existe mala interpretación de los colangiogramas anormales, que han pasado

por alto descripciones de lesiones biliares en cerca del 50% de los casos,^{14,26} las colangiografías anormales fallaron para evitar las lesiones, la usual mala interpretación es la visualización de la parte inferior del árbol biliar sin hallazgo de los conductos hepáticos (caso#5 y 6).

En nuestra experiencia la colangiografía intraoperatoria es absolutamente indispensable, la efectuamos rutinariamente, no solo para observar la patología del hepatocolédoco (caso#2) sino para constatar la integridad de la anatomía de las vías biliares intra y extrahepáticas (caso #5 y6), el tiempo que demora este examen no es mas de 10 minutos.

Cuando solo se observa el segmento inferior del hepatocolédoco hay que repetir el examen porque puede ser indicativo de: 1. Que exista sección ó ligadura del extremo proximal del hepatocolédoco ó 2. Que el catéter trans-cístico esté excesivamente introducido en el ducto biliar común, en este caso debe retirarse unos centímetros el catéter y realizar una nueva colangiografía, si subsiste la falta de visualización del hepatocolédoco, debe sospecharse la lesión de la vía biliar e inmediatamente convertir a la cirugía abierta la operación laparoscópica.

Existe consenso en que la mala aplicación de clips en el muñón del conducto cístico es causa de escape de bilis que ocasionará bilomas, así como el aumento de la presión intraductal del hepatocolédoco por la presencia de cálculos, puede ocasionar el escape de bilis a través del muñón del cístico.

El sangrado profuso en el área operatoria y la aplicación de clips en forma indiscriminada, es causa de lesiones inadvertidas del hepatocolédoco, es preferible en estos casos, convertir la operación a cirugía abierta.

Las lesiones menores tipo I-II-III, la mayor parte pasan desapercibidas en el acto operatorio, especialmente aquellas que lesionan la desembocadura del cístico en el hepatocolédoco por excesiva tracción del cuello vesicular, por la introducción de los catéteres para la colangiografía transcística, ó por los catéteres de Dormia en el momento de la extracción de los cálculos del hepatocolédoco (caso #2), son reconocidos en el postoperatorio inmediato por la sintomatología abdominal inflamatoria ó infecciosa ó el escape de bilis, cuando se deja drenaje. La ecosonografía y la colangiografía retrógrada permiten establecer el diagnóstico y aun el tratamiento, efectuando esfinterotomía amplia ó la introducción de prótesis.

En lesión del hepatocolédoco, es preferible la sutura y el drenaje con un tubo de Kehr, a la simple sutura, porque puede producir escape de bilis y ameritar una nueva reintervención (caso #3), nunca debe el Kehr salir a través del sitio de la lesión.

En los casos de sección del conducto común en el extremo inferior del hepático ó colédoco supraduodenal, es más fácil la reparación de los extremos distal y proximal siempre que se pueda tener cabos de diámetros iguales, bordes regulares y nítidos, que estén bien irrigados que no tengan excesiva disección y que la anastomosis mucocómica se realice sin tensión; se termina la anastomosis dejando un tubo en T por debajo de la línea anastomótica (casos 4 y 5).²² La convalecencia es satisfactoria excepto

que se presente escape de bilis por la línea de sutura, casos en los cuales se produce estenosis en la línea de anastomosis que a su vez determinará síntomas de colangitis a repetición y necesitará nueva cirugía (hepaticoyeyuno anastomosis) (caso #5).

Cuando la lesión es alta, cerca del hilio biliar, la solución quirúrgica sería la anastomosis biliodigestiva preferentemente hepaticoyeyuno anastomosis en Y de Roux con tubo de kehr ó tutor intrahepático (caso#6), nunca realizamos las anastomosis entre la vía biliar y el duodeno.^{22,27}

En la reintervención amerita especial atención las lesiones asociadas (caso #1) u otras lesiones que puedan pasar desapercibidas (caso #3) para evitar reintervenciones quirúrgicas.

La solución de las lesiones asociadas en las reintervenciones tiene buena evolución y pronóstico (caso #1 y6).

Recomendaciones

No existe discusión que la prevención es el mejor tratamiento, por consiguiente: 1. la cirugía laparoscópica debe ser ejecutada por cirujanos de experiencia, 2. no tener excesiva confianza ó premura durante la operación, 3. se debe realizar con equipos adecuados, 4. en presencia de procesos infecciosos crónicos, reagudizados ó vesículas escleroatróficas, la disección debe ser cuidadosa para lograr la identificación plena del conducto cístico, arteria cística y el hepatocolédoco, 5. debe evitarse el sangrado profuso y la aplicación de clips en forma indiscriminada, 6. evitar el electrobisturí para la disección de la vía biliar principal así como el abuso de la coagulación con laser, 7. se debe efectuar en forma rutinaria la colangiografía transcística, 8. la sección del conducto cístico es preferible efectuar cerca el cuello vesicular, 9. evitar la excesiva tracción de la bolsa de Hartmann que puede ocasionar confusión en la identificación del cístico con una vía biliar de diámetro fino (3mm.), 10. especial cuidado debe tener el cirujano cuando utiliza los catéteres de Dormia para la extracción de cálculos del colédoco, por la lesión que puede producir en la unión del conducto cístico en el colédoco, 11. debe ser muy cuidadoso en la oclusión del muñón del conducto cístico, 12. el cirujano debe tener siempre presente que la lesión de las vías biliares en un 60% de los casos se determina tardíamente, cuando las lesiones producidas ocasionan graves problemas, que prolongan la hospitalización, aumentan el costo y el pronóstico de la enfermedad puede necesitar varios reintervenciones que pueden ocasionar la muerte del paciente.

Bibliografía

1. Dubois F, Berthelot G, Levard H: Cholecystectomy par coelioscopy. *Now Prese Med.* 1.989; 18: 980-982.
2. Bercy G: Extracorporeal show wave litotripsy of gallstones and the

- importance of operative cholangiography during laparoscopic cholecystectomy. *Surg. Endos.* 1.990; 4: 13-23.
3. Buess G, Manncke K: Laparoscopic cholecystectomy. *Schweiz Rundsch Med. Prax* 1.992; 81: 911-913.
4. Schimer B: Complications of laparoscopic cholecystectomy. *Current techniques in laparoscopy* 1.994; 8: 1-8-13.
5. Belloso R, Ayala L, Souchon E, Henriquez L: Colecistitis aguda. Es un procedimiento laparoscópico? *GEN.* 1.993; 47: 226-234
6. Dent TL: Training Credentialing and granting of Clinical privileges for laparoscopy *General Surgery. Am. Surg.* 1.991; 399-403.
7. Ponsky JL: Complications of laparoscopy colecystectomy. *Am. J. Surg.* 1.991; 161:393-403.
8. Cates JA, Tompkins RK, Busutil RW: Biliary complications of laparoscopic cholecystectomy. *Am. Surg.* 1.993; 59: 243-247.
9. Asbun HJ, Rossi RL, Lowell JA, Munson JL: Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy mechanism of injury, prevention and management *World J. Surg.* 1.993; 17: 547-552.
10. Cueto GJ, Serrano BF, Ramírez AG, Fernández VR: Colecistectomía laparoscópica. *Cirujano General* 1.991; 13: 52-54.
11. Ponsky JL: Complications of laparoscopy colecystectomy. *The Gold Standar. Am. J. Surg.* 1.989;158: 174-178.
12. Mc Sherry CK: Cholecystectomy. *The Gold Standar. Am. J. Surg.* 1.989;158: 174-178.
13. Mongenster L, Wong L, Bercy G: 1.200 open cholecystectomy, before the era laparoscopy: A standard for comparison. *Arch. Surg.* 1.992;127: 400-403.
14. Strasberg SM: Collective Review. An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopy cholecystectomy. *J. Am. Colleg.* 1.995; 180: 101-122.
15. Deziel DJ, Keith WM, Steven GE, et al: Complications of laparoscopy cholecystectomy. A national survey of 4.292 hospitals an analysis of 77.604 cases. *Am. J. Surg.* 1.993; 165: 9-14.
16. National Institutes of Health. Consensus development conference statement no gallstone and laparoscopic cholecystectomy. *Am. J. Surg.* 1.993; 165: 390-396.
17. Kozareck R, Gannan R, Baerg R: Bile leak after laparoscopic cholecystectomy. *Arch. Int. Med;* 1.992; 152: 1.040-1.043.
18. Asbun HJ, Rossi R.L, Lowell JA: Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy mechanism of injury prevention and management. *World. J. Surg.*; 1.993; 17: 547-552.
19. Zucker KA, Curet MJ: Morbilidad y mortalidad en cirugía laparoscópica. *Cirugía lap. Mc. Graw Hill Inter Am.* 2ª Ed. 1997: 559-577.
20. Larson GM, Vitale GC, Casey J, Multipractice analysis of laparoscopic cholecystectomy in 1938 patients. *Am. J. Surg.* 1992; 163: 221-226.
21. Gigot JE, Kestens PJ: Biliary tract injuring during laparoscopic cholecystectomy in Belgium. Results of a multicentric anonymous Study. *World J. Surg.* 1.994;13: 801-805.
22. Chávez EJ, Chávez GM.: Estenosis iatrogénica de la vía biliar principal. Reparación quirúrgica. *Metro Ciencia.* 1.996; 5 (1): 34-41.
23. Adamsen S, Hansen OH, Jensen H, et al: Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy: A prospective Nation Wide series. *Am. J. Surg.* 1.997; 184: 571-577.
24. Berci G, Sackier JM, Paaz-Partlouw M: Routine or Selective intraoperative cholangiography during laparoscopic cholecystectomy. *Am. J. Surg.* 1.991; 161: 355-360.
25. Cleir GC, Car-Loche DL, Becher JM, Broocks DC: Routine Cholangiography is not warranted during laparoscopic cholecystectomy. *Arch. Surg.* 1.993; 128: 551-555.
26. Adams BD, Borowicz MR: Wooton III FT Bile duct complications of other laparoscopic cholecystectomy. *Surg. Endosc.* 1.993; 7: 79-83.
27. Cates JA, Tompkins RK, Busutil RW: Biliary complications of laparoscopic cholecystectomy. *Am. Surg.* 1.993; 59: 243-247.

Artículo Original

Fracturas diafisarias de tibia

Walter Paucar, Patricia López, Jenny Soria.

Servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Carlos Andrade Marín, Quito-Ecuador

Resumen

El presente es un estudio retrospectivo en el cual se analizaron los resultados del manejo quirúrgico con diferentes métodos de osteosíntesis versus el tratamiento conservador, de las fracturas diafisarias de la tibia. Se revisaron 222 pacientes que fueron tratados en un período de 4 años en el Servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Carlos Andrade Marín de Quito, Ecuador; de los cuales 167 pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente y 35 pacientes recibieron tratamiento incruento con bota alta de yeso. Los resultados fueron evaluados de acuerdo al tipo de fracturas, trazo fracturario, grado de desplazamiento inicial, grado de conminución, magnitud del daño de partes blandas, sin tomar en cuenta aquellas fracturas expuestas G II y o III. En el grupo que recibió tratamiento quirúrgico, 167 pacientes, en 26 (13%), se utilizó como método de osteosíntesis clavo endomedular tipo Lottes, 54 clavos AO (24%), 23 clavos Groose Kenpf (12%), 59 placas la más utilizada DCP, 18 tornillos interfragmentarios (9%), 7 tutores externos (3%) que se colocaron en aquellas fracturas que se consideraban complicadas (pérdida de piel).

Palabras claves: Tratamiento, Fracturas, Tibia.

Summary

In this retrospective study we reviewed the outcomes of the surgical management with several internal fixation methods vs non-operative management of the shaft tibial fractures. This study was realized with 222 patients in a time periods four years at Orthopedics and Traumatology Service the HCAM in Quito; 187 patients underwent to surgical management and 35 patients received non-operative management with a cast. The outcomes were assessment according to: fracture lines displacement degree, conminutium degree, soft tissues injury, regardless those open fractures G II-GIII. Of the surgical treatment group 187 patients, in 26 (13%) patients we used to internal fixation intramedullary nailing (Lotes), 23 (54%) AO intramedullary nailing, 23 (12%) patients Grousse and Kempf intramedullary nailing, 59 DCP, 18 (9%) patients lag screws, 7(3%) patients external fixator, to those fractures complicated or soft tissues injury.

Key words: Treatment, Tibial, Fractures.

Revista de la facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador 1999; 24 (1): 12-14.

Introducción

Considerando que las fracturas de tibia son frecuentes, especialmente en personas adultas que se encuentran en plena etapa productiva desde el punto de vista laboral,

Dirección para correspondencia: Dr. Walter Paucar, Servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Carlos Andrade Marín, Portoviejo y Ayacucho, Teléfono 564939, Quito-Ecuador

social y económico,^{1,7,18} considerando además que el borde medial de la tibia es subcutáneo por lo que los tejidos subcutáneos y la piel están implicados directamente so-bre el periostio,^{2,3,8,18} después de un traumatismo, si no se punza la piel la envoltura de tejidos blandos puede estirarse por el hematoma y por el desplazamiento de la fractura, pero esta piel no puede estirarse demasiado, pues puede provocar presión sobre los tejidos blandos lo cual reduce la vascularización y ocasionar necrosis com-presiva, que se manifiesta por la presencia de ampollas y de piel muerta a nivel de las fracturas.^{4,5,11,19} Los músculos de la pierna están encasillados en firmes comparti-mentos fibrosos que son muy sensibles a los aumentos de la presión intracompartimental, no siendo infrecuente síndromes compartimentales.^{6-8,20}

Los mecanismos de producción de las fracturas fueron por: 1.- accidente de tránsito como: a- choque, b- atropelloamiento o traumatismo directo; 2.- al realizar algún deporte (puntapié) esto especialmente en personas jóvenes; 3.- caídas.^{19,25}

Los problemas que presenta una fractura de la diáfisis tibial son: el acortamiento o la angulación, lo cual se evidencia desde el principio, si el acortamiento se encuentra entre 0.5 y 1 cm con mínimo desplazamiento axial, o cuando la reducción puede ser fácilmente conseguida y mantenida, entonces la fracture debería tratarse conservadoramente.^{8,10,11,21}

La decisión quirúrgica esta determinada por varios factores como son: el grado de desplazamiento o inestabilidad, grado de conminución, presencia de herida abierta junto con pérdida de tejido blando u óseo.^{12-14,22}

Para la clasificación de las fracturas de tibia se toma en cuenta:

- El trazo de la fractura, que es fundamental para orientar la terapéutica tanto incruenta como quirúrgica.
- Su localización en cada tercio.
- Si son estables o inestables
- Si constituyen una urgencia (expuesta o isquémica).^{12,14,22,26}

Clasificación de las fracturas diafisarias según el trazo: a. transversal, b. Oblicuas, c. espiroidea y d. Multifragmentaria.^{14,23,25,26}

Pueden presentarse complicaciones, entre las más frecuentes podemos citar: consolidaciones viciosas, pseudoartrosis, osteomielitis.^{15-17,23}

Clasificación de las lesiones de las partes blandas según AO:

I=Tegumento. C= Cerradas

IC1 no hay lesión cutánea.

IC2 no hay herida cutánea pero si contusión

IC3 despegamiento cutáneo circunscrito
 IC4 despegamiento cutáneo extenso, cerrado.
 IC5 necrosis cutánea secundaria a la contusión.^{12,19,24,25}

Materiales y métodos

El presente es un estudio retrospectivo realizado en el servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Carlos Andrade Marín de Quito, Ecuador, en el periodo comprendido desde enero de 1994 hasta diciembre de 1997. Se revisaron 222 historias clínicas de pacientes atendidos en el servicio, con diagnóstico de fractura diafisaria de tibia, sin tomar en cuenta las fracturas expuestas GII y GIII.

Para su diagnóstico se utilizó radiografía anterior, posterior y lateral

Resultados

De los 222 pacientes estudiados, para determinar la casuística y su agrupación se tomaron en cuenta varios parámetros, así:

Distribución de la fractura de acuerdo al sexo: hombres 170 (76.5%), mujeres 52 (23.5%).

De acuerdo a su localización: En tibia derecha 125 pacientes (57.6%); tibia izquierda 94 pacientes (42.4%).

De acuerdo a la edad: 7 pacientes (3%), estuvieron entre los 10 a 20 años, 76 pacientes (34%) entre 21 y 30 años, 56 pacientes (25%), entre los 31 y 40 años, 45 pacientes (20.6%), entre los 41 y 50 años, 17 pacientes (7.6%) entre los 51 y 60 años, 16 pacientes (7.2%) entre los 61 y 70 años, 6 pacientes (2.7%) entre 71 y 80 años.

De acuerdo al tercio: superior 20 (9.2%), medio 120 (54.0%), inferior 71 (31.9%).

De acuerdo al trazo: transversal 48 (21.6%), oblicuo 82 (36.9%), espiroidea 49 (21.6%), multifragmentaria 34 (15%), segmentaria 11 (4.9%).

De acuerdo a al tipo de osteosíntesis: 54 pacientes (22.3%) con clavo endomedular AO, 26 (11.7%), clavo endomedular Lottes, 23 (13%) con clavo de Grosse and Kempt, 18 (8.2%) con tornillos interfragmentarios, 59 (26.5%) con DCP, 7 (3.1%) con tutores externos y 35 (15.7%) con tratamiento incruento.

De acuerdo a los días de hospitalización: 45 pacientes (20.4%) permanecieron 1-10 días, 97 (43.9%) 11-20 días, 54 (24.4%) 21-30 días, 20 pacientes (9%) 31-40 días, 5 (2.3%) 41-50 días y 1 paciente (0.5%) estuvo hospitalizado entre 60 a 65 días.

De acuerdo a la causa que produjo la fractura: caída 62 pacientes (27.9%); atropellamiento 67 (30.3%), choque 40 (17.6%); trauma directo 53 (23.6%).

Se encontró en 25 pacientes complicaciones que corresponden al 11.3%: 6 pacientes (2.7%) con retardo de consolidación, 8 pacientes (3.6%) con osteomielitis, 7 pacientes (3.2%) con pseudoartrosis, 4 pacientes (1.8%) con ruptura de material.

De los 222 pacientes, 4 (1.8%) tuvieron que ser sometidos a fasciotomía, intervención quirúrgica en fracturas expuestas GI a 10 pacientes (4.5%), 20 pacientes (9%) con fracturas expuestas con lesión de partes blandas.

Conclusiones

La vida es movimiento y el movimiento es vida, con esta frase es con la que se inicia el libro de la osteosíntesis de la AO, en el que se encuentra el tratamiento para las fracturas de la diáfisis tibial, que es utilizado y recomendado en nuestro servicio. Sies que se cuenta con los recursos necesarios, se debe utilizar el clavo endomedular, trabado proximal y distalmente; donde no se disponga de recursos, como el intensificador de imágenes, se debe utilizar los otros métodos de fijación interna estable. En casos seleccionados y dependiendo del trazo de la fractura, utilizar el manejo conservador, sin embargo debe considerarse que con éste método se requiere mayor tiempo de inmovilización, mayor tiempo de rehabilitación, más ausentismo laboral, más pérdidas económicas y mayor probabilidad de pseudoartrosis

Bibliografía

1. Chapman H, MacDonald E, Smythe P: Functional bracing of tibial shaft fractures, *Nurse Times* 1996; 92 (23): 34-35.
2. Weise K, Winter E: Role of intramedullary nailing in pseudoarthrosis and malalignment *Orthoped* 1995; 25 (3): 247-258.
3. Ruchholtz S, Nast-Kotf D, Schweiberer L: Intramedullary nailing of lower leg fractures with minimal soft tissue injuries *Orthoped* 1996; 25 (3): 197-206.
4. Ritter MA, Carr K, Keating EM, Farris PM, Meding JB: Tibial shaft fracture following tibial tubercle osteotomy. *J Arthroplasty* 1996; 11 (1): 117-119.
5. Chiu FY, Lo MH, Chan CM, Chen TH, Huang CK: Unstable closed tibial fractures: a prospective evaluation of surgical treatment. *J Trauma* 1996; 40 (6): 987-991.
6. Hass N, Schutz M, Sudkamp N, Hoffmann R: The new unreamed AO nails for the tibia and the femur *Acta Orthop Belg* 1996; 61 suppl 1: 204-206.
7. Kelley SS, Morrison JA, Templeman DC: Techniques for the removal of broken small-diameter tibial nails: a report of two cases. *J Trauma* 1996; 9 (6): 523-525.
8. Williams J, Gibbons M, Trundle H, Murray D, Worlock P: Complications of nailing in closed tibial fractures. *J Orthop Trauma*. 1995; 9 (5): 476-481.
9. Shaw DL, Lawton JO: External fixation for tibial fractures: clinical results and cost effectiveness. *J.R. Coll Surg-Edinb* 1995; 40 (5): 344-346.
10. Moehring HD, Voigtlander JP: Compartment pressure monitoring during intramedullary fixation of tibial fractures *Orthopedics* 1995; 18 (7): 631-635; discusión 635-636.
11. Schandelmair P, Krettek C, Rudolf J, Tscheme H: Outcome of tibial shaft fractures with severe soft tissue injury treated by unreamed nailing versus external fixation *J Trauma* 1995; 39 (4): 707-711.
12. Schnarkowski P, Redi J, Peterfy CG, Weidenmaier W, Mutschler W, Arand M, Reiser MF: Tibial shaft fractures: assessment of fracture healing with computed tomography *J Comput-Assist-Tomogr* 1995; 19 (5): 777-781.
13. Ruchholtz S, Nast-Kolb D, Betz A, Schweiberer L: Fractures healing after intramedullary nailing of simple tibial shaft fractures. A clinical comparison of reamed and unreamed procedures. *Unfallchirurg* 1995; 98 (7): 369-375.
14. Mjobber B, Karlstrom G, Larsson S: Treatment of classed tibial shaft fractures with unilateral external fixation *Injury* 1995; 26 (5): 299-303.
15. Kyro A, Lamppu M, Bostman O: Intramedullary nailing of tibial shaft fractures *Ann Chir Gynaecol* 1996; 84 (1): 51-61.
16. Lang GJ, Cohen PE, Bosse MJ, Kellman JF: Proximal third tibial shaft fractures, should they be nailed? *Clin Orthop* 1996; 315: 64-74.
17. Wiss DA, Stets WB: Unstable fractures of the tibia treated with a reamed intramedullary interlocking nail. *Lin. Orthop* 1996; 315: 56-63.
18. Gregory P, Sanders R: The treatment of closed, unstable tibial shaft

- fractures with unreamed interlocking nails Clin Orthop 1996; 315: 48-55.
19. Krettek C, Schandelmaier P, Tschene H: Nonreamed interlocking nailing of closed tibial fractures with severe soft injury Clin Orthop 1996; 315: 34-47.
20. Watson JT, Anders M, Moed ER: Management strategies for bone loss in tibial shaft fractures, Clin- Orthop 1996; 315: 138-152.
21. Georgiadis GM: Tibial shaft fractures complicated by compartment syndrome: treatment with immediate fasciotomy and locked unreamed nailing. J Trauma 1995; 38 (3): 448-452.
22. Checketts RG, Moran CG, Jennings AG: Tibial shaft fractures managed with the dynamic axial fixator Acta Orthop Scand, 1995; 66 (3): 271-274.
23. Verret G: Closed intramedullary nailing of tibial shaft fractures, Can J Surg. 1995; 26 (4): 355-361.
24. Huurman WW, Ginsburg GM: Musculoskeletal injury in children. Pediatric Rev. 1997; 16 (12): 429-440.
25. Kending RJ: Operative treatment of fractures of the tibial plateau A randomized, prospective study. J Bone Joint Surg. Am. 1997; 79 (12): 1893-1894.
26. Lambros G, Alder D: Multiple stress fractures of the tibia in a healthy adult. Am J Orthop. 1997; 26 (10): 687-688.

Artículo Original

Complicaciones anestésicas en procedimientos obstétricos

Elba Villavicencio C,¹ Sandra Alava,¹ Jaime Iturralde,¹ Raúl Vinuesa M.²¹Servicio de Anestesiología, Hospital Pablo Arturo Suárez,²Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central, Quito-Ecuador.

Resumen

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, tomando como fuente el formulario MSP-HCU-Form. 018, del que se recopiló las complicaciones producidas durante los procedimientos quirúrgicos en ginecología y obstetricia, en 259 pacientes del Hospital "Pablo Arturo Suárez" de Quito, Ecuador, entre enero y agosto de 1996. Todas las anestias plantificadas fueron realizadas por médicos tratantes. El 52% de las anestias de emergencia no se complicaron, las complicaciones más frecuentes fueron: náusea y vómito 19,2% y conductiva insuficiente 14,4%. De las anestias planificadas no se complicaron el 72,2% y las complicaciones más frecuentes fueron: conductiva insuficiente 24,4%, arritmias 1,1%, náusea y vómito 1,1%. Los resultados evidencian una mayor proporción de complicaciones en la anestias de emergencia que en las planificadas ($p < 0.01$). Las anestias de emergencia tienen un riesgo atribuible de 2,39 (IC: 1,33 - 4,32) para presentar complicaciones. El presente trabajo nos permite concluir que existe mayor riesgo de complicaciones anestésicas en procedimientos de emergencia que en intervenciones planificadas.

Palabras claves: Anestesia obstétrica, Anestesia planificada, Anestesia planificada.

Summary

A descriptive, retrospective study was carried out taking like a base the MSP-HCU-Form 018; from which was compiled the complications produced during the gynecology and obstetrics surgical procedures in 259 patients of the "Pablo Arturo Suarez Hospital" of Quito- Ecuador between January and August of 1996. All the anesthesia were carried out by doctors. The 52 percent of the emergency anesthesia didn't get complicated, the most frequent complications were nausea and vomit 19.2 percent and insufficient conduction 14.4 percent. The 72.2 percent of the planned anesthesia didn't get complicated and the most common complications were insufficient conduction 24.4 percent, arrhythmia 1.1 percent, nausea and vomit 1.1 percent. The results show a greater proportion of complications in the emergency anesthesia than in the planned ($p < 0.01$). The emergency anesthesia have a risk of 2.39 (IC: 1.33 - 4.32) to have complications. This work allow us to conclude that there is a greater risk of anesthetic complications in emergency procedures than in planned interventions.

Key words: Obstetric anesthesia, Planned anesthesia, Emergency anesthesia

Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador, 1999; 24 (1): 15-17

Dirección para correspondencia: Dra. Elba Villavicencio, Servicio de Anestesiología, Hospital Pablo Arturo Suárez, Angel Ludeña y Guerrero, Teléfonos 598101, 596371, Quito-Ecuador.

Introducción

Las técnicas anestésicas para procedimientos obstétricos y emergentes ha mejorado notablemente en los últimos poniendo en juego anestésicos básicos más evolucionados, refinamientos sutiles en las técnicas de anestesia conductiva y un conocimiento más detallado de la fisiología y farmacología de la parturienta.

Entre las complicaciones anestésicas más frecuentes en los procedimientos obstétricos podemos citar los niveles altos de anestesia raquídea o epidural, inyección inadvertida en una vena epidural, inyección inadvertida en el espacio raquídeo, perforación de duramadre, hipotensión, dificultad técnica, conductiva insuficiente, alteraciones en la vía aérea, alteraciones del ritmo cardíaco, náusea y vómito.¹

Los trabajos publicados dan porcentajes diferentes en relación a las complicaciones durante la anestesia obstétrica. Pero casi todos coinciden que una de las complicaciones más frecuentes es la hipotensión producida por el síndrome de compresión aorta cava. Surks observó una incidencia de menos del 1% en pacientes sometidas a cesáreas mientras que Holmes encuentra una incidencia del 8%.²

A pesar del notable incremento en el volumen sanguíneo de hasta el 40% en relación a los niveles de preembarazo, la parturienta a término es especialmente sensible a la hipotensión durante la anestesia conductiva, lo que repercute en la vitalidad fetal. Es conocido que el mantenimiento de presiones sistólicas entre 70 y 80 mmHg, durante más de 4 minutos, producen bradicardia persistente en el feto y posiblemente acidosis. Las consecuencias fetales de la reducción del flujo sanguíneo uterino dependen del grado y de la duración de la misma y del estado anterior de la circulación uteroplacentaria. Moya y Smith señalaron un aumento de incidencia de puntuación de Apgar bajo cuando la presión materna disminuía por debajo de 90 mmHg por períodos superiores a los 15 minutos.³

Los niveles de hipotensión moderados durante la anestesia intradural permiten la oxigenación del cerebro y del miocardio de manera óptima, sin embargo, puede llegarse a niveles de hipoxia importantes en casos de descenso brusco de las resistencias vasculares cerebrales, produciendo además demandas de oxígeno miocárdico insuficientes para compensar la disminución de las presiones de perfusión cerebral y coronaria. Este punto crítico no ha sido definido con exactitud.^{3,11,12}

Otra de las complicaciones durante el transanestésico es la aspiración pulmonar del contenido gástrico después de un vómito activo o regurgitación pasiva. La aspiración

pulmonar de contenido gástrico es la primera de las causas de mortalidad materna de origen anestésico.⁴ En la mayoría de casos esta eventualidad puede evitarse con una conducta anestésica apropiada. Aunque el número de muertes debida a esta causa se desconoce, Mendelson,⁴ encontró que aproximadamente 70 de 45.000 parturientas padecieron esta complicación, de las cuales el 90% mostraron sintomatología evidente. La paciente grávida, durante el trabajo de parto, está especialmente predispuesta a esta complicación por varios motivos: ingresan a las salas de los hospitales al poco tiempo de haber comido, el tiempo de vaciamiento gástrico se encuentra significativamente aumentado en la embarazada de más de 34 semanas de gestación, el trabajo de parto, el miedo, la aprensión y el dolor retrasan el vaciamiento del estómago, la sedación profunda puede disminuir los reflejos protectores de las vías respiratorias como se observan en la toxemia y en el uso de anticonvulsivantes con dosis inapropiadas de magnesio. La posición de litotomía, puede aumentar la presión intragástrica favoreciendo la regurgitación, sobre todo cuando se hace presión sobre el fondo uterino. La hipotensión debida a compresión aorto-cava, bloqueo simpático por hemorragia, puede producir náusea y vómito, la deshidratación y la cetosis del ayuno pueden retrasar el vaciamiento gástrico y aumentar la secreción de ácido gástrico que ya se encuentra elevada en el embarazo por aumento de la gastrina.⁵ Si han desaparecido los reflejos protectores de las vías respiratorias durante el proceso del vómito o de la regurgitación, la presencia de hipotensión (hipoxia cerebral, anestesia general, excesiva sedación o premedicación) o la producción de parálisis muscular, puede producir aspiración.⁶⁻¹⁰

El escalofrío, a pesar de no ser una complicación, aparece en cerca del 50% de las pacientes y puede evitarse mediante el calentamiento previo de los anestésicos locales epidurales y los líquidos intravenosos a temperatura corporal o bien administrando 25 mg de meperidina epidural.¹³

La punción dural accidental es especialmente preocupante en la paciente obstétrica debido a la elevada incidencia de cefaleas, las cuales, cuando son severas, pueden provocar incapacidad. Estudios prospectivos han demostrado que la incidencia de cefaleas y disfunción vesical tras analgesia epidural no difiere de la encontrada tras el bloqueo pudiendo.

Las complicaciones neurálgicas son excepcionales y siempre atribuidas a lesiones nerviosas periféricas más que al bloqueo per sé.¹⁴

La analgesia epidural se asocia, en forma inevitable, a efectos colaterales, aunque la mayoría son menores, pueden ser una fuente de frustración e incomodidad para la madre, la cual debe estar informada sobre los posibles efectos adversos y participar en las decisiones sobre su bloqueo nervioso.^{15,16}

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, en base a la recopilación de la información detallada en las hojas

de anestesia (Formulario: MSP-HCU-Form. 018) del Servicio de Anestesiología del Hospital Pablo Arturo Suárez, de las pacientes operadas de cirugía gineco-obstétrica, en el período comprendido entre enero y agosto de 1996. Las principales variables observadas fueron: planificación de la anestesia, nivel profesional del anestesiólogo, tipo de anestesia y complicaciones anestésicas. Se utilizó un formulario único de recolección de la información, la base de datos fue procesada en el programa Epiinfo 6.04 y SPSS/PC+ BASE 4.0. Para el análisis se calculó porcentajes con intervalos de confianza al 95% (IC), y se realizaron comparaciones mediante Test de Chi cuadrado, estableciendo diferencias significativas con un alfa de 0,05, además se calculó el riesgo atribuible (Odds ratio) con intervalo de confianza al 95%, tomando como variable dependiente a las complicaciones anestésicas.

Resultados

Entre enero y agosto de 1996 se realizaron 257 anestésias, 90 (35%, IC: 59%-71%) planificadas y 167 (65%, IC: 29%-42%) emergencias. Todas las anestésias planificadas fueron llevadas a cabo por los médicos tratantes del hospital y todas las anestésias de emergencia fueron efectuadas por médicos residentes de anestesia o médicos rurales.

Es de destacar que de las cirugías planificadas, la mayoría fueron peridurales y en el caso de los cirugías de emergencia, la mayoría fueron raquídeas ($p < 0,05$).

De las 257 anestésias 152 no tuvieron ninguna complicación (59.1%), mientras que 105 anestésias (40.9%) si se complicaron. Doce pacientes, es decir el 4.6% tuvieron más de 2 complicaciones.

La complicación más frecuentemente observada es la conductiva insuficiente. La razón descrita en el formulario de anestesia, para todos los casos de conductiva insuficiente, fue terminación del bloqueo antes del tiempo esperado (según vida media de la droga) y cambio a anestesia general (Tabla 1).

Tabla 1. Complicaciones anestésicas

| Complicaciones | Freg. | % | Cum. | 95% Conf.Limit. |
|-----------------|------------|--------------|--------|--------------------|
| Arritmias | 3 | 1.2 | 1.2% | 0.2%-3.4% |
| Conduc.Insufic. | 46 | 17.9 | 19.1% | 13.4%-23.1% |
| Hipotensión | 21 | 8.2 | 27.2% | 5.1%-12.2% |
| Nausea-Vómito | 33 | 12.8 | 40.1% | 9.0%-17.6% |
| Ninguna | 152 | 59.1 | 99.2% | 52.9%-65.2% |
| Perf.Duramadre | 2 | 0.8 | 100.0% | 0.1%-2.8% |
| TOTAL | 257 | 100.0 | | |

Discusión

Las complicaciones en la paciente obstétrica pueden suceder en cualquier momento, desde el inicio de la anestesia, durante su estadía en el quirófano y en la sala de recuperación.

El presente estudio demuestra una incidencia muy alta de complicaciones anestésicas, tanto en las anestésias planificadas como en las de emergencia; entre las probables causas podríamos citar:

Los fármacos adquiridos por el Hospital podrían haber sido mantenidos en condiciones de almacenamiento inadecuados, evidenciándose este hecho por bloqueos peridurales o raquídeos técnicamente correctos, con una analgesia óptima pero de muy poca duración, aproximadamente 1/6 a 1/8 del tiempo previsto. Muchos fármacos adquiridos por el Hospital fueron de dudosa procedencia, tal como lo demostró la casa farmacéutica proveedora, comprobando que los lotes que circulaban en sala de operaciones nunca existieron registrados para el ingreso a nuestro país.

Por falta de personal, el Ministerio de Salud designó a un grupo de médicos que hacen su año de medicatura rural, para que presten sus servicios en el área de Anestesiología del Hospital. Durante un par de meses recibieron instrucción y lograron meritoriamente un desenvolvimiento manual óptimo, sin embargo, su escasa experiencia y sus bases científicas limitadas, no les permitió discernir de manera rápida y oportuna en presencia de complicaciones obstétricas.

Creemos que si se van a incorporar médicos sin experiencia a las áreas críticas, deben tener mayor supervisión y control, sobre todo en el área de Obstetricia donde los riesgos son elevados.

Como conclusión se establece que el riesgo de complicaciones anestésicas es mayor en las anestésias de emergencia así como también que hay mayor riesgo con

personal médico de menor experiencia en Anestesiología.

Bibliografía

1. Ostheimer GW: Manual of Obstetric Anesthesia. New York. Churchill Livingstone, 1984.
2. Kennedy RL: An instrument to relieve inferior vena cava occlusion. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 107: 331.
3. Zilianti SM: Fetal heart rate and pH of fetal. Capillary blood during epidural analgesia in labor. *Obstet Gyneacol* 1970; 36: 881.
4. Mendelson CL: The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia. *Am J Obstet Gynecol*. 1956; 52: 191.
5. Phillips OC, Frazier TM, Davis GH, et al: The role of anesthesia in obstetric mortality. *Anesth Analg* 1961; 40: 557.
6. Roberts RB, Shirley MA: Reducing the risk of acid aspiration during cesarean section. *Anesth Analg* 1974; 53: 859.
7. Roberts RB: Aspiration and its prevention in obstetric patients. *Int Anesthesiol Clin* 1977; 15: 49.
8. Kennedy RL: General analgesia and anesthesia in obstetrics. *Clin ObstetGynecol* 1974; 17(2): 227.
9. Baggish MS, Hooper S: Aspiration as a cause of maternal death. *Obstet Gynecol* 1974; 43: 327.
10. Greene NM: Distribution of local anesthetic solutions within the subarachnoid space. *Anesth. Analg*. 1983; 62: 1013.
11. Levin E, Muravchick S, Gold MI: Isobaric tetracaine spinal anesthesia and the lithotomy position. *Anesth. Analg* 1981; 60:810.
12. Ward RJ, Bonica LL, Freud FG, Akamatsu T: Epidural and subarachnoid anesthesia: Cardiovascular and respiratory effects. *J.A.M.A.* 1965; 191:275.
13. Brownridge P: Shivering related to epidural blockade in labour, and the influence of epidural pethidine. *Anaesth. Intensive Care*, 1986; 14: 412.
14. Browringde P, Jefferson J: Central neural blockade and caesarian section. II: Patient assessment of the procedure. *Anaesth. Intensive Care*, 1979; 7: 163.
15. Uppington J: Epidural analgesia and previous cesarean section. *Anaesthesia*, 1983; 38:336.
16. Thorburn J, Moir DD: Epidural analgesia for elective cesarean section technique and ist assessment. *Anaestheisa*, 1980; 35:3.

Artículo Original

Validación de la prueba cutánea de Montenegro en una área endémica de Leishmaniasis cutánea

William Cevallos T, Rodrigo Armijos M & Obst Nancy Castro M.

Laboratorio de Inmunología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central y Ministerio de Salud Pública, Quito-Ecuador.

Resumen

En el Ecuador la Leishmaniasis Cutánea constituye un grave problema de salud pública, 17 de sus 21 provincias son endémicas y en los últimos quince años se han registrado en el país un incremento notable de casos según registro del Ministerio de Salud Pública. Por sus características epidemiológicas, la Leishmaniasis es una enfermedad que afecta más a los campesinos que residen en regiones tropicales y subtropicales, a los que difícilmente llegan servicios de laboratorio y/o servicios médicos profesionales. Frecuentemente se cometen errores tanto en el diagnóstico como en el tratamiento. En una población rural del Cantón Borbón, provincia de Esmeraldas, en su mayoría de raza negra y endémica para Leishmaniasis, se aplicó la Prueba Cutánea de Montenegro (PCM) como un instrumento de ayuda en el diagnóstico de la enfermedad. Se diagnosticó Leishmaniasis Cutánea Activa (LCA) en 6.6% y se comprobó que el 22.7% de la población, presentó antecedentes de ésta enfermedad. Se determinó la alta sensibilidad (90%) y especificidad (98%) de la PCM, aunque al igual que en otros estudios epidemiológicos y clínicos se demuestra su positividad en pacientes que han presentado la enfermedad o en sujetos residentes en áreas endémicas que nunca han presentado formas clínicas de Leishmaniasis. De todas maneras no deja de ser una prueba útil para el diagnóstico de la enfermedad por su fácil ejecución, que puede ser realizada en zonas rurales y por personal paramédico. Se concluye que la prueba es útil para el diagnóstico tanto clínico como epidemiológico en estudios de Leishmaniasis del Nuevo Mundo.

Palabras clave: Leishmaniasis cutánea, Prueba Cutánea de Montenegro.

Summary

In Ecuador, Cutaneous Leishmaniasis constitutes a great problem in public health. Seventeen out of it twenty-one provinces are endemic and in the last fifteen years a great increase of cases have been registered in the country by the Ministry of Public Health. Because of its epidemiologic characteristics, Leishmaniasis is an illness which affects more the countrymen who live in the tropical and subtropical regions, the ones that hardly count with laboratory services or professional medical services. In this sense, a lot of mistakes in the diagnostic and treatment are made. In a rural population of the Borbon county, in the province of Esmeraldas, which counts with a majority of black people and is endemic for Leishmaniasis,

Dirección para correspondencia: Dr. Rodrigo Armijos M, Laboratorio de Inmunología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central, Iquique y Sodiro, Teléfonos 528810, 528690, Quito-Ecuador.

the Montenegro cutaneous test was applied (MST) as an instrument that helps in the diagnostic of the illness. Active cutaneous leishmaniasis was found (ACL) in 6.6% and it was proved that 22.7% of the population presented a background of this illness. When the MST was applied, its high sensibility and especificity was proved (95%), eventhough, as in other epidemiologic and clinical studies, it shows its positivity in patients who have shown signs of the illness or in individuals who live in endemic areas who have never shown any clinical forms of Leishmaniasis. Anyway, this test is still considered a good diagnostic test for this illness because of its facility for execution, which can be done in rural zones by paramedic personnel. In conclusion, this test is useful for the clinical and epidemiologic diagnostic of Leishmaniasis in studies in the New World.

Key Words: Cutaneous leishmaniasis, Montenegro skin test.

Revista de la facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador 1999; 24 (1): 18-22

Introducción

La Leishmaniasis Cutánea (LC) constituye un problema de salud pública en varios países del mundo, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para 1990 se reportaron 12 millones de casos, en tanto que 350 millones de personas viven en riesgo de infectarse,¹ y sobre los 2 millones de casos nuevos ocurren cada año (OMS, 1995). Se distribuye en 88 países de los cuales 72 están en vías de desarrollo. La incidencia mundial anual de LC, que es la forma más frecuente en el Ecuador, es de 1 a 1.5 millones de afectados. En general durante las últimas décadas, la enfermedad presenta una tendencia a incrementar sus tasas de morbi-mortalidad y a una mayor expansión geográfica. Este fenómeno está asociado con el modelo de desarrollo económico de los países del llamado tercer mundo, que incluye la colonización y explotación de los bosques tropicales y subtropicales.

En América se presenta en la mayoría de países con excepción de Canadá, Chile y Uruguay. En Ecuador, como en el resto de la región, la enfermedad es una zoonosis, el hombre empieza a formar parte del ciclo de este parásito, cuando coloniza las extensas áreas de montaña tropical y subtropical; 17 de sus 21 provincias son endémicas para esta patología. En los últimos 15 años se ha registrado un incremento notable de casos, según el registro del Ministerio de Salud Pública, sobre todo en las provincias de la Costa y Oriente, así como la

zona subtropical de la Sierra.^{2,3} Lamentablemente, debido a la falta de un sistema apropiado de información epidemiológico y la ausencia casi total de un sistema de vigilancia y control, no disponemos de información estadística confiable sobre la prevalencia e incidencia de leishmaniasis humana, estudios epidemiológicos en diferentes áreas endémicas demuestran la existencia de un subregistro, por lo que la enfermedad en nuestro medio representa un grave problema de salud pública.⁴

La Leishmaniasis se caracteriza por una variedad de manifestaciones clínicas, que van desde las formas localizadas, que en ocasiones remiten espontáneamente, hasta las diseminadas e incurables, pasando por cuadros de gravedad intermedia como son las formas mucocutáneas y viscerales, lo que se asocia con las diversas especies de parásitos descritas.^{5,6} Las especies identificadas en tres de las cuatro regiones naturales del Ecuador (áreas tropical y subtropical de la costa y amazonía y en los andes) son: *L(V) panamensis*, *L(V) guyanensis*, *L(V) brasiliensis*, *L(L) mexicana*, *L(L) amazonensis*; y, *L(L) major-like*.^{7,8}

En las zonas marginales del trópico y subtropico ecuatoriano, la atención de los pacientes la realiza el médico rural sin mayor experiencia en patología tropical o promotores de salud locales con entrenamiento limitado, por lo que el diagnóstico de la leishmaniasis se basa en la evaluación clínica, sin confirmación parasitológica, esto acarrea consigo la posibilidad frecuente de dar tratamiento antileishmania a pacientes falsos positivos como en el caso de: úlcera tropical, dermatomicosis, pian, tuberculosis cutánea, cáncer de piel, entre otros.

Para establecer el diagnóstico definitivo de la lesión dérmica sospechosa de leishmaniasis nos servimos de métodos de laboratorio tanto directos como indirectos.⁶ Entre los métodos directos y aquellos en que se obtiene y se observa al parásito tenemos: el raspado, la biopsia o el aislamiento para cultivo, en los dos primeros observamos al amastigote (forma intracelular de leishmania), mientras que el tercero nos permite observar el promastigote (forma extracelular). Los métodos indirectos son aquellos que confirman el diagnóstico a través de la búsqueda en el paciente de elementos de la respuesta inmune, dirigidos al parásito o alguno de los componentes estructurales de este. Entre estas pruebas tenemos: la Prueba Cutánea de Montenegro (PCM), pruebas serológicas utilizando las técnicas de inmunofluorescencia, ELISA y DOT ELISA. Las pruebas que buscan componentes del parásito se centran fundamentalmente a la detección de antígenos de leishmania en el suero de pacientes mediante anticuerpos monoclonales, policlonales o la hibridación del DNA de leishmania en muestras obtenidas de la lesión.

La PCM, constituye la evaluación in vivo de la respuesta inmune celular dirigida a leishmania (respuesta inmune mediada por linfocitos T), luego de la inoculación intradérmica de los promastigotes muertos de leishmania. La positividad de esta prueba, está indicada por el apareamiento de una induración mayor a 5 mm. de diámetro, la que llega a ser máxima en 48 horas, pudiendo persistir por 4 a 5 días; su presencia no es indicativo de lesión activa. La respuesta positiva se obtiene en un 95% de

casos comprobados de leishmaniasis, puede ser negativa en casos recientes (antes de las 8 semanas) o en casos tratados precozmente, pero en casos crónicos se torna en un método básico por su alta sensibilidad y especificidad.^{9,10} Es una prueba útil para el diagnóstico clínico y epidemiológico, algunos estudios de LC en el nuevo mundo así lo demuestran.¹¹⁻¹³

En algunos lugares la PCM es el más frecuente suplemento del diagnóstico clínico de LC, a pesar de que la prueba no discierne una infección anterior de una actual, lo cual es un problema donde la prevalencia de esta enfermedad es alta. En numerosos estudios epidemiológicos de corte, donde se utilizó la PCM, se pudo establecer la prevalencia acumulativa de infección por leishmaniasis humana, su utilidad aumenta cuando se correlaciona con estudios de factores de riesgo como; edad, sexo, ocupación y tiempo de residencia.¹⁴

Por las características epidemiológicas de la leishmaniasis, el paciente que se presenta con esta lesión, difícilmente llega a tener atención médica y peor aun cuenta con posibilidades de realizarse exámenes para diagnóstico de laboratorio confirmatorios. Surge entonces la necesidad de contar en estas áreas marginales con una prueba, no solo como auxiliar en el caso de la sospecha clínica de LC, sino también para evaluación epidemiológica y que además pueda ser utilizada por promotores y/o auxiliares de enfermería del sistema local de salud, esto de alguna forma ayudaría a un mejor manejo de los pacientes, especialmente en las zonas donde la leishmaniasis está en forma selvática, como es el caso de la zona del estudio.

El aplicar esta prueba en una área endémica para leishmaniasis, no solo permitiría contar con un instrumento de ayuda diagnóstica, sino también dar un aporte científico para saber que pasa en una zona donde aparentemente hay una sola especie de leishmania involucrada, teniendo como meta la standarización de una PCM para uso nacional.

Materiales y Métodos

La zona de estudio se localiza en el Norte de la provincia de Esmeraldas, Cantón Eloy Alfaro, en la costa Pacífica ecuatoriana. Las comunidades seleccionadas fueron Maldonado y Concepción, poblaciones de raza negra ubicadas en las riberas del río Santiago, en la selva tropical húmeda. La temperatura anual oscila entre 28 y 30°C con una humedad relativa del 85%, la principal temporada de lluvia oscila entre Diciembre y Junio.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron seleccionados al azar en forma randomizada, incluyendo a las personas en tres grupos distintos de acuerdo a su historia clínica en relación a la leishmaniasis. Los tres grupos estuvieron constituidos así: a) sin antecedentes de infección (n=200), b) con infección previa (n=61); y, c) con infección activa (n=6).

Se dio información individual y comunitaria sobre el estudio para obtener el consentimiento, el mismo que fue verbal, dado el alto índice de analfabetismo en la zona y la negativa de firmar documentos públicos. Todas las

personas procedentes de las comunidades (1500) recibieron atención médica gratuita durante la visita del equipo de trabajo.

Para cada individuo se elaboró una historia clínica básica, en la que se incluyó sus antecedentes patológicos con énfasis en leishmaniasis, terapéuticos y sus conocimientos acerca del vector. Además se elaboró una ficha de registro de casos a ser utilizada en el área de salud.

El diagnóstico clínico fue en base a un examen físico general el mismo que comprendió una inspección minuciosa de piel y membranas mucosas orofaríngeas, orientada especialmente a la detección de signos de infección previa activa o a la presencia de leishmaniasis mucocutánea.

Además del diagnóstico clínico, en los casos de infección activa, se emplearon varias técnicas para confirmar la presencia de amastigotes de leishmania. Estos métodos incluyeron:

- 1.- Frotis de las lesiones: previa asepsia y antisepsia de la lesión más reciente, se procede a anestesiarse y presionar entre el dedo índice y pulgar el borde de la lesión de donde se tomara la muestra. Con el borde no cortante del bisturí se procede a raspar debajo del borde de la lesión, tomando tejido el cual se lo extiende en una placa porta-objetos. Una nueva muestra es tomada, esta vez con una incisión a manera de biopsia.
- 2.- Aspirado y cultivo: continuando con el procedimiento anterior, esta vez con la ayuda de un mechero manteniendo un halo de protección y esterilidad, se carga en una jeringuilla de 3 ml. 0.5 ml. de PBS (solución buffer) y se procede a puncionar y mediante movimientos circulares se aspira una muestra del borde de la lesión, que se coloca en un medio de cultivo fabricado en el Laboratorio de Inmunología, el mismo que será procesado, analizado y reportado.
- 3.- Elaboración de la PCM: En el laboratorio de Inmunología se elaboró para el estudio de estandarización de la concentración, la prueba triple con promastigotes muertos de tres especies de parásito: *L(L) amazonensis*, *L(V) braziliensis* y *L(V) guyanensis-panamensis*, a concentraciones de 3×10^6 , 6×10^6 y 12.5×10^6 . Para el segundo protocolo, en el que se determinaría la estandarización de la especie de parásito, se elaboró la prueba con cada especie por separado y a una concentración estandarizada en el primer protocolo de 6×10^6 .

Estandarización de la concentración del parásito: en una muestra randomizada de 138 personas se aplicó la PCM triple, en concentraciones iguales de: *L(V) braziliensis* y *L(V) guyanensis-panamensis*; y, *L(L) amazonensis*. Las concentraciones usadas fueron: 3×10^6 , 6×10^6 , 12.5×10^6 promastigotes muertos de leishmania. Las 3 aplicaciones se las realizó intradérmicas y en el brazo izquierdo, marcando con un bolígrafo el sitio de la punción para su posterior lectura a las 48 horas.

Estandarización de la especie de parásito: en otra muestra randomizada de 138 personas se aplica esta vez el parásito por separado: *L(V) braziliensis*, *L(V) guyanensis-panamensis*, y *L(L) amazonensis*, a una concentración estandarizada en el primer protocolo de 6×10^6 promastigotes muertos de leishmania.

Los datos fueron analizados utilizando el paquete estadístico EpiInfo 5.0, los métodos de estadística descriptiva y el análisis de varianza (ANOVA).

Resultados

La edad de las 276 personas incluidas en el estudio oscila entre 1 y 75 años, la mayoría de los sujetos están sobre los 20 años de edad. Los varones constituyeron el 58% de la muestra, integrada principalmente por gente de raza negra (97%), casi todas las personas habían nacido en la zona de estudio.

La mayoría de hombres dedican su tiempo a la agricultura de subsistencia y a la pesca, mientras que las mujeres realizan su trabajo doméstico y la crianza de los niños. En esta zona el nombre común de la leishmaniasis cutánea es "guaray", nombre de un árbol que según la creencia de los habitantes de la zona, aplicando las hojas maceradas en el sitio de las lesiones dérmicas, produce su curación.

La mayoría de las personas incluidas en el estudio manifestaron conocer la enfermedad, ya sea por experiencia personal o por la educación recibida de los trabajadores de atención primaria. La mayoría, salvo un 20%, dijeron conocer la "manta blanca", nombre común del flebotomo vector del género *Lutzomyia*, pese a esta familiaridad muy pocos sabían que era el agente transmisor de la leishmaniasis cutánea.

Se diagnosticó LC aguda en 6 personas (2.2%) y se comprobó que 60 (22.7%) habrían sufrido la enfermedad anteriormente; 210 sujetos (75.1%) resultaron sanos. Luego de realizadas las pruebas se obtuvieron los resultados que se indican en las tablas 1-2- y 3.

Como se puede ver en el protocolo 1, únicamente 2 personas tenían lesión activa y 26 tenían antecedentes de infección, en este grupo, usando diferentes concentraciones del antígeno, se estandarizó en la concentración de 6×10^6 promastigotes muertos de leishmania, usada en el segundo protocolo, por ser la que menos falsos negativos tenía. En la población con enfermedad activa o con antecedentes de infección ($n=28$) la prueba resultó ser positiva en 96.5%, en tanto que en la población sana ($n=110$), resultó ser negativa en el 98.2%.

En el segundo protocolo, 4 personas tuvieron infección activa; en tanto que, 35 tenían antecedentes de infección, el resto de la muestra no reportó ni antecedentes ni enfermedad actual, en la población con antecedentes o con infección actual, la prueba fue positiva en 84.73%, en la población sana fue negativa en 97.8%. Las reacciones indeseables locales provocadas por el antígeno de la PCM en personas sanas fueron raras, consistieron en eritema y rara vez prurito.

En los casos de leishmaniasis, frecuentemente se reportaron eritema, calor y prurito en cada una de las aplicaciones de la prueba, se observaron con mayor intensidad cuanto mayor era la concentración del antígeno. En los casos de LC aguda, se pudo observar

además la presencia de vesículas. No se observaron reacciones sistémicas en ningún grupo del estudio, hecho

muy favorable en la aceptación de las personas para aplicarse la prueba de Montenegro.

Tabla 1. Primer protocolo de investigación: estandarización de la concentración del antígeno:

| Concentración/clínica | Sanos | | Cicatriz | | Úlcera | | Valor-p |
|-----------------------------|----------------|-------------|--------------|---------------|-----------|-------------|---------|
| | (-) | (+) | (-) | (+) | (-) | (+) | |
| Mn1 (3x10 ⁶) | 110 (100%) | 0 (0%) | 6 (23.1%) | 20 (76.9%) | 0 (0%) | 2 (100%) | -0.0000 |
| Mn2 (6x10 ⁶) | 108 (98.2%) | 2 (1.8%) | 2 (7.7%) | 24 (92.3%) | 0 (0%) | 2 (100%) | -0.0000 |
| Mn3 (12.5x10 ⁶) | 107 (97.3%) | 3 (2.7%) | 2 (7.7%) | 24 (92.3%) | 0 (0%) | 2 (100%) | -0.0000 |

Tabla 2. Segundo protocolo de investigación: estandarización de la especie del antígeno a la concentración de 6x10⁶:

| Concentración/clínica | Sanos | | Cicatriz | | Úlcera | | Valor-p |
|--------------------------------|----------------|-------------|--------------|---------------|------------|------------|---------|
| | (-) | (+) | (-) | (+) | (-) | (+) | |
| L (v) braziliensis | 98 (97.8%) | 2 (2.2%) | 5 (14.7%) | 29 (85.3%) | 1 (25%) | 3 (75%) | -0.0000 |
| L (v) panamensis guyanenses | 86 (98.2%) | 4 (1.8%) | 3 (7.7%) | 32 (92.3%) | 1 (25%) | 3 (75%) | -0.0000 |
| L (l) amazonensis | 107 (97.3%) | 3 (2.7%) | 2 (7.7%) | 24 (92.3%) | 1 (25%) | 3 (75%) | -0.0000 |
| Mn triple 6x10 ⁶ | 88 (96.7%) | 3 (3.3%) | 3 (8.6%) | 32 (91.4%) | 1 (25%) | 3 (75%) | -0.0000 |

Tabla 3. Mediciones promedio en los diferentes grupos clínicos y en los dos protocolos

| Protocolo | Sanos (n=10) | Cicatriz (n=26) | Úlcera (n=2) | F-ratio | Valor-p |
|--------------------------------|--------------|-----------------|--------------|---------|---------|
| GRUPO CLÍNICO N° 1 | | | | | |
| Mn1 (3x10 ⁶) | 0.61±0.20 | 8.54±0.43 | 11.96±1.5 | 151.5 | -0.0000 |
| Mn2 (6x10 ⁶) | 0.25±0.16 | 8.90±0.34 | 9.70±0.12 | 151.5 | -0.0000 |
| Mn3 (12.5x10 ⁶) | 0.36±0.20 | 8.90±0.40 | 9.80±0.13 | 206.9 | -0.0000 |
| GRUPO CLÍNICO N° 2 | | | | | |
| Protocolo | Sanos (n=91) | Cicatriz (n=35) | Úlcera (n=4) | F-ratio | Valor-p |
| L (v) braziliensis | 1.39±1.29 | 11.43±6.0 | 9.40±6.5 | 82.6 | -0.0000 |
| L (v) panamensis guyanenses | 1.72±1.60 | 10.30±4.9 | 13.75±9.4 | 143.2 | -0.0000 |
| L (l) amazonensis | 1.72±1.10 | 8.55±4.23 | 7.50±6.24 | 69.7 | -0.0000 |
| Mn triple 6x10 ⁶ | 2.02±1.43 | 11.71±4.6 | 10.0±6.2 | 102.81 | -0.0000 |

Conclusiones

- 1.- La PCM presenta una alta sensibilidad (90%) y especificidad (98%), aunque, al igual que en otros estudios epidemiológicos y clínicos, se demuestra su positividad en pacientes que han presentado la enfermedad o en sujetos residentes en zonas endémicas que nunca han presentado formas clínicas de LC. De todas maneras no deja de ser una prueba útil por su fácil ejecución y porque puede ser realizada en zonas rurales por personal paramédico, especialmente en áreas como la zona Norte de la Provincia de Esmeraldas donde la transmisión de la LC es selvática, y donde existen patologías que pueden confundir el diagnóstico clínico como: úlceras tropicales, pian, micosis superficiales entre otras.
- 2.- El grado de reactividad semejante en los grupos estudiados, frente a las tres especies de leishmania, puede

explicarse por una reacción cruzada o porque en esta zona también está presente *L(V) braziliensis* y *L(L) amazonensis*, a más de *L(L) panamensis* ya descrita en esta zona. Futuros estudios de tipificación de las especies de leishmania esclarecerán este hallazgo.

- 3.- La leishmaniasis es una enfermedad de los pobres del campo, a los que difícilmente llegan servicios de salud y de laboratorio, en este sentido es valioso contar con un instrumento de ayuda en el diagnóstico clínico.
- 4.- La descentralización en el diagnóstico de laboratorio, capacitando al personal básico de salud local en el diagnóstico y tratamiento oportuno de casos, fortalece los llamados sistemas integrales de salud.
- 5.- Este estudio debe complementarse con estudios de aislamiento y tipificación de las especies de leishmanias, reservorios y mayores datos epidemiológicos.

Bibliografía

1. World Health Organization. Control of the leishmaniasis. Geneva: WHO, 1990. /Serie de Informes Técnicos 793)
2. Ecuador: Ministerio de Salud Pública: "Guía de Procedimientos para el Control de la Leishmaniasis Cutánea en el Ecuador". Informe del Comité de Expertos. Quito. 1995.
3. Ecuador: Ministerio de Salud Pública. La Leishmaniasis en el Ecuador. Boletín Epidemiológico, 1985; 7: 13
4. Hashiguchi Y, Gómez EA: A review of leishmaniasis in Ecuador. Bull Pan Am. Health Org. 1991; 25: 64-76.
5. León L: Formas clínicas de la leishmaniasis tegumentaria americana. Prend Med. Argentina. 1975; 62-73.
6. Rey L: Parasitología, De. Guanabará. Río de Janeiro-Brasil. "2da. Edición pp: 205-217.
7. Armijos RX, Chico ME, Cruz ME, Guderian Rh, Kreutzer RD, Rogers MD, Grogl M: Human Cutaneous Leishmaniasis in Ecuador: identification of parasites by enzyme electrophoresis. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1990; 42: 424-428.
8. Hashiguchi Y, et al: Andean leishmaniasis in Ecuador caused by infection with leishmania mexicana and leishmania major-like parasites. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1991; 44(2): 205-217.
9. Armijos RX, Racines J, Izurieta R: Evaluación de la sensibilidad de cinco métodos diagnósticos de la leishmaniasis cutánea. Estudio de Post-grado, Escuela de Medicina. Quito-Ecuador: 1993.
10. Kristen A, et al: Leishmanin skin test standarization and evaluation of safety, dose, storage, longevity of reaction and sensitization. School of Public Health University of California and Cedeim Colombia. 1991.
11. Zurita C, Aviles H, Racines J, Izurieta R, Armijos RX: Epidemiología de la leishmaniasis cutánea en Ecuador características de la enfermedad. IV Congreso Latinoamericano de Medicina Tropical. Guayaquil, 1993.
12. Mattos Ms, et al: Características clínicas -epidemiológicas da leishmaniose Tegumentar Americana (LTA), no Río de Janeiro-Brasil. HEC/FIO CRUZ . IV Congreso Latinoamericano de Medicina Tropical. Guayaquil, 1993 .
13. Kroeger A, Mancheno M, Cruz W, Estrella E: Malaria y Leishmaniasis en Ecuador. De Abya Yala. Quito-Ecuador: 1991; 307-310.
14. Avilés H, et al: Epidemiología de la leishmaniasis cutánea en Ecuador. Factores de riesgo. IV Congreso Latinoamericano de Medicina tropical. Guayaquil, 1993.

Artículo Original

Estudio molecular de la fibrosis quística en población ecuatoriana

César Paz-y-Miño,^{1,2} J. Christian Pérez,¹ Ramiro Burgos,¹ Ma. Verónica Dávalos,¹ Paola E. Leone.^{1,2}¹ Laboratorio de Genética Molecular y Citogenética Humana, Departamento de Ciencias Biológicas;² Unidad de Genética, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica, Quito-Ecuador.

Resumen

La Fibrosis Quística (FQ) es un desorden genético muy común en la población Caucásica siendo la mutación $\Delta F508$ la mayormente involucrada en su etiología. En regiones geográficas diferentes a la Europea, específicamente en Latinoamérica, poco se conoce sobre su incidencia y etiología. Se presenta el estudio genético de 10 afectos ecuatorianos de FQ. Se realizó la detección de la mutación $\Delta F508$ mediante PCR y el análisis de otras siete mutaciones frecuentes en la población Europea mediante un test INNO-Lipa. Se encontró que la incidencia de la mutación $\Delta F508$ fue 25% y ninguna de las otras siete fue detectada en nuestra población, lo cual indica que al menos el 60% de las mutaciones en la población estudiada son diferentes a las más comunes en Europa. Datos similares han sido reportados en otros países Amerindios, por tanto se sugiere que la FQ en el Ecuador y en Latinoamérica en general, tiene una etiología diferente a la Europea. Esto puede deberse a que los grupos étnicos son marcadamente diferentes entre estas dos regiones.

Palabras clave: Fibrosis Quística, Mutación $\Delta F508$, Poblaciones amerindias.

Summary

Cystic fibrosis is a very common genetic disorder in the Caucasian population, and the $\Delta F508$ mutation is the mainly involve on its ethiology. In different European geographic locations, specifically in Latin America, there's no much knowledge about its incidence and ethiology. We show the genetic study of 10 Ecuadorian CF affects. Detection of $\Delta F508$ mutation was made through PCR and for the study of other seven frequent mutations in the European population we used the INNO-Lipa test. It was found that the incidence of the $\Delta F508$ mutation was 25% and none of the other seven were detected in our population, which indicates that at least 60% of the mutations in the studied population are different from the most common in Europe. Similar data have been reported in other Amerindian populations, so it's suggested that the CF in Ecuador and in Latin America, has a different ethiology from Europe. It could be because of the ethnic groups are consistently different in both regions.

Key words: Cystic Fibrosis, $\Delta F508$ mutation, Amerindian populations.

Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador 1999; 24 (1): 23-26

Dirección para correspondencia: César Paz y Miño M.D., Prof. Laboratorio de Genética Molecular y Citogenética Humana, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, PO Box 17-1-2184, E-MAIL: cpazymino@puceuo.puce.edu.ec, FAX: (593-2) 509584 o 509680, TEL: (593-2) 565627 Ext. 1193, Quito-Ecuador.

Introducción

La Fibrosis Quística (FQ) es un desorden genético autosómico recesivo. Las características de la enfermedad incluyen obstrucción pulmonar crónica, colonización bacteriana en las vías aéreas, insuficiencia de enzima pancreática debido al bloqueo de los conductos secretorios, electrolitos elevados en el sudor y fertilidad reducida en los hombres.¹⁻⁴

Es un desorden muy común en la población Caucásica, con una incidencia de alrededor de 1 por cada 2.000 nacidos vivos.^{1, 3} Sin embargo, su incidencia varía en diferentes poblaciones y regiones geográficas. Se ha estimado una incidencia, en base al número de nacidos vivos, de 1/3.500 blancos en Estados Unidos, 1/14.000 negros, 1/25.000 asiáticos, 1/10.500 indios americanos y 1/11.500 hispanos.⁵

El gen de la FQ fue identificado en 1989.⁶⁻⁸ El producto codificado por este gen, llamado regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), es un canal de cloro regulado por c-AMP, el cual se encuentra casi exclusivamente en las membranas de las células epiteliales secretorias en donde media el movimiento transepitelial de sales y líquidos.^{2,9} Una alteración o delección de la proteína CFTR altera las funciones fisiológicas de los epitelios glandulares.¹⁰ La mutación más común causante de la FQ es una delección de tres pares de bases que causa la eliminación de un residuo de fenilalanina en la posición 508 de la proteína. Esta mutación ($\Delta F508$) está presente en el 66,8% de individuos con FQ en Europa.¹¹ En otras regiones con grupos étnicos diferentes al Caucásico su incidencia es menor. Así, en poblaciones Latinoamericanas como la Mexicana la incidencia encontrada varía entre 34 y 46%.¹²⁻¹⁵

Si bien la $\Delta F508$ es la mutación mayormente implicada en la FQ, hasta hoy se han identificado más de 800 mutaciones en el gen CFTR causantes de la FQ.¹⁶ Sin embargo, de éstas tan sólo unas 20 ocurren comúnmente y por lo tanto son usados como marcadores de diagnóstico de "primera línea".⁴ La incidencia de las mutaciones restantes es sumamente baja y la gran mayoría han sido detectadas únicamente en familias aisladas.¹⁷

En nuestra población se desconoce la incidencia de la FQ así como las mutaciones causantes de este desorden. El presente estudio tiene por objeto determinar si las mutaciones presentes en nuestra población son las más frecuentemente involucradas en la FQ en otras poblaciones o si su etiología es diferente.

Materiales y métodos

Se realizó un seguimiento de los afectos de FQ diagnosticados clínicamente entre 1993 y 1998. Durante este periodo se encontraron 10 afectos de FQ no relacionados entre sí. Cada afecto fue estudiado junto con su familia para consejo genético.

De cada individuo se obtuvieron 15cc de sangre periférica en tubos con anticoagulante EDTA. Para la obtención de ADN genómico se realizó la purificación mediante proteinasa K y la precipitación con etanol y NaCl.¹⁸

Para el análisis de la mutación ΔF508 se amplificó el exón 10 del gen CFTR mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) usando los cebadores CF1 5'-GTTGGCATGCTTTGATGACGCTTC-3' y CF2 5'-GTTTTCTGATTATGCCTGGCAC-3'. La mezcla para la amplificación contenía 400 μM de cada dNTP, 0.8 μM de cada cebador, 100ng de ADN, 1.25 U de *Taq* polimerasa Gibco, 2 μl de buffer de reacción Gibco 10X (200 mM Tris-HCl (pH 8,4), 500mM KCl), y 3mM de MgCl₂ para un volumen total de 20ul. La reacción de PCR se llevó a cabo en un termociclador Perkin Elmer con el siguiente programa de temperaturas: una desnatu-

ración inicial del ADN a 95°C por 5 minutos, luego 95°C por 20seg, 58°C por 50seg, 72°C por 1min, por 35 ciclos, seguido de una extensión final a 72°C por 5 min. Los productos de PCR se sometieron a electroforesis en un gel de poliacrilamida (19:1) 9% a 600V por 2 horas. Posteriormente los productos se evidenciaron mediante bromuro de etidio.

En los individuos que no presentaron ningún alelo ΔF508 se analizó posteriormente la presencia de otras siete mutaciones frecuentes en la población Europea (G542X, N1303K, 1717-1, W1282X, G551D, R553X, Δ1507) mediante el test INNO-Lipa.

Resultados

El producto resultante de la amplificación por PCR del exón 10 del gen CFTR para la detección de la mutación ΔF508 es un fragmento de 98 pares de bases si el alelo no tiene la mutación y de 95 pares de bases si el alelo tiene la deleción de 3 nucleótidos (mutación ΔF508). Los resultados en algunos de los grupos familiares estudiados se presenta en la Figura 1.

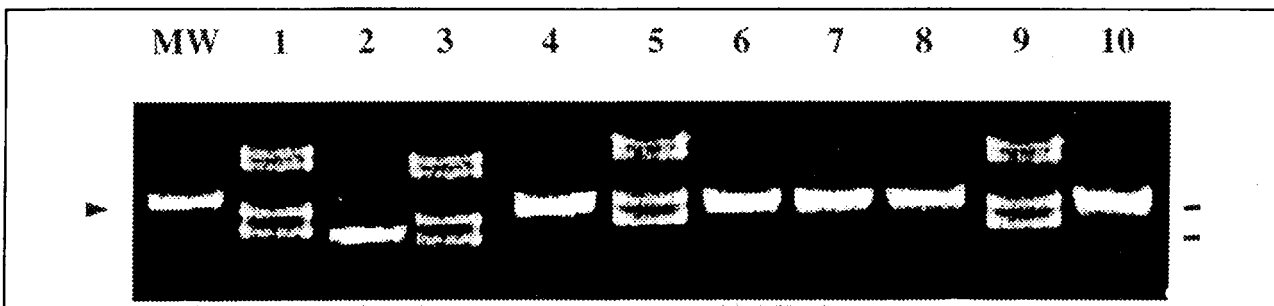


Figura 1. La fotografía muestra algunos casos analizados. Afectos FQ: Línea 2 (ΔF508/ΔF508). Línea 5 y 9 (ΔF508/X). Línea 7 (X/X). Padres de: Individuo 2: líneas 1 y 3 (ΔF508/N). Individuo 5: línea 4 (X/N). Individuo 7: línea 8 (X/N). Individuo 9: línea 10 (X/N). Hermana de individuo 5: línea 6 (N/?). N=normal. ?= no determinado.

De los diez afectos de FQ analizados, se encontró que tan sólo uno (10%) tenía los dos alelos ΔF508 (ΔF508/ΔF508); tres (30%) presentaron un solo alelo ΔF508 (ΔF508/x), y los restantes seis (60%) no presentaron ningún alelo ΔF508 (x/x). "x" representa las mutaciones no - ΔF508 (Tabla 1).

Tabla 1. Genotipos ΔF508

| | X/X | ΔF508/X | ΔF508/Δ508 |
|---|-----|---------|------------|
| N | 6 | 3 | 1 |
| % | 60 | 30 | 10 |

N=número de individuos.

%=porcentaje

X=mutaciones no-ΔF508

Cinco de los veinte cromosomas analizados presentaron la mutación ΔF508, lo cual representa una incidencia del 25% en la población analizada.

Mediante el test INNO-Lipa no se pudo detectar ninguna de las mutaciones más comunes a la población Europea en los seis afectos que no presentaron ningún alelo ΔF508. La ausencia de estas mutaciones en doce de los

veinte cromosomas analizados indica que al menos el 60% de las mutaciones causantes de la FQ en la población estudiada son diferentes a las más comunes en la población Caucásica.

Discusión

La FQ tiene su mayor incidencia en la población Caucásica, tanto Europea como Norteamericana, con una frecuencia de portadores de 1 por cada 25 individuos aproximadamente,^{1,3} por lo que es uno de los desórdenes genéticos sobre los que más se ha investigado a nivel molecular, principalmente en lo referente a su etiología; dicha investigación se ha centrado principalmente en la población Europea, en donde es más común. Existen pocos reportes en otras poblaciones; específicamente en Latinoamérica poco se conoce acerca de su incidencia y etiología. En el Ecuador sólo se ha reportado un estudio.¹⁹ Si bien no existen datos estadísticos sobre este desorden, los pocos afectos encontrados en este estudio a lo largo de 5 años, al igual que lo reportado anteriormente,¹⁹ sugieren que la incidencia de la FQ en el Ecuador es menor a la incidencia de 1/11500 estimada para los hispanos.⁵

Si bien la mutación más común causante de la FQ es la $\Delta F508$, su incidencia varía entre diferentes regiones geográficas. Así, en el Norte de Europa y en Norteamérica su frecuencia está entre 70 y 90% mientras que al Sur de Europa la frecuencia es de alrededor del 50%.²⁰ En poblaciones no caucásicas es poco lo que se ha reportado sobre la incidencia de la FQ, sin embargo, su incidencia varía entre poblaciones: desde 53,8% en la India,²¹ hasta 0% en Japón.²² En Latinoamérica se han reportado datos únicamente para México, Argentina, Brasil e hispanos residentes en Estados Unidos. Estos pocos reportes demuestran frecuencias relativamente diferentes entre sí: 34,4 a 45% en México,¹²⁻¹⁴ 50,8% en Brasil,²³ 57%-60,9% en Argentina^{24,25} y 46% en hispanos residentes en Estados Unidos.¹⁵ Si bien la incidencia encontrada en Argentina resulta ser similar a la población del Sur de Europa,²⁴ ésta no es comparable con otros países de Latinoamérica debido a sus diferentes relaciones histórico-geográficas. La incidencia encontrada en Brasil tampoco es comparable con la población amerindia, mayoritaria en los restantes países de Latinoamérica, ya que su población tiene también una relación histórico-geográfica distinta. Por tanto, la única población realmente representante de la población indoamericana resultaría ser la mexicana, en donde se observa una frecuencia relativamente baja del alelo $\Delta F508$ en comparación con la población caucásica. La incidencia encontrada en este estudio en el Ecuador (25%) resulta ser, sin embargo, considerablemente más baja que la encontrada en México. Esta baja incidencia se debe probablemente a que el tamaño de la población analizada en este estudio es bastante reducida; esto último, sin embargo, es consecuencia directa de la baja incidencia de este desorden genético en nuestro país. A pesar de ello, la frecuencia encontrada es un indicativo de que la FQ en el Ecuador, y en general en la población indoamericana, si consideramos que la frecuencia encontrada en México también es más baja que la media conocida en Europa, es causada en gran porcentaje por mutaciones distintas a la $\Delta F508$, a diferencia de lo que sucede en la población caucásica. La ausencia de las otras siete mutaciones más comunes en Europa indica que al menos el 60% de las mutaciones presentes en la población ecuatoriana de FQ, no corresponden a las siete que mayormente se encuentran en la población caucásica. En otro estudio en México,¹³ se encontró que el 43,75% de mutaciones presentes en la población no correspondieron a ninguna de las quince más comunes en la población caucásica. Estos datos sugieren que la etiología de la FQ en las poblaciones amerindias de Latinoamérica es diferente a la de la población caucásica. Esto puede deberse a que los grupos étnicos existentes en Latinoamérica y Europa son marcadamente diferentes entre sí. Así, los grupos étnicos más importantes en el Ecuador son mestizos y Amerindios.²⁶ Estos hallazgos indican que un análisis de la $\Delta F508$ en parejas que tienen antecedentes familiares de FQ y que, por tanto, probablemente son portadores de la enfermedad, resultaría de poco valor como diagnóstico en la

población ecuatoriana. Así mismo, tampoco sería de mucho aporte la utilización de tests diseñados para identificar las mutaciones más comunes de Europa en nuestra población.

Desde un punto de vista de asesoramiento genético, la causa más frecuente de tener hijos afectados, es el cruce de dos portadores, en cuyo caso la recurrencia para cada nuevo embarazo es del 25%, independientemente del número de hijos sanos o afectados de FQ. La comprensión de la FQ en sus aspectos genéticos, pese a los grandes adelantos, es aún un desafío en lo que se refiere al diagnóstico prenatal efectivo, a los estudios poblacionales para identificar grupos de riesgo y al desarrollo de un tratamiento.²⁷

Este trabajo constituye el primer acercamiento hacia las causas genéticas de la FQ en el Ecuador. Es importante, sin embargo, realizar el análisis de un mayor número de afectados y más importante aún, se hace necesario el estudiar todo el gen CFTR para determinar la ocurrencia e incidencia de mutaciones que serán poco frecuentes o aún no descritas hasta hoy.

Bibliografía

1. Cox TM, Sinclair J: *Biología Molecular en Medicina*, Madrid, Panamericana, 1998; 120-124
2. Zielenski J, Tsui L: Cystic Fibrosis: Genotypic and Phenotypic variations. *Annu Rev Genetics*, 1995; 29: 777-807.
3. Thompson MW, McInnes R, Willard HF: *Genética en Medicina*, Barcelona, Masson, 1996; 273-277.
4. Walker MR, Rapley R: *Route Maps in Gene Technology*, Cambridge, Blackwell Science, 1997; 224-227
5. FitzSimmons SC: The incidence of cystic fibrosis in the United States in 1990: Rates and characteristics of newly diagnosed patients. Presentation at the Fifth Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Dallas, Texas, 1991.
6. Kerem B, Rommens J, Buchanan J, *et al*: Identification of the Cystic Fibrosis Gene: Genetic Analysis. *Science*, 1989; 245: 1073-1079.
7. Rommens J, Iannuzzi M, Kerem B, *et al*: Identification of the Cystic Fibrosis Gene: Chromosome Walking and Jumping. *Science*, 1989; 245: 1059-1065.
8. Riordan J, Rommens J, Kerem B, *et al*: Identification of the Cystic Fibrosis Gene: Cloning and Characterization of Complementary DNA. *Science*, 1989; 245: 1066-1073.
9. Sheppard DN, Welsh MJ: Structure and function of the CFTR chloride channel. *Physiol Rev*, 1999; 79(1): 23-45.
10. Pilewski JM, Frizzell RA: Role of CFTR in airway disease. *Physiol Rev*, 1999; 79(1): 215-255.
11. Estivill X, Bancells C, Ramos C: Geographic distribution and regional origin of 272 cystic fibrosis mutations in European populations. The Biomed CF Mutation Analysis Consortium. *Hum Mutat*, 1997; 10(2): 135-154.
12. Orozco L, Salcedo M, Lezana JL, *et al*: Frequency of $\Delta F508$ in a Mexican sample of cystic fibrosis patients. *J Med Genet*, 1993; 30(6): 501-502.
13. Flores S, Gallegos M, Morán M, Sánchez J: Detection of $\Delta F508$ mutation in cystic fibrosis patients from northwestern Mexico. *Ann Genet*, 1997; 40(3): 189-191.
14. Villalobos-Torres C, Rojas-Martínez A, Villareal-Castellanos E, *et al*: Analysis of 16 cystic fibrosis mutations in Mexican patients. *Am J Med Genet*, 1997; 69(4): 380-382.
15. Grebe T, Seltzer W, DeMarchi J, *et al*: Genetic analysis of hispanic individuals with cystic fibrosis. *Am J Hum Genet*, 1994; 54: 443-446.
16. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/cgi-bin/MutationTable>
17. Strachan T, Read A: *Human Molecular Genetics*, USA, Wiley-Liss, 1996; 437.

18. Leone PE, Del Pozo M, Paz y Miño C: Técnica de Extracción de ADN Genómico. En: Paz y Miño C, Leone PE, ed. *Genética y Biología Molecular en la Investigación Básica y Aplicada*, Quito, Fundación Simón Bolívar, 1998; 32-36
19. Paz y Miño C, Zurita C, Zurita J: Fibrosis Quística: Aspectos Genéticos, Inmunológicos y Microbiológicos. *Microbiologika*, 1992;8: 2-7.
20. Morral N, Bertranpetit J, Estivill X, *et al*: The origin of the major cystic fibrosis mutation ($\Delta F508$) in European populations. *Nature Genetics*, 1994; 7: 169-175.
21. Kabra M, Ghosh M, Kabra SK, Khanna A, Verma IC: $\Delta F508$ molecular mutation in Indian children with cystic fibrosis. *Indian J Med Res*, 1996; 104: 355-358.
22. Wang W, Okayama H, Shirato K: Genotypes of cystic fibrosis (CF) reported in the world and polymorphisms of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene in Japanese. *Nippon Rinsho*, 1996; 54(2): 525-532.
23. Maróstica PJ, Raskin S, Abreu-e-Silva FA: Analysis of the $\Delta F508$ mutation in a Brazilian cystic fibrosis population: comparison of pulmonary status of homozygotes with other patients. *Braz J Med Biol Res*, 1998; 31(4): 529-532.
24. Chertkoff L, Visich A, Bienvenu T, *et al*: Spectrum of CFTR mutations in Argentine cystic fibrosis patients. *Clin Genet*, 1997; 51(1): 43-47.
25. Luna MC, Granados PA, Olek K, Pivetta OH: Cystic fibrosis in Argentina: the frequency of the $\Delta F508$ mutation. *Hum Genet*, 1996; 97: 314.
26. Paz-y-Miño C: Ecuador. En: Penchaszadeh V (headed) *Medical Genetic Services in Latin America*. World Health Organization, 1998.
27. Leone PE: Fibrosis Quística. En: Fernández-Piqueras J, Talavera A. *Avances en Genética Molecular Humana*, Madrid, Ediciones de la Universidad Autónoma de Madrid, 1995; 57-64

Artículo Original

Identificación de kinetoplastidos aislados en el Ecuador mediante el uso de la técnica de Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR)

Hernan O. Aviles,¹ Rodrigo X. Armijos,^{1,4} Sonia Murgueytio,² Gloria Guzman,¹ Roberto Rodriguez,¹ Gerald McLaughlin.³

¹ Laboratorio de Inmunología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central, ² Facultad de Química y Farmacia, Universidad Central, ³ Departamento de Patología, Universidad de Indiana, Indianápolis, USA, ⁴ Instituto Nacional de Higiene Leopoldo Izquieta Perez, Quito-Ecuador.

Resumen

La amplificación del DNA del kinetoplasto, cada vez tiene mayor aplicación en la detección *Leishmania* y diagnóstico de leishmaniasis. En el presente estudio se emplea un par de sondas: KIN 1 y KIN 2, que se amplificaron en todas las especies de *Leishmania*, tanto las cepas de referencia como las aisladas a partir de lesiones en humanos, en quienes se observó un segmento de 470 pares de bases (pb), mientras que en *Trypanosoma cruzi*, un segmento de 520 pb. Es importante recalcar la necesidad de validar la utilidad de esta prueba en el diagnóstico clínico, epidemiológico y entomológico de esta enfermedad.

Palabras clave: *Leishmania*, Reacción en cadena de la polimerasa.

Summary

The amplification of kinetoplast DNA is becoming increasingly important in the detection of *Leishmania* and diagnosis of leishmaniasis. The present study used a pair of primers: KIN 1 and KIN 2, which can amplify all *Leishmania* species. These primers were able to amplify all of the *Leishmania* reference strains as well as the ones which were isolated from the lesions of the human patients. A segment of 470 base pairs was observed in all the tested strains. In contrast, 520 base pairs were detected for *Trypanosoma cruzi* using these primers. It is important to emphasize the necessity to validate this test for clinical diagnosis as well as for epidemiological and entomological investigations.

Key words: *Leishmania*, Polymerase chain reaction.

Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador 1999; 24 (1): 27-30

Introducción

La leishmaniasis es una parasitosis de distribución mundial en la mayoría de las áreas tropicales y subtropicales. Está presente en 80 países correspondientes a todos los continentes excepto Oceanía. En América constituye un problema de salud pública y está presente en por lo menos 24 de sus países. En Ecuador la leishmaniasis cutánea (LC) y mucocutánea (LMC) son endémicas en 18 de las

21 provincias. En la mayoría de sus focos, afecta principalmente a los niños y a sujetos de migración reciente,^{3a,3b,4,5} en donde, a partir de lesiones humanas, se han identificado 5 especies diferentes de *Leishmania* que incluyen: *L.(V) braziliensis*, *L.(V) panamensis*, *L.(V) guyanensis*, *L.(L) amazonensis* y *L.(L) mexicana*. Las cuatro primeras están presentes en los subtropicos y trópicos mientras que la última en algunos valles andinos.^{1,2,3a,3b,6,7}

Entre las técnicas que en la actualidad se cuentan para el diagnóstico de la leishmaniasis está el raspado, que es de fácil ejecución, barata, específica, pero con una sensibilidad que va del 45 al 50%, lo que da lugar a un elevado número de pacientes, que teniendo leishmaniasis, no pueden ser diagnosticados como tales y consecuentemente no reciben tratamiento. Las pruebas inmunológicas tienen una buena sensibilidad pero no pueden diferenciar entre enfermedad actual, pasada o infección subclínica y además, presentan reacción cruzada con *T. cruzi* y micobacterias, principalmente,⁸ por lo que la búsqueda de técnicas alternativas con adecuada sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la leishmaniasis es una prioridad. En relación a la tipificación de *Leishmania*, al momento se cuentan con técnicas inmunológicas y bioquímicas como la electroforesis de isoenzimas, anticuerpos monoclonales, DNA de kinetoplasto digerido con enzimas de restricción, densidad de flotación del DNA. El inconveniente actual es que para definir a que especie pertenece una cepa, se deben realizar al menos tres de las técnicas mencionadas.^{2,3,5,11,13} En los últimos años se han realizado esfuerzos importantes tendientes a mejorar las técnicas de biología molecular aplicadas al diagnóstico de la leishmaniasis y tipificación de *Leishmania*, basándose en las características de su DNA del kinetoplasto (kDNA). Wirth y MacMahon-Pratt (1982) describieron la ausencia de hibridación cruzada entre el kDNA total de *L.(V) braziliensis* y *L.(L) mexicana*,¹⁰ esto permitió el desarrollo de sondas moleculares basadas en copias de segmentos del minicírculo, que son los mayores componentes del kDNA y por que presentan características que hacen de ellos blancos ideales, especialmente por su elevado número de copias (cerca de 10.000) y por ser una región altamente conservada, para cada uno de los subgeneros (*Leishmania* y *Viannia*), en por lo menos 120 pares de bases. De los minicírculos clonados completamente, los fragmentos fueron usados con éxito

Dirección para la correspondencia: Dr. Rodrigo Armijos, Laboratorio de Inmunología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central, Casilla 61-20 CCI, Teléfonos 528690, 528810, Quito-Ecuador.

en la detección y tipificación de *Leishmania* (Barker y Butcher 1987, Barker y col. 1986, López y Wirth 1986, Roger y col. 1988), pero pronto se vio su limitado margen de detección (100-1000 parásitos por muestra).^{12,14,19,24,25,30,31}

Se desarrollaron otras sondas de diferentes partes del genoma nuclear pero no mejoró la sensibilidad.²⁰⁻²³

En el presente estudio se identificaron 36 cepas de *Leishmania* mas una de *T. cruzi*, aisladas a partir de humanos, mediante la extracción de su DNA y la posterior amplificación mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), utilizando un par de sondas dirigidas a amplificar el DNA ribosómico (rDNA) 18S-5.8S ITS1 de kinetoplastídeos. (Vodkin 1992; Howe 1992; McLaughlin 1992).²⁷⁻²⁹

Pacientes y métodos

Los pacientes provienen de varias zonas subtropicales, tropicales y andina del país. La *Leishmania* se aisló de 34 pacientes residentes en el occidente de la provincia de Pichincha que incluye el área rural de los cantones Santo Domingo de los Colorados, Los Bancos, Pedro Vicente Maldonado, Puerto Quito y Pacto. Un paciente del Cantón Francisco de Orellana, provincia del Napo. Un paciente del Cantón Alausí, provincia del Chimborazo. Un paciente con enfermedad de Chagas agudo que proviene del Canton Nueva Loja, provincia de Sucumbios, de quien se aisló *T. cruzi*.

Aislamiento del Parásito

Para el aislamiento de *Leishmania*, previa anamnesis y examen clínico del paciente, se realizó asepsia de la lesión y de su borde mas inflamado, se procedió a realizar aspirado con

jeringuilla de 3ml conteniendo 500ul de PBS estéril, para luego inocular el contenido en un tubo con medio de cultivo NNN modificado. Se incubó a 24 grados centígrados y se determinó la negatividad o positividad mediante observaciones semanales a partir del tercer día hasta por un mes. Para aislar la cepa de *T. cruzi* se tomó 5ml de sangre periférica del paciente y se sembró en medio NNN, seguido de observaciones periódicas hasta verificar su positividad o negatividad. Posteriormente, las cepas aisladas fueron tipificadas por electroforesis de isoenzimas en el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta, USA, indicando las siguientes especies: del occidente de la provincia de Pichincha, 20 cepas como *L.(V) guyanensis*, 10 como *L.(V) panamensis* y 4 como *L.(V) braziliensis*. Del Canton Francisco de Orellana una cepa como *L.(V) braziliensis* y del Cantón Alausí una cepa como *L.(L) mexicana*.

Se utilizaron como control las cepas de referencia de la OMS, *L.(V) braziliensis* MHOM/BR/75/M2903, *L.(V) panamensis* MHOM/PA/LJ94, *L.(V) guyanensis* HOM/BR/75/M4147, *L.(L) mexicana* MHOM/BZ/82/BEL21, y *L.(L) amazonensis* MHOM/BR/73/M2269, donadas por el Instituto Boliviano de Biología de Altura, la Paz, Bolivia (IBBA), y otras por el CDC de Atlanta.

Reacción de PCR

LISIS DEL PARÁSITO: Tanto de las cepas de referencia como de las obtenidas a partir de pacientes, en un tubo eppendorf de 0.5ml, se tomó 1ul de sobrenadante con aproximadamente 1×10^6 promastigotes/mL, que luego de mezclarlo con 19ul de "gen releaser" (Bioventures Inc, Murfreesboro), se sometió al termociclador (MJ Research) bajo el programa recomendado por la casa fabricante, que consiste en: 65°C-30sg; 8°C-30sg; 65°C-90sg; 97°C-180sg; 8°C-60sg; 65°C-180 sg; 97°C-60sg; 65°C-60sg; 8°C-60sg, luego de lo cual cada muestra fue centrifugada a 12.000 x g durante 5 minutos, se toma 4ul de sobrenadante, que fue utilizado como template, al que se le añadió 36ul de una mezcla que contiene 50ul de ampli Taq DNA polimerasa (5U/ul); 320ul de cada desoxinucleótido trifosfato disuelto en agua pH:7 (dATP,dCTP, dGTP,dTTP 10mM), 1,4mL de tampón de reacción (100mM Tris-HCl,500 mM ClK, 15 mM MgCl2, 0.01%(p/v) gelatina (Sigma). GeneAmp PCR Reagent Kit (Perkin Elmer Cetus).

AMPLIFICACIÓN: El par de sondas que amplificaron el rDNA ITS1 (Vodkin 1992, Howe 1992, McLaughlin 1992) consistió de KIN2118. para: 5' CGCCGAAAGTTCACC y KIN106. reversa: 5' GCGTTCAAAGATTGGGCAAT (50ul de cada uno, 20uM). La mezcla se realizo en hielo, se añadió dos gotas de aceite mineral (Sigma) a cada tubo y se sometió al siguiente programa de amplificación en el termociclador: 94°C-2'; 94°C-1'; 58°C-1'; 72°C-1'; se repitió desde el paso 2 por 15 veces; 94°C-1'; 54°C-1'; 72°C-1'; se repitió 25 veces desde el paso 6; 94°C-1'; 54°C-2'; 72°C-5'.

ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS Y COLORACIÓN: 12ul de cada muestra amplificada fue analizada en gel de agarosa al 1,5 % en TBE como tampón, se corrió a 90 voltios por 1 hora en cámara de electroforesis horizontal

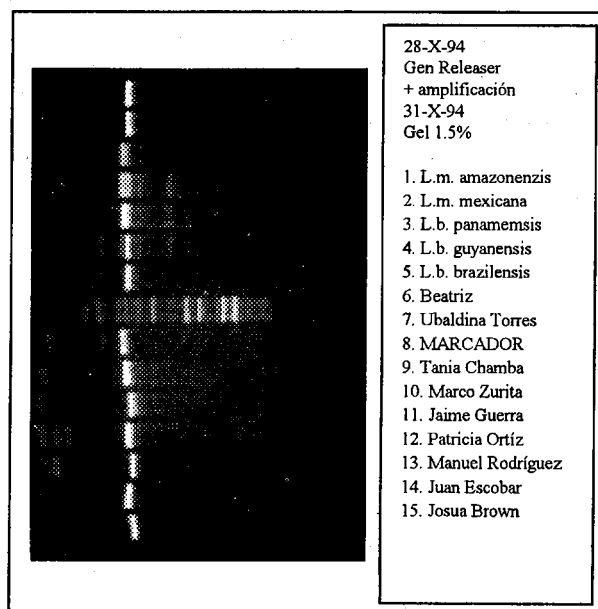


Figura 1. Amplificación de las cepas de referencia, junto con las cepas aisladas para el estudio. Muestra el producto 470PB mediante el uso de las sondas KIN1 y KIN2.

(Bio-rad), los productos de DNA fueron visualizados coloreando el gel con bromuro de etidid (1ug/uL) durante 20 minutos, seguido por 3 lavados con agua corriente por 15 minutos cada uno. Como marcador de DNA se utilizó el VI (Boehringer Mannheim), el cual tiene las siguientes bandas, 2176, 1766, 1230, 1033, 653, 517, 453, 394, 298-298, 234-234-220, 154-154, el tamaño de los segmentos está dado en pb.

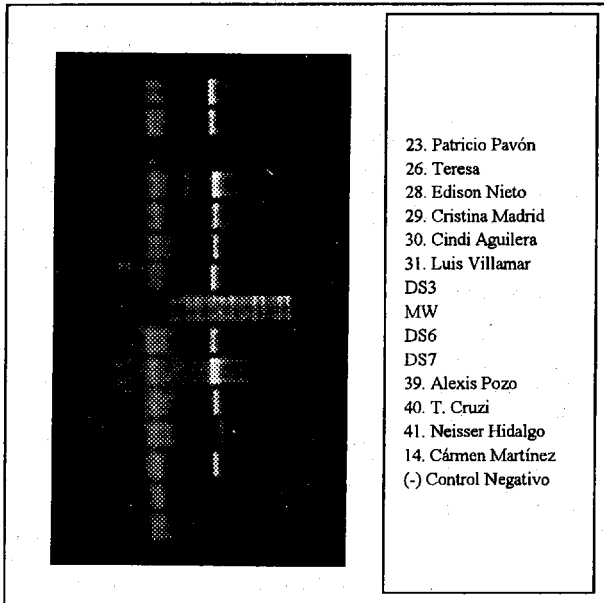


Figura 2. Amplificación del producto de 470pb de las diferentes especies de *Leishmania* y del producto de 520 correspondiente a *T. cruzi*, mediante el uso de la sonda KIN1 y KIN2.

Resultados

Las sondas utilizadas para la amplificación de la secuencia ITS1 de las diferentes cepas de *Leishmania*, tanto las de referencia como las aisladas de pacientes, presentaron un segmento de 470pb (Figura 1), mientras que con *T. cruzi* uno de 520pb (Figura 2). Esto indica que la región ITS1 en *Leishmania* difiere de su equivalente en *T. cruzi* por el número de pb.

Discusión

En este estudio ninguna especie de *Leishmania* presentó bandas similares a la cepa de *T. cruzi* analizada, que se traduce en un patrón de migración en el gel, claramente diferenciable entre estos dos géneros. Los hallazgos de McLaughlin y cols (1993), se reafirman con los resultados de este estudio en el que utilizamos las mismas sondas KIN1 y KIN2, que reconocen y amplifican todas las especies de *leishmania* utilizadas tanto del subgénero *Leishmania* como *Viannia*. Los resultados confirman a esta prueba como óptima en la detección de *leishmania* en cultivos. La sonda ensayada en este estudio se perfila en el futuro de mucha utilidad en la práctica epidemiológica ya que puede diferenciar claramente entre *Leishmania sp* y *T. cruzi* (diferencia que se repite en todos los ensayos realizados) parásitos que con regularidad están presentes en forma simultánea en las áreas en donde interesa estudiar y controlar estos agentes patóge-

nos, es conocido que con las técnicas serológicas que utilizan antígenos crudos, sea de *Leishmania* o de *T. cruzi*, es difícil evaluar estas patologías por separado, esto debido a la frecuente reacción cruzada entre estos dos géneros. Por otro lado, esta sonda debería ser aplicada en la detección de *Leishmania* en el intestino de *Lutzomyia*, su vector, pero con la precaución de evaluar la misma previamente en *Crithidia*,

otro *Tripanozomatidae* que también parasita a este insecto y que no tiene acción patogénica en el hombre, pero que al examen microscópico del intestino del vector no hay forma de diferenciarlo con *Leishmania*. En forma adicional, es mandatorio plantearse para el futuro, la utilización de sondas más específicas como la MP3H y MP1L descritas por López y cols, que amplifican una secuencia de kinetoplasto de 70 pares de bases específica de *Leishmania* del subgénero *Viannia* (trabajo en preparación), frente a las limitaciones existentes respecto a las pruebas de diagnóstico tradicionales, por su escasa sensibilidad. De esta forma, es inminente considerar la implementación del PCR como técnica de utilidad diaria en los centros diagnósticos de mediana y gran complejidad, así, en el caso de la leishmaniasis, es básica para realizar un diagnóstico más rápido, de mayor sensibilidad y especificidad, facilita la detección del parásito en vectores y reservorios, permite seguir la evolución de enfermos en tratamiento y además, como se mencionó anteriormente, utilizando sondas más específicas,^{14,31} en el futuro se podrá, a más de identificar *Leishmania*, tipificarla a partir de la misma muestra tomada para el diagnóstico, evitando en lo posible una probable selección por competición (cuando son infecciones mixtas) por la necesidad de un gran número de parásitos y el ahorro en el costo y el tiempo requerido por otras técnicas de tipificación. Finalmente, los justificativos presentados y el panorama de la salud en el país y el mundo, permiten considerar que en la actualidad se ha dado un importante avance en el desarrollo de técnicas de biología molecular, las mismas que ofrecen posibilidades de mayor efectividad en la detección de microorganismos y por consiguiente estas son herramientas adecuadas para el diagnóstico clínico, estudios epidemiológicos y entomológicos de la mayoría de la patología infecciosa.

Agradecimiento

Este estudio se realizó con la ayuda económica parcial del proyecto AID.ESR 5180058.

Bibliografía

1. Armijos RX, Weigel MM: Leishmaniasis. En: Panorama Epidemiológico del Ecuador. Ministerio de Salud Pública Quito, 1996.
2. Mimori T, Grimaldi G Jr, Kreutzer RD, Gomez EA, McMahon-Pratt D, Tesh RB, Hashiguchi Y: Identification, using isoenzyme electrophoresis and monoclonal antibodies, of *Leishmania* isolated from humans and wild animals of Ecuador. *Am J Trop Med Hyg*, 1989; 40: 154-158.
3. Armijos RX, Chico ME, Cruz ME, Guderian RH, Kreutzer RD, Berman JD, Grogl M: Human coetaneous leishmaniasis in Ecuador: identification of parasites by enzyme electrophoresis. *Am J Trop Med Hyg*, 1990; 42: 424-428.
4. Armijos RX, Thomas-Soccol V, Lanotte G, Racines J, Pratloug F,

- Rioux J A: Analyze chimiotaxonomique de vingt-deux slouches de Leishmania isolees au nor-ouest de Lequateur. *Parasite*, 1995; 2: 302-305.
5. León LA: Formas clínicas de la leishmaniasis tegumentaria americana. *Pren Med Arg*, 1975; 62: 73.
 6. Chico ME, Guderian RG, Cooper PJ, Armijos RX, Grogl M: Evaluation of direct immunofluorescent antibodies (DIFMA) Test using *Leishmania* genus-specific monoclonal antibody in the routine diagnostic of coetaneous leishmaniasis. *Revista de la Sociedad Brasileira de Medicina Tropical*, 1995; 2: 99-103.
 7. Amunarriz M: Salud y Enfermedad Patología Tropical en la Región Amazónica. Napo, Ecuador: CICAME, 1982; 73-78.
 8. Diaz-Galarza F: Lecciones de Medicina Tropical. Universidad de Guayaquil, Ecuador, 1985; 189-218.
 9. Manson-Bahr PC: Diagnosis. In the *Leishmaniasis in Biology and Medicine*. Ed. Peters, W & Killick-Kendrick R, 1987; 2: 703-729.
 10. Hashiguchi Y, Gomez EA: A brief review of leishmaniasis in Ecuador. En: Hashiguchi Y: *Studies on New World leishmaniasis and its transmission, with particular reference to Ecuador*. Kochi, Japan Kyowa Printing Co. Res Rep Ser, 1987; 5-32.
 11. Grimaldi G Jr, Tesh RB, McMahon-Pratt D: A review of the geographic distribution and epidemiology of leishmaniasis in the New World. *Am J Trop Med Hyg*, 1989; 41: 687-725.
 12. Wirt DF, McMahon-Pratt D: Rapid identification of leishmania species by specific hybridization of kinetoplast DNA in cutaneous lesions. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 1982; 79: 6999-7003.
 13. Arana M, Evans D, Zolessi A, Llanos A, Arévalo J: Biochemical characterization of *Leishmania* (Vianna) *braziliensis* and *Leishmania* (Vianna) *peruviana* by isoenzymes. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1990; 90: 526-529.
 14. Arévalo J, Inga R, Lopez M: PCR Detection of *Leishmania braziliensis*. In: Persing DH, Penover FC, Smith TF, White TJ: *Diagnostic Molecular Microbiology. Principles and Applications*. Washington, American Society of Microbiology, 1993; 456-461.
 15. Rodgers MR, Popper SJ, Wirth DF: Amplification of kinetoplast DNA as a tool in the detection and diagnosis of *Leishmania*. *Exp Parasitol*, 1990; 71: 267-275.
 16. López M, Inga R, Cueva N, Alvarez E, Arevalo J: PCR: A tool for diagnosis of American tegumentary Leishmaniasis in a health post of rural endemic areas. *Archs Inst Pasteur Tunis*, 1993; 70(3-4): 499-504.
 17. De Bruijn M, Labrada L, Smyth A, Santrich D, Barker D: A comparative study of diagnosis by the polymerase chain reaction and by current clinical methods using biopsies from Colombian patients with suspected leishmaniasis. *Trop Med Parasitol*, 1993; 44: 201-207.
 18. Meredith S, Zijlstra E, Schoone G, Kroon C, Van Eys G, Schaeffer K, El-Hassan A, Lawyer P: Development and application of the Polymerase Chain Reaction for the detection and identification of *Leishmania* parasites in clinical material. *Archs Inst Pasteur Tunis*, 1993; 70(3-4): 419-431.
 19. Eresh S, McCallum S, Barker D: Identification and diagnosis of *Leishmania mexicana* complex isolates by polymerase chain reaction. *Parasitology*, 1994; 109: 423-433.
 20. Rodriguez N, Guzmán B, Rodas A, Takiff H, Bloom B, Convit J: Diagnosis of Cutaneous Leishmaniasis and Species Discrimination of Parasites by PCR and Hybridization. *Journal of Clinical Microbiology*, 1994; 32: 2246-2252.
 21. Piarroux R, Gambarelli F, Dumon H, Fontes M, Dunan S, Mary CH, Toga B, Quilici M: Comparison of PCR with Direct Examination of Bone Marrow Aspiration, Myeloculture, and Serology for Diagnosis of Visceral Leishmaniasis in Immunocompromised Patients. *Journal of Clinical Microbiology*, 1994; 32: 746-749.
 22. Bhattacharyya R, Singh R, Hazra T, Majumder H: Application of polymerase chain reaction with specific and arbitrary primers to identification and differentiation of *Leishmania* parasites. *FEMS Microbiology Letters*, 1993; 114: 99-104.
 23. Maarten H, de Bruijn, Barker D: Diagnosis of New World leishmaniasis: specific detection of species of the *Leishmania braziliensis* complex by amplification of kinetoplast DNA. *Acta Tropical*, 1992; 52: 45-58.
 24. Uliana S, Nelson K, Beverley S, Camargo E, Floeter-Winter L: Discrimination Amongst *Leishmania* by Polymerase Chain Reaction and Hybridization with Small Subunit Ribosomal DNA Derived Oligonucleotides. *J Euk Microbiol*, 1994; 41(4): 324-330.
 25. Fernandes O, Murthy V, Kurath U, Degraeve W, Campbell D: Mini-Exon gene variation in human pathogenic *Leishmania* species. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 1994; 66: 261-271.
 26. Barker D: DNA. Diagnosis of human leishmaniasis. *Parasitology Today*, 1987; 3(6): 177-184.
 27. Barker D: Molecular approaches to DNA diagnosis *Parasitology*, 1989; 99: 125-146.
 28. Degraeve W, Fernandes O, Campbell D, Bozza M, Lopes U: Use of Molecular Probes and PCR for Detection and Typing of *Leishmania* Mini Review. *Mem inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, 1994; 89(3): 463-469.
 29. McLaughlin G, Howe D, Biggs D, Smith A, Ludwinski P, et al: Amplification of rDNA loci to detect and type *Neisseria meningitidis* and other eubacteria. *Molecular and Cellular Probes*, 1993; 7: 7-17.
 30. Howe D, Vodkin M, Novak R, Shope R, MacLaughlin G: Use of polymerase chain reaction(PCR) for the sensitive detection of St. Louis encephalitis viral RNA. *Journal of Virological Methods*, 1992; 36: 101-110.
 31. Vodkin M, Howe D, Visvesvara G, McLaughlin G: Identification of *Acanthamoeba* at the generic and specific levels using the polymerase chain reaction. *Lancet*, 1992; 337: 1568-1569.
 32. López M, Inga R, Cangalaya M, Echeverria J, Llanos Cuentas A, Orrego C, Arévalo J: Diagnosis of leishmania using the polymerase chain reaction: A simplified procedure for field work. *Am J Trop Med Hyg*, 1993; 49(3): 348-356.

Crónicas de la Facultad

El código de Nuremberg: Un hito en la ética de la investigación médica

Fernando Arroyo Arellano

Cátedra de Humanidades Médicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central, Quito-Ecuador.

Resumen

El régimen de la Alemania Nazi mentalizó y ejecutó, con el apoyo de un grupo de médicos identificados con el Nacional Socialismo, varias políticas de eugenesia, higiene racial y exterminio de sujetos discapacitados, así como investigaciones médicas de indole extremadamente peligrosa en seres humanos. Estos sujetos, miembros de grupos vulnerables, participaron sin haber consentido en ello, en experimentos en los que se cometieron muchas atrocidades en nombre del progreso médico. Luego de la Segunda Guerra Mundial, los Aliados llevaron a cabo los famosos Juicios de Nuremberg, en los que los culpables del genocidio y las violaciones a los derechos humanos recibieron los castigos que se creyeron apropiados para sus acciones en contra de la humanidad. Como producto de los juicios médicos incluidos en aquellos procesos legales, se promulgó el Código de Nuremberg, pionero de la ética en la investigación médica moderna, y en el que por primera vez se enfatiza en que el consentimiento del sujeto experimental es indispensable para que la investigación tenga validez. En nuestros días se ha estipulado además que el consentimiento debe tener la calidad de "informado", para que un individuo pueda participar con seguridad en una investigación; más aún, esta disposición se ha extendido a todos los actos de la práctica médica cotidiana, en aplicación de los principios de la Bioética, regla de oro de la medicina contemporánea.

Palabras clave: Juicios de Nuremberg, Bioética, Investigación Médica.

Summary

The German Nazi regime, supported for a group of physicians who were identified with the National Socialist Party, performed some programs of eugenesis, racial hygiene and extermination of disabled people, and also made dangerous medical investigations in human beings. These persons, members of vulnerable groups, were involved without their consent, in experiments in which many atrocities were perpetrated, in the name of medical progress. After Second World War, the famous Nuremberg Judgments were held, and many German officers and physicians were considered guilty and got a punishment for their crimes against humanity. As a consequence of these judgements, the Nuremberg Code was promulgated as the pioneer in ethical aspects of modern medical investigation; in this code, the term "consent" was used for the first time and it was emphasized as necessary for validating an experiment. Now a days, it is further determined that the consent must also be "informed", in

order to give guarantees to an individual for participating in an investigation. Besides that, this principle has been extended to the daily medical practice, in application of the foundations of Bioethics, the gold rule for contemporary medicine

Key words: Nuremberg judgments, Bioethics, Medical investigation.

Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador 1999; 24 (1): 31-34

Introducción

El progreso fulgurante de la medicina en el siglo XX, se ha basado en los resultados de las investigaciones científicas desarrolladas en Europa y Estados Unidos desde la tercera década del siglo y que se han extendido hasta nuestros días. Una norma imprescindible en la investigación contemporánea, es el estricto apego a las regulaciones éticas, tanto en lo que hace relación al empleo de animales para experimentación, como en la investigación, terapéutica o no, en seres humanos.

Entre los años 1933 y 1945 en Alemania, es decir desde el advenimiento del régimen nazi hasta el final de la Segunda Guerra Mundial (SGM), se realizaron una serie de descubrimientos, que aun siendo de importancia para la evolución ascendente de los conocimientos médicos, fueron obtenidos en flagrante violación de los derechos humanos y las débiles normas de ética imperantes en esa época. Luego de terminado ese conflicto bélico y como consecuencia de las atrocidades cometidas por los científicos alemanes, se promulgó el Código de Nuremberg, que es el punto de partida de la normatividad ética en la investigación moderna y constituyó una de las bases fundamentales para el apareamiento de una nueva disciplina denominada Bioética, que ha surgido como una necesidad en el mundo de la ciencia en las últimas 3 décadas y ha sido definida como aquella que estudia sistemáticamente las dimensiones morales del ser humano, en relación a las ciencias de la vida y a la atención de la salud, en un escenario intercultural e interdisciplinario, potencializando nuestro sentido de humanidad.

Antecedentes

La medicina en el régimen nazi. En 1933, cuando el Partido Nacional Socialista subió al poder en Alemania, la medicina en ese país era una de las más sofisticadas del mundo. Las contribuciones alemanas a la bioquímica, fisiología, clínica, cirugía y salud pública eran reconocidas en forma universal. Es conocido que, en buena parte, los profesionales de la salud participaron activamente en, o aceptaron pasivamente, el surgimiento del

Dirección para Correspondencia: Dr. Fernando Arroyo, 9 de Octubre 1770 y Eloy Alfaro, Edificio Cisneros, Primer Piso, Oficina 102. Teléfono 552 089 / 504784. Fax (593 2) 652 111, E Mail: farroyoec@hotmail.com, Quito-Ecuador

régimen nazi. Los médicos se unieron en gran número al Partido y aún las organizaciones médicas alemanas apoyaron activamente las políticas nazis. En 1929, 4 años antes de que Hitler suba al poder y 10 años antes del inicio de la SGM, un buen número de médicos germanos organizaron la "Liga de Médicos Nacional Socialistas", para impulsar la política de sanidad del partido y luchar contra el "bolcheviquismo judío". Cerca de 300 médicos, que sumaban el 6% del total de facultativos en Alemania en esa época, se unieron a esta Liga en 1933; para 1942 el 45% de los médicos alemanes eran miembros del partido. Las enfermeras también se unieron al movimiento y conformaron el grupo de "Enfermeras de la *Svástica Roja*" que en 1934 contaba con el 9.2% del total de este tipo de personal en ese país. Para los médicos no arios estas circunstancias les fueron muy desfavorables, una de las primeras señales de alarma para ellos se dio a fines de 1932, cuando las compañías de seguros ordenaron retirar de su cuadro de prestadores médicos a todos los que fuesen judíos o marxistas conocidos.¹

Además, la Salud Pública se usó para fortalecer el pensamiento nazi. En Septiembre de 1933, luego del advenimiento del III Reich, el Departamento Nacional de Salud Pública fue disuelto y reemplazado por un "Consejo de Expertos en Salud Pública", quienes cambiaron el énfasis que se daba al bienestar social y a los programas de ayuda por un plan de diseño y apoyo a los principios de la "ciencia demográfica".

La Medicina Nazi se formó y nutrió de una simbiosis de ideología nacional socialista y darwinismo social, mezclada con una teoría de "higiene racial" que consideraba a algunos grupos sociales y étnicos como subhumanos, lo que les daba una excusa para usar sus destrezas en contra de la gente en nombre del estado.²

Tres fueron los pilares que sustentaban el programa de higiene racial:

- a) La ley eugénica, que disponía la esterilización forzosa de "personas con debilidad mental congénita, esquizofrenia, psicosis maníaco depresiva, epilepsia hereditaria, ceguera hereditaria, corea menor hereditaria, deformaciones congénitas severas..."³
- b) La ley de exclusión, que entre otras cosas prohibía que los judíos tengan ciudadanía alemana y que se casen con no judíos. Se crearon cortes raciales que ordenaban exámenes médicos pre-nupciales a parejas o individuos sospechosos de haber tenido "contaminación racial" anterior.
- c) Las políticas de eutanasia, en octubre de 1939, Hitler ordenó que ciertos médicos sean los encargados de provocar una "muerte misericordiosa" a los pacientes que hayan sido juzgados "incurables luego del análisis médico". Se dice que esta disposición inicialmente cobró la vida de 5.000 niños y luego la de 70.000 pacientes de hospitales psiquiátricos que fueron asesinados en cámaras de gas y luego cremados, en 1941.⁴

La complicidad de la profesión médica alemana, con notables y pocas excepciones, en el diseño y la ejecución de estos programas, fue muy profunda. El médico perso-

nal de Hitler, el Dr. Karl Brandt, conducía los esfuerzos en pro de la eutanasia y elaboró los formularios que se remitían a los Hospitales para que informen los pacientes que habían estado en tratamiento 5 años o más y eran incapaces de trabajar. En base a esos cuestionarios y sin ver a los enfermos, un comité que incluía a algunos médicos, decidía a cuales de esos pacientes había que eliminar.

No deja de tener razón el aserto de que el Estado Alemán y los médicos alemanes se usaron los unos a los otros: el Estado podía hacer cosas que eran muy difíciles de lograr si no tenían médicos aliados y los médicos obtenían privilegios y poder bajo el auspicio de los jefes del partido.

Los Juicios de Nuremberg. La decisión de realizar los juicios en la ciudad alemana de Nuremberg, se basó en razones prácticas y simbólicas. Aunque prácticamente toda Alemania estaba arrasada por los bombardeos, en esta ciudad, que era el centro administrativo y judicial del III Reich, el palacio de justicia de Hitler estaba intacto y tenía grandes salas y una prisión adjunta.

El análisis histórico realizado en los primeros años luego de terminada la SGM, no dejó lugar a dudas que en el transcurso de esos trágicos 68 meses, se cometieron actos atroces dentro y fuera de los campos de batalla. En un afán de sentar precedentes para que ello no se vuelva a repetir, el 20 de noviembre de 1945 se reunió en Nuremberg el Tribunal Militar Internacional que estableció los juicios a los que había lugar por los crímenes que se cometieron durante este conflicto bélico.

Previamente se habían definido en la llamada Carta de Londres de agosto de 1945,⁵ cuatro categorías de crímenes de guerra:

- 1) conspiración para cometer crímenes en contra de la paz
- 2) planear, iniciar y librar guerras de agresión,
- 3) crímenes de guerra propiamente dichos (violación de los usos, leyes y costumbres de la guerra)
- 4) crímenes contra la humanidad.

En primer lugar el tribunal estableció causas contra 24 oficiales militares y civiles del régimen de Hitler, entre ellos Goering, Von Ribbentrop, Hess y Speer. Obviamente entre los crímenes de que se les acusaba estaban los de exterminio masivo, además de específicas acusaciones de asesinatos de ciudadanos polacos. Doce de estos funcionarios nazis fueron encontrados culpables y condenados a muerte. Siete más fueron declarados igualmente culpables y recibieron diversas penas de prisión y tres quedaron libres.

Los juicios médicos de la post-guerra y la aparición del código de Nuremberg

Luego de los juicios militares, se dio especial importancia al análisis de las atrocidades que en nombre del progreso médico se cometieron por médicos alemanes. Estos juicios médicos se desarrollaron entre el 25 de octubre de 1946 y el 20 de agosto de 1947. 23 médicos y científicos alemanes fueron acusados de haber practicado diversos procedimientos viles y letales sobre poblaciones vulnerables e internos de campos de concentra-

ción, entre 1933 y 1945. Testigos de hospitales y campos de toda Alemania y Europa Oriental, fueron llevados a Nuremberg o se les tomó declaraciones en otros lugares. A los acusados se les asignaron abogados alemanes y de los EE UU y los tribunales fueron presididos por jueces de ese mismo país. 15 acusados fueron hallados culpables, de los que 7 recibieron la pena de muerte y 8 penas de prisión.

Los "experimentos médicos", que llevaron el encabezado legal de "crímenes cometidos bajo el pretexto de investigación científica" incluían entre otros: investigaciones de hipoxia, realizadas en aviones que volaban a gran altitud; experimentos de congelación, experimentos con producción intencional de malaria y tifus, experimentos con gas mostaza, con sulfanilamidas y otras drogas, experimentos de regeneración de huesos, músculos y nervios y trasplantes óseos, experimentos de esterilización, experimentos con venenos, con bombas incendiarias, etc.

En el transcurso de las audiencias se hizo referencia a circunstancias tan inhumanas como increíbles: por ejemplo, el Dr. Hallervorden, un neuropatólogo, recibió 500 cerebros, que procedían de los campos de concentración, para hacer sus investigaciones; este galeno calificó el material como "fabuloso" y dijo que: "de donde venían.....no era mi problema". El Dr. Joseph Mengele, conocido como el "ángel de la muerte", seleccionaba gemelos de entre los prisioneros y hacía experimentos con ellos en el campo de concentración de Auschwitz; uno de esos "experimentos" consistía en infectar intencionalmente a un gemelo con bacilos de tifoidea y cuando moría, ordenaba matar al otro gemelo para analizar comparativamente los órganos.²

Las transcripciones de los juicios se conservan en los archivos del gobierno norteamericano, su lectura es difícil y engorrosa; sin embargo, quedan claras las descripciones de los momentos de terror y agonía de las víctimas, bajo la mirada fría de los médicos y científicos que desarrollaron los protocolos y observaban la forma en que se presentaba la muerte o los daños que los agentes usados provocaban en las personas. Así, el Dr. Sigmund Rascher reporta a Heinrich Himmler lo siguiente: "El tercer experimento.....fue una investigación continua realizada a una altura de 12 kms. en un varón judío de 37 años de edad, en buenas condiciones generales. La duración de la observación fue de 30 minutos; a los 4 minutos comenzó a sudar y a marearse, luego de 5 minutos se presentaron calambres, la respiración se incrementó en frecuencia y el sujeto experimental cayó en inconsciencia, de los 11 a los 30 minutos la respiración fue enlenteciéndose hasta que se detuvo, se desarrolló severa cianosis y arrojó espuma por la boca; luego de media hora de haberse detenido la respiración se realizó la disección".⁶

Al final del juicio médico, los jueces agregaron a los expedientes una declaración crucial, que se transcribe a continuación, que define las obligaciones esenciales del médico para con el sujeto humano de investigación.

El Código de Nuremberg: principios resumidos (1947)⁷

- 1) El consentimiento voluntario del ser humano es absolutamente esencial. Esto significa que la persona involucrada debe tener la capacidad legal para dar su consentimiento; debe encontrarse en tal situación que sea capaz de ejercer un libre poder de elección, sin la intervención de ningún elemento de fuerza, fraude, dolo, coacción, engaño u otra forma ulterior de represión o coerción. El sujeto debe conocer la naturaleza y duración de la experimentación, los inconvenientes y riesgos esperables.
- 2) El experimento debe ser tal, como para producir beneficios para la humanidad, inasequibles por otros métodos.
- 3) El experimento debe estar diseñado y basado en los experimentos realizados con animales, y conociendo la historia natural de la enfermedad, de modo que los resultados anticipables justifiquen el experimento.
- 4) El experimento debe conducirse de modo que evite el sufrimiento y daño físico o mental innecesarios.
- 5) No debe realizarse ningún experimento en el que haya una razón a priori para creer que sobrevendrá la muerte o un daño discapacitante.
- 6) El grado de riesgo que se tome no debe exceder al determinado por la importancia del problema que se busca resolver.
- 7) Deben tomarse las precauciones para proteger al sujeto experimental aún de la más remota posibilidad de daño, discapacidad o muerte.
- 8) El experimento debe ser conducido sólo por personas científicamente calificadas.
- 9) Durante el curso del experimento el sujeto debe tener la libertad de ponerle fin a su participación, por razones de estado físico o mental.
- 10) Durante el curso del experimento, el científico a cargo debe estar preparado para interrumpir éste en cualquier etapa, si considera que su continuación provocará daño, discapacidad o muerte del sujeto experimental

Los 10 puntos de esta declaración, marcó la pauta futura en lo que se refiere a la definición de los deberes y responsabilidades de quienes conducen investigaciones con seres humanos. Fue escrita para aplicarse a sujetos de investigación experimental y no terapéutica, donde la información buscada no beneficia directamente a los sujetos del estudio. Dichos sujetos deben ser personas sanas, voluntarias y competentes, que con absoluta libertad e información completa, decidan participar; por ello es claro que sujetos miembros de poblaciones vulnerables, como prisioneros por ejemplo y todos los que sientan que pudieran sufrir alguna consecuencia por negarse a participar, no son sujetos adecuados para investigación.

No es que antes del Código de Nuremberg no hayan habido antecedentes de normatividad al respecto; de hecho, en 1803 Thomas Percival postuló su "Código de Ética Médica", que fue adoptado casi íntegramente en

1847 por la Asociación Médica Americana (AMA), como sus "Principios Éticos"; en 1865 el fisiólogo francés Claude Bernard propuso sus guías para experimentos humanos, prohibiendo explícitamente la investigación en humanos que "pueda causar daño"; en 1916, Walter Cannon en Harvard es probablemente el primer médico que recomienda la necesidad de que se obtenga del sujeto experimental "el consentimiento y la colaboración", y aunque propuso a los Delegados de la AMA que se discutiera en sesión oficial el asunto, no obtuvo los votos necesarios para ello. Sin embargo, es en el Código de Nuremberg en el que el término "consentimiento" adquiere carta de ciudadanía y aceptación generalizada, ante la evidencia de lo que puede suceder cuando se lo soslaya como requisito previo a cualquier experimento. Aunque el término que se usó para calificar el consentimiento era "voluntario" y no se le daba todavía la característica de "informado" para ser válido, sus elementos centrales quedaron definidos en este instrumento.

El código es también la consecuencia de un fenómeno: la toma de conciencia del grado de poder que pueden llegar a tener la ciencia y la medicina si se ponen al servicio de causas ajenas a su naturaleza intrínseca, o peor aun a políticas públicas o privadas que persiguen objetivos poco lícitos. Andrew C. Ivy, uno de los dos médicos estadounidenses que testificaron para la fiscalía en los juicios de Nuremberg, escribió en 1949: "lo que sucedió con la profesión médica en Alemania en la década del 30 y la primera mitad de la del 40, es un firme testimonio de que la aceptación o incluso el silencio, ante el antisemitismo y el resto de los atavismos del racismo, la aquiescencia o la pasividad ante la violación de la ética profesional, el servicio del médico a cualquier objetivo que no sea la verdad y el bien para la humanidad, conducen a la infamia y al crimen en donde la profesión médica entera de un país debe ser considerada en última instancia como cómplice"⁸

Leo Alexander, el otro médico estadounidense que participó en el juicio, publicó en 1949 un artículo en el *New England Journal of Medicine*,⁹ en el que afirmaba que Hitler y el III Reich en general, "habían convertido la medicina en un instrumento de poder político, una herramienta formidable y esencial para la manipulación completa y efectiva en el control totalitario". Por otro lado, intuyendo con gran visión el futuro de la atención médica, Alexander decía ya en aquella época que "los médicos estadounidenses, en su interés por bajar los costos de atención de enfermos incurables, han llegado a un punto peligroso de pensamiento". En el contexto general de sus declaraciones, esto pareció ser una de las primeras campanadas de alerta en relación a los principios de la eutanasia, sea activa o pasiva, tema que todavía hasta hoy, 50 años después, se sigue discutiendo y es motivo de muchas controversias.

A pesar de todo lo que se hizo en Nuremberg y del código producto de esa gesta histórica, el propio gobierno que auspició el juicio, o sea de los Estados Unidos, se ha apartado, en años posteriores, de las

normas allí establecidas. Se ha reportado que entre 1946 y 1974, ese país hizo estudios oficiales sobre los efectos de la radiación en miles de personas, violando de esta manera los estándares definidos en Nuremberg.¹⁰

Es doloroso preguntarse cómo pudieron los médicos implicados haber infligido tales torturas a otros seres humanos, y si esos excesos pueden volver a darse otra vez. Si comparamos lo que en época contemporánea hemos visto sobre los esfuerzos por tratar de juzgar a responsables de crímenes de guerra en Kosovo, Bosnia y Ruanda, por ejemplo, nos damos cuenta de lo difícil que debe haber sido en aquella época hacer estos juicios de Nuremberg. Tanto el antecedente histórico de los malhadados experimentos médicos realizados por los nazis, como los contemporáneos ejemplos de colegas médicos que pierden el horizonte de las cosas justas, en muchas formas diferentes, nos hacen pensar si efectivamente autores como Siedelman y Hanauske-Abel,^{11,12} tienen razón cuando dicen que "la profesión de la medicina lleva en sí misma las semillas de su propia destrucción".

Como una declaración de principios éticos, el Código de Nuremberg ha tenido una enorme influencia en los sucesivos reglamentos que norman la investigación científica a nivel mundial, y por supuesto fue uno de los cimientos sobre el que se construyó la Bioética, ciencia que ha crecido en forma impresionante y que ha adquirido una importancia tal como para llegar a ser uno de los ejes integradores de la carrera en la nueva visión de nuestra Escuela de Medicina. Una consecuencia derivada de lo arriba indicado, es que la comunidad de investigadores se ha visto enfrentada a nuevos retos, obligando inclusive a quienes publican y editan revistas médicas y científicas, a analizar detenidamente los protocolos, a fin de no publicar ni usar información que se haya obtenido de una forma contraria a la ética.¹³

Por otro lado, ha quedado claro que este código y las subsecuentes declaraciones de principios éticos, han modificado en forma positiva nuestro sentido de responsabilidad para con los sujetos de investigación a todo nivel, y lo que es más importante para todos, han influenciado sensiblemente en la práctica cotidiana de la medicina.

En conclusión, la era nazi nos ha dejado una lección: la ética médica puede ser severamente distorsionada por fuerzas sociales y políticas y por perversiones en la aplicación de la ciencia y la tecnología. El mantenimiento de los valores fundamentales de la medicina requiere el concurso de profesionales informados, preocupados y comprometidos, que articulen una ética médica universal basada en los derechos humanos y que la defiendan a toda costa, contra los gobiernos, corporaciones, instituciones o individuos que deseen emplear los argumentos del arte y la ciencia de curar para otros propósitos.

Bibliografía

1. Siedelman W: The Path to Nuremberg in the pages of JAMA, 1933-1939. JAMA 1996; 276 (20): 1693-1696

2. Barondness J: *Medicine against Society: Lessons from the Third Reich*. JAMA 1996; 276 (20) : 1657-1662
3. Regular correspondant (Berlin): *Sterilization to improve race*. Foreign Letters. JAMA 1933; 101: 866-867.
4. Proctor R: *Nazi doctors, racial medicine and human experimentation*. In: Annas G, Grodin M. (eds) *The Nazi Doctors and Nuremberg Code*. New York, Oxford Press University; 1992; 17-31
5. Leaning J: *Los crímenes de guerra y la ciencia médica*. BMJ Edición Latinoamericana 1997; 5: 40-43.
6. Katz J: *The Nuremberg Code and the Nuremberg Trial*. JAMA 1996; 276 (20): 1663-1666
7. Mitsterlich A, Mielke F: *Doctors of Infamy: the Story of the Nazi Medical Crimes*. New York, Schuman, 1949; xxiii-xxv.
8. Ivy AC: *Statement*, en: Mitsterlich A, Mielke F: *Doctors of Infamy: The Story of the Nazi Medical Crimes*. New York, Schuman, 1949; xxiii-xxv
9. Alexander L: *Medical Science under Dictatorship*. N Engl J Med 1949; 241: 39-47
10. *Final report of the president's advisory committee. Ethics of human subjects research: a historical perspective*. Human Radiation Research. Oxford, Oxford Univerity Press, 1996; 390-420, 491-540.
11. Siedelman W: *Nuremberg lamentation: for the forgotten victims of medical science*. BMJ, 1996; 313: 1463-1467.
12. Hanaukse-Abel HM: *Not a slippery slope or sudden subversion: German Medicine and Nacional socialism in 1933*. BMJ 1996; 313: 1453-1463.
13. *International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals*. N Engl J Med 1991; 324: 424-428.

El humanismo ilustrado y la medicina preventiva del siglo XVIII: ética social o justicia sanitaria¹

Dr. Edmundo ESTEVEZ M.

Director Escuela de Medicina, Centro de Biomedicina, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central, Quito-Ecuador.

En todo momento histórico se ha especulado con un interés muy especial sobre los problemas que aquejan al hombre en su vivir cotidiano, pero en ninguna época como en la nuestra la temática del mismo hombre como problema ha palpitado tan intensamente en cualquier manifestación de la inteligencia humana.

Existen numerosos testimonios antiguos de la preocupación ética asistencial en el ejercicio de la medicina y en la protección social organizada de la medicina, razón por la cual podemos afirmar que el asunto de la ética (Justicia Sanitaria) es tan antigua como la propia medicina.

La medicina preventiva iniciada en épocas anteriores, tuvo que atravesar por varias etapas a lo largo de varios siglos, siguiendo la misma marcha lenta de la evolución de la humanidad. Su organización se identifica en tres períodos importantes: 1) el período sacerdotal, 2) el período médico social o del empirismo hipocrático y 3) el período científico. Todo se inició con Moisés, el gran legislador del pueblo hebreo, quien comprendió la necesidad de poner en práctica ciertos preceptos de higiene social, con el fin de preservar la colectividad humana bajo su mando, previniendo al pueblo de las enfermedades contagiosas. En el siglo de Pericles, Hipócrates emancipa definitivamente la medicina del yugo de las creencias y supersticiones populares, negando el origen divino de las enfermedades, así como su intervención en la curación. La medicina griega se proyecta indómita hasta la Edad Media, donde las devastadoras epidemias invocaron nuevamente el recurso de la protección divina contra las calamidades. En el período científico iniciado con Hallé en 1802, los conceptos modernos de higiene sacan el mejor partido posible en beneficio de la salud pública, haciendo comprender a los Gobiernos la necesidad de proteger la salud de sus habitantes. Este avance humanitario, proclama los derechos del hombre entre los cuales figuran en primera línea el derecho a la vida y el derecho a la salud. Estas incipientes medidas de prudencia y prevención, bastaron para limitar la extensión de las epidemias, así como para disminuir su intensidad. La

¹ Ponencia presentada en la V sesión del Comité Internacional de Bioética de UNESCO. Noordwijk, The Netherlands. Diciembre de 1998.

Dirección para correspondencia: Dr. Edmundo Estévez M, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central, Iquique y Sodiro, Teléfonos 528810, 528690, Quito-Ecuador.

higiene induce a los parlamentos europeos para construir y ampliar las leyes de protección en contra de las enfermedades infecciosas (Salvat, A., 1936)

En las páginas de la historia nacional ecuatoriana, el protomédico de la colonia Eugenio de Santa Cruz y Espejo avizoró genialmente la tesis de la circulación del dinero en equilibrio inteligente con la justicia social. Con criterios biológicos avanzados y talentoso razonar, Espejo advertía que el organismo humano necesitaba de los glóbulos rojos de la sangre y los glóbulos blancos del dinero.

Espejo tuvo la admirable idea de combatir el contagio de las enfermedades por todos los medios. Llegó a proponer la intervención de la justicia en estos problemas, a la que nombra en sus numerosos escritos, señalándole sus deberes, fundamentando los deberes del Estado frente a la responsabilidad ineludible de la salud pública. Propone entonces la necesidad de crear la "Policía Médica", entendida hoy como la estructura de salud y la legislación sobre medicina social y preventiva, que tanto tiempo han tardado en instrumentarse en el mundo entero, pero particularmente en los países en vías de desarrollo. Este constituye un aspecto singular que aporta Espejo en sus trabajos y reflexiones (Garcés, E., 1996).

Espejo define la necesidad de que todos los habitantes de un barrio, una calle, una casa, una ciudad, deben velar por la higiene. A la época, a nadie se le ocurría que las enfermedades provenían de la antihigiene. Pidió angustiado que haya preocupación por contener el avance de los males venéreos. Además se preocupó de que los enfermos con entidades contagiosas fueran apartados de los otros para evitar la dispersión de la enfermedad devastadora en la colonia (Garcés, E., 1996).

En esta transición histórica del humanismo ilustrado al Estado moderno, éste asume progresivamente un notable interés por el bienestar; pero ¿hasta qué punto ha hecho del bienestar uno de sus principales campos de atención e intervención? El trasfondo de la pobreza extrema, la indigencia, mendicidad, la falta de higiene y las epidemias, han representado permanentemente las realidades individuales y colectivas que amenazan el orden y la tranquilidad pública y entonces, el Estado ha debido afrontarlas con medidas ya represivas, ya asistencialistas. Las dramáticas condiciones de vida derivadas de las grandes desigualdades sociales en amplios sectores de la población, han determinado una serie de presiones a favor de una intervención pública con la intención de contener y paliar tales intenciones. El proceso que se ha derivado de

estas intervenciones estatales encuentra sus pasos cruciales en la transición de la beneficencia pública al sistema contributivo de seguridad social. Titmuss, establece tres modelos tipológicos de políticas sociales: 1) Residual o de asistencia pública, 2) Particularista y 3) Institucional y redistributivo. (Ranci, E., y Juárez, M., 1990).

El bienestar social se ha ido configurando en las sociedades modernas como uno de los valores determinantes de su organización para mejorar las condiciones de vida de las personas. Esta finalidad ha sido una constante en la historia de la civilización. Esta noción de bienestar trasciende los aspectos exclusivamente culturales, e incluye actualmente como ingredientes a factores esenciales, inicialmente descuidados, y niveles de sofisticación que en un principio no eran exigidos respecto a otras dimensiones del hombre moderno.

Las relaciones entre los profesionales de la salud y los enfermos se fortifica a inicio de la década de los 70 con la aprobación de la *Carta de los Derechos de los Enfermos de los hospitales en Estados Unidos de Norte América*, y que logra una rápida difusión en otros países como en España con la refrendación de la Ley de Sanidad (1984), que incluye una *Carta de Derechos y Deberes de los Enfermos*. Antes de entrar en el problema de la humanización de la práctica sanitaria individual y colectiva, la Bioética irrumpe rescatando los principios de beneficencia, autonomía y justicia. Estos principios tienen total vigencia y validez en el conjunto de la vida social, es decir en el compromiso social del ejercicio público y privado de la medicina científica.

Desde la perspectiva de la ética de la vida, el Pontificio Consejo para la Pastoral de los Agentes Sanitarios, promulga la Carta de los Agentes de la Salud para abordar complejos problemas implicados en la inseparable relación existente entre medicina y moral. La Carta establece que el ámbito del bienestar social, asume una categoría particular en el escenario social, dando prioridad a la prevención y a la protección de la salud individual y colectiva. La protección de la salud compromete al agente de salud prioritariamente en el campo de la prevención. Prevenir es mejor que curar, dice la Carta, porque evita a la persona la molestia y el sufrimiento de la enfermedad y a la sociedad le exime los costos, no solo económicos, sino del tratamiento y recuperación. Es competencia esencialmente de los agentes de la salud la prevención propiamente sanitaria, la cual consiste en el suministro de medicamentos especiales, vacunación; ejecución de exámenes y pruebas de tamizaje para investigar predisposiciones; prescripción, información e instrucción sobre comportamientos y hábitos que tienen como propósito evitar la aparición, difusión o el agravamiento de enfermedades. La prevención puede ser orientada a todos los miembros de una sociedad, a grupos específicos o a personas individuales. Existe también una prevención sanitaria en sentido amplio, en la cual la acción del agente de la salud es solo un componente del compromiso profiláctico puesto en marcha por la sociedad. Es la prevención que se practica con las enfermedades llamadas sociales, como la tóxico-dependencia, el alcoholismo, el tabaquismo, el

SIDA; las alteraciones peculiares de grupos sociales específicos como los adolescentes, los que tienen alguna limitación, los ancianos; los riesgos para la salud ligados a las condiciones y modalidades del estilo de vida moderno relacionados con la alimentación, el ambiente, el trabajo, el deporte, el tráfico urbano, el uso de medios de transporte, de máquinas y electrodomésticos (Carta de los agentes de salud, 1995).

Pobreza, marginalidad y desigualdad social

El Diccionario de la Lengua Española de la Real Academia Española expresa el significado del adjetivo *pobre* como "necesitado, menesteroso y falta de lo necesario para vivir, o que lo tiene con mucha escasez". Igualmente define el sustantivo *pobreza* como "necesidad, estrechez, carencia de lo necesario para el sustento de la vida". El término *pobreza* lleva implícito la comparación entre una persona, familia o grupo humano y la concepción de quien habla o escribe, sobre lo que es necesario para vivir o sustentar la vida (Boltvinik, J., 1990).

Al referirse sobre la pobreza en el mundo, Dower, N., señala que la quinta parte de la población mundial vive en la pobreza absoluta. Este trasfondo de desigualdad social determina: hambre, desnutrición, enfermedad generalizada, elevada mortalidad infantil, deterioro de las condiciones y calidad de vida, insatisfacción de las necesidades básicas, temor e inseguridad. La mayoría de estas personas viven en los países más pobres del mundo (países en vías de desarrollo). La pobreza extrema exhibe al menos tres facetas que la convierten en un mal grave: En primer lugar, supone un significativo acortamiento de la vida. En segundo lugar, supone un gran sufrimiento y dolor (a causa de la enfermedad y el hambre). Y en tercer lugar, hace imposible llevar una vida digna y decente.

Los programas gubernamentales y no gubernamentales de lucha contra la pobreza pretenden ayudar a quienes viven en la miseria a escapar de la miseria e incorporarlos al incipiente proceso de desarrollo en el tercero y cuarto mundos. El arzobispo Helder Camara, señaló en una ocasión que "cuando ayudo a los pobres me llaman santo, pero cuando pregunto por qué son pobres me llaman comunista". Lo que en realidad muestra esto es que la verdadera ayuda no consiste meramente en la respuesta paliativa de compasión inmediata, sino en buscar las causas de la pobreza y eliminar aquellas de estas causas que puede eliminar la acción humana. Lo que se hace por misericordia o caridad suele considerarse algo que está más allá del deber o de lo exigible moralmente. El aliviar el sufrimiento, satisfacer las necesidades básicas, instituir los derechos fundamentales y aplicar el principio de justicia social son todos ellos aspectos complementarios del bien que podemos y debemos hacer (Dower, N., 1995).

Todos tenemos una obligación de contribuir a aliviar la pobreza mundial. La asistencia esperada tiene una dimensión no cuantificable de la responsabilidad moral de todos.

Dado que la vida pública surge con el contrato social o civil. Este lo contraen libremente los ciudadanos, y tiene por objeto, de una parte proteger los derechos de todos

los individuos, y de otra, promover la igualdad de oportunidades y la equidad básica. Esta promoción se realiza mediante la formulación y el establecimiento de otros derechos humanos (derechos económicos, sociales y culturales). La función del Estado es la justicia. Si en un sentido justicia significa protección de la privacidad de las personas mediante los derechos civiles y políticos, en otro sentido justicia significa promoción de la igualdad de oportunidades o de la equidad mediante los derechos económicos sociales y culturales. La idea de justicia no engloba simplemente lo que los individuos se hacen unos a otros sino también las estructuras y relaciones generales que existen, o deben existir en una sociedad (Dower, N., 1995; Gracia, D., 1998).

Los intereses de bienestar consisten simplemente en aquel conjunto de recursos generalizados que tendrán que disponer los individuos antes de perseguir cualesquiera de las preferencias más particulares que puedan tener. Es obvio que la salud, el dinero, la vivienda, los medios de vida y similares son intereses de bienestar de este tipo, recursos útiles sean cuales sean los proyectos y planes particulares de las individualidades que conforman el todo social. (Goodin, RE., 1995)

Porqué se limita las prestaciones en salud?

Las prestaciones con cargo al presupuesto nacional las limita obviamente el Estado, sin embargo del compromiso popular y social que asumen los gobiernos frente al reto del desarrollo y de la justicia social. El debate social que puede hacerse sobre las prestaciones en salud, trasciende lo jurídico y asumen un posicionamiento de orden moral, dada su trascendencia y relación con los derechos inalienables a todo ser humano. El problema de la asignación y distribución justa y eficiente de los recursos para los cuidados de la salud no constituyen un aspecto nuevo (Gracia, D., 1998).

La visión actual de los Estados sobre la necesidad declarativa para alcanzar una sociedad saludable se sustenta en los principios de equidad, universalidad, solidaridad, calidad y eficiencia. Lamentablemente, pocos son los países del tercer mundo que han logrado llegar a estas metas. Persisten los presupuestos limitados y los grandes conglomerados humanos sin prestaciones básicas de salud. La salud y la medicina preventiva en particular, son una responsabilidad pública, un compromiso moral de todos para llevar una vida digna y decente. Esta ética social ha de concebirse como una obligación compartida que impida la limitación indebida de recursos y servicios para garantizar la libertad de todos los individuos.

Epítome

La naturaleza humana en su dimensión natural e histórica

asume un cúmulo de valores y principios morales, hoy y mañana. Los ámbitos sanitarios tienen objetivos, normas, premios y estructuras de autoridad que se asemejan a las de otras instituciones con las que se relacionan formal e informalmente compartiendo ideologías comunes sobre la apropiada distribución de recursos y la justa distribución de bienes y servicios. Las mismas fuerzas sociales que contribuyen a la deshumanización en los escenarios económicos y políticos tienen consecuencias similares sobre la atención sanitaria. Bajo el pensamiento de Howard, cinco serían los factores sociales y sanitarios que inciden sobre la tendencia progresiva de la deshumanización médica: centralización, burocracia, beneficio secular, profesionalismo e ideologización del propio paciente (Gafo, J., 1993).

Recuperemos la belleza humana a través de la asistencia sanitaria, instrumentada con justicia sanitaria, haciendo prevalecer en todo momento y en todo lugar el poder de la inteligencia junto a la bondad y sencillez de nuestros actos. Debemos trascender la singularidad de la amistad hombre-hombre para conciliar la responsabilidad social de la amistad Estado-hombre. Reafirmemos todos la esperanza social e histórica del humanitarismo frente a los retos de la nueva epidemiología, en tanto medicina de la esperanza.

Bibliografía y Referencias

1. Aranguren J: *Ética y política social*. Ediciones Orbis. Madrid, 1986.
2. Boltvinik J: *Pobreza y Necesidades Básicas*. PNUD-UNESCO-CRESAL. Proyecto Regional para la superación de la pobreza. Caracas, 1990.
3. *Carta de los agentes de la salud*. Segunda edición. Pontificio Consejo para la Pastoral de los Agentes Sanitarios. Santafé de Bogotá, 1995.
4. Charlesworth M: *Bioethics in a Liberal Society*. Cambridge University Press. Cambridge, 1993.
5. Dower N: *La pobreza en el mundo*. En: Singer P, ed: *Compendio de Ética*. Alianza Editorial. Madrid, 1995.
6. Estrella E: *Eugenio Espejo precursor de la Medicina Científica Ecuatoriana*. En: Fierro-Benitez R, ed: *Biopatología Andina y Tropical Ecuatoriana*. Tomo I. Academia Ecuatoriana de Medicina. Quito, 1995.
7. Gafo J: *Diez palabras clave en Bioética*. Editorial Verbo Divino. Navarra, 1993.
8. Garcés E: *Eugenio Espejo: Médico y duende*. 2da ed, Octavio Peláez Editores. Quito, 1996.
9. Goodin RE: *La utilidad y el bien*. En: Singer P, ed: *Compendio de Ética*. Alianza Editorial. Madrid, 1995.
10. *Ministerio de Salud Pública del Ecuador: Plan de Gobierno en Salud: 1998-2002*. Quito, 1998.
11. Ranci E, Juárez M: *Bienestar Social y Seguridad Social*. En: Compagnoni F, Piana G, Privitera S: *Nuevo diccionario de Teología Moral*. Ediciones Paulinas. Madrid, 1992.
12. Salvat A: *Tratado de Higiene*. Tercera Edición Tomo I. Manuel Marín Editor. Barcelona, 1936.

REVISTA DE LA FACULTAD DE

CIENCIAS MÉDICAS

INFORMACION A LOS AUTORES Y NORMAS DE PUBLICACION

La *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas* es el órgano de difusión oficial de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central, destinado a la divulgación de la producción científica o técnica y de sus actividades académicas y administrativas. Es el medio a través del cual se promueven los objetivos que tiene ésta institución universitaria en relación con la formación de recursos humanos para la salud y la promoción del bienestar de la población ecuatoriana.

La Revista publica trabajos de docentes y estudiantes de la Facultad y de otros autores, previa aprobación del Consejo Editorial y del Comité Asesor. La Revista se reserva todos los derechos de reproducción del contenido de los trabajos. Los manuscritos presentados para su presentación deben ser inéditos. Las opiniones expresadas por los autores son de su responsabilidad y no reflejan necesariamente los criterios o las políticas de la Facultad.

La *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas* consta de las siguientes secciones: Editorial, Temas de actualidad, artículos originales, Revisiones bibliográficas, Casos clínicos, Cartas al Editor, Noticias, Crónicas de la vida de la Facultad.

PRESENTACION DE LOS TRABAJOS

El mecanografiado de los trabajos se hará en hojas de tamaño INEN A4 a doble espacio, dejando un margen a la izquierda. Las hojas irán numeradas correlativamente en el ángulo superior derecho. Se debe entregar también en un disquete que contenga el trabajo en Word para Windows 95.

El manuscrito se presentará en el siguiente orden:

1. En la primera hoja se indicarán, en el orden que aquí se establecen, los siguientes datos: Título del artículo, nombres y apellidos de los autores, nombre completo del Centro en el que se ha realizado el trabajo y dirección completa del mismo, dirección para correspondencia y otras especificaciones cuando se considere necesario.
2. En la segunda hoja se redactará un resumen con un extensión aproximada de 250 palabras en español y en inglés. En esta misma página se indicará de tres a seis palabras clave o frases cortas que identifiquen el trabajo.
3. A continuación seguirán las hojas con el texto del artículo y la bibliografía.
4. Seguidamente se incluirán las tablas ordenadas correlativamente.
5. Por último se incluirán las gráficas y las fotografías presentadas dentro de un sobre.

ESTRUCTURA DE LOS TRABAJOS

Los trabajos deben dividirse claramente en apartados. El esquema general a seguir, siempre que sea posible, es el siguiente:

1. Temas de Actualidad: Resumen, Introducción, Exposición del Tema y Bibliografía. Estos artículos se publicarán por invitación del Comité Editorial.
2. Artículos Originales: Resumen, Introducción, Materiales y Métodos, Resultados, Discusión y Bibliografía. La extensión máxima del texto será 20 hojas de tamaño INEN A4 y se admitirán hasta seis figuras y seis tablas.
3. Revisiones Bibliográficas: Resumen, Introducción, Exposición del Tema y Bibliografía. La extensión máxima del texto será de 30 hojas del tamaño INEN A4, se admitirán dos figuras y dos tablas.
4. Casos clínicos: Resumen, Introducción, Caso Clínico, Discusión y Bibliografía. La extensión máxima del texto será de 10 hojas tamaño INEN A4, se admitirán dos figuras y dos tablas.
5. Cartas al Editor: La extensión máxima será de dos hojas tamaño INEN A4, se admitirá una figura y una tabla. La bibliografía no será superior a 10 citas.
6. Crónicas de la Facultad: Son informaciones breves de la vida académica y administrativa de la Facultad y sus Escuelas como planes, programas, metas, acontecimientos relevantes etc.

Resumen: Su extensión máxima será de 250 palabras. Se caracterizará por: 1) poder ser comprendido sin necesidad de leer parcial o totalmente el artículo. 2) estar redactado en términos concretos que desarrollen los puntos esenciales del artículo. 3) no incluirá material o datos no citados en el texto. 4) no debe contener tablas, figuras ni referencias bibliográficas...

Palabras Clave: Especificar de tres a seis palabras clave o frases cortas que identifiquen el contenido del trabajo para su inclusión en los repertorios y bases de datos Nacionales e Internacionales.

Introducción: Debe indicar con claridad la finalidad del artículo. Resumirá los criterios que han conducido a su realización. Proporcionará, si es necesario, el sustrato bibliográfico mínimo indispensable y evitará entrar en una revisión extensa del tema.

Materiales y Métodos: Describirá claramente los criterios seguidos a la hora de seleccionar el material objeto de estudio, incluyendo el grupo control.

Expondrá la metodología utilizada, incluyendo la instrumentación y la sistemática seguida, con detalles suficientes como para que otros grupos puedan reproducir el mismo trabajo. Hará referencia al tipo de análisis estadístico utilizado.

No debe utilizar los nombres de los pacientes. Cuando se haga referencia a fármacos o productos químicos, debe identificarse el nombre genérico, la dosificación y la vía de administración.

Resultados: Relatan, no interpretan, las observaciones efectuadas con los materiales y métodos empleados. Es-

tos datos pueden publicarse en detalle en el texto o bien en forma de tablas y figuras, evitando repetición.

Discusión: El autor intentará ofrecer sus propias opiniones sobre el tema. Destacan aquí: 1) el significado y la aplicación práctica de los resultados, 2) las consideraciones sobre una posible inconsistencia de la metodología y las razones por las cuales pueden ser válidos los resultados; 3) la relación con publicaciones similares y comparación entre las áreas de acuerdo y desacuerdo, y 4) las indicaciones y directrices para futuras investigaciones.

Agradecimiento: Cuando se considere necesario, se citará las personas, centros o entidades que hayan colaborado en la relación del trabajo.

Bibliografía: Se presentará según el orden de aparición en el texto con la correspondiente numeración correlativa. En el texto constará siempre la numeración de la cita, vaya o no acompañada del nombre de los autores; cuando se mencionen estos.

Los nombres de la revista deben abreviarse de acuerdo con el Index Medicus.

Se evitará el uso de frases imprecisas como citas bibliográficas. No pueden emplearse como tales "observaciones no publicadas" ni "comunicación personal", pero sí pueden citarse entre paréntesis dentro del texto. Los trabajos aceptados pero aún no publicados se incluyen en las citas bibliográficas como "en prensa" entre paréntesis. Las citas bibliográficas deben comprobarse por comparación con los documentos originales, indicando siempre la página inicial y final de la cita. Se relacionarán todos los autores.

A continuación, se dan algunos ejemplos de citas bibliográficas:

1. Salazar R. Ruano C: Eficacia y tolerancia de un 5 nitroimidazólico en dosis única en el tratamiento de amebiasis y giardiasis en niños ecuatorianos *Microbiol e Infecto*, 1996; 3(2): 21-23.
2. Freohlich DE: *De. Rypins' Medical Boards Review Basic Sciences*, Philadelphia, Lippincott Company, 1989; 27-41.
3. Muñoz López N. Alergia respiratoria en la infancia y adolescencia. Barcelona, Ediciones Doyma, 1989; 25-31.
4. Suárez PA, Villacís M: Contribución al control radiológico de las cavidades subaracnoideas y de las meninges. En: *Memoria del II Congreso Médico Ecuatoriano*. Guayaqui, Imprenta Municipal, 1931; 807-835.

Ilustraciones y Tablas

Las fotografías se seleccionarán cuidadosamente procurando que sean de buena calidad y omitiendo las que no contribuyan a una mejor comprensión del texto. El tamaño será de 9x12 cm. Es muy importante que las copias fotográficas sean de calidad inmejorable para poder obtener así buenas reproducciones; se presentarán de manera que los cuerpos opacos (huesos, sustancias de contras-

te, etc.) aparezcan en blanco. Se admiten ilustraciones en color, previo acuerdo económico, caso en el que se recomienda el envío de diapositivas. Las fotografías numeradas al dorso mediante una etiqueta adhesiva, indicando además el nombre del primer autor; se señalará con una flecha la parte superior (no escribir al dorso, ya que se producen surcos en la fotografía). Se presentarán por separado del texto dentro de un sobre. Los pies de las figuras deben ir mecanografiados en hoja aparte.

Las gráficas se dibujarán con tinta china negra, cuidando que su formato sea de 9x12 cm o un múltiplo. Se tendrán en cuenta las mismas normas que para las fotografías.

Las fotografías y las gráficas irán numeradas en números arábigos, de manera correlativa y conjunta, como figuras. Las tablas se presentarán en hojas aparte del texto que incluirán: a) numeración de la tabla con números arábigos, b) enunciado (título) correspondiente, y c) una sola tabla por hoja. Se procurará que sean claras y sin rectificaciones; las siglas y abreviaturas se acompañarán siempre de una nota explicativa al pie. Si una tabla ocupa más de una hoja, se repetirán los encabezamientos en la hoja siguiente.

Información a los autores

1. El autor recibirá, cuando el artículo se halle en prensa unas pruebas impresas para su corrección.
2. El autor recibirá 5 separatas del trabajo, posteriormente a su publicación. En el caso de desear un mayor número de separatas, deberá comunicarlo a los Editores de la revista cuando reciba las pruebas.
3. El Consejo Editorial acusará recibo de los trabajos enviados a la revista e informará de su aceptación.
4. Los manuscritos serán revisados anónimamente por dos expertos en el tema tratado. El Consejo Editorial se reserva el derecho de rechazar los artículos que no juzguen apropiados, así como de introducir modificaciones de estilo y/o acortar los textos que lo precisen, comprometiéndose a respetar el contenido del original. La revista de la Facultad de Ciencias Médicas no acepta la responsabilidad de las afirmaciones realizadas por los autores, ni de la redacción de los mismos. En caso de que las ilustraciones o tablas procedan de otra publicación, el autor deberá poseer la correspondiente autorización.
5. Los trabajos se remitirán por duplicado, un original y un diskette grabado en Word para Windows 95, a los Editores de la revista: Revista de la Facultad de Ciencias Médicas, Iquique y Sodiro s/n, casilla postal 17-17-931 CCI, teléfonos 528690 y 528810, Quito-Ecuador, acompañados de una carta de presentación en la que se solicite el examen de los mismos para su publicación en alguna de las secciones de la revista, con indicación expresa de tratarse de un trabajo original, de no haber sido publicado excepto en forma de resumen y que sólo es enviado a la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas.