

Perspectivas en Investigación

Revista Oficial de IPCI (Instituto Pfizer para la Ciencia y la Investigación) 2015; 5(2):1-44

- **Editorial**
La necesidad de políticas que fomenten la investigación
- **Nuevos anticoagulantes orales: Guía práctica para los médicos**
- **Sensibilidad y resistencia antibiótica de las bacterias del tracto urinario determinadas por urocultivo en instituciones de San Pedro Sula y El Progreso, Honduras**
- **Adaptación del proceso de plastinación a los recursos disponibles en países en vías de desarrollo**
- **Comentemos sobre: El Dr. Carlos Finlay y su repercusión en el control de la fiebre amarilla**



Índice

Créditos

IPCI
Instituto Pfizer
para la Ciencia
y la Investigación

Comité Editorial

Dra. Ana María Valderrama
Directora Médica
Pfizer América Central y Caribe

Dr. Daniel Bustos Montero
Gerente Médico
Franquicia Cardiometaabólica
Pfizer América Central y Caribe

Dr. Gastón Solano Donato
Gerente Médico
Franquicia Biológicos
Pfizer América Central y Caribe

Editorial

**La necesidad de políticas
que fomenten la investigación** 3

**Nuevos anticoagulantes orales:
Guía práctica para los médicos** 5

**Sensibilidad y resistencia antibiótica de las
bacterias del tracto urinario determinadas por
urocultivo en instituciones de San Pedro Sula y
El Progreso, Honduras** 23

**Adaptación del proceso de plastinación a los
recursos disponibles en países en vías de
desarrollo** 33

**Comentemos sobre: El Dr. Carlos Finlay y su
repercusión en el control de la fiebre amarilla** 36



Notas Editoriales

Esta publicación puede ser reproducida en todo o en parte, siempre y cuando se cite la fuente como (perspectivas en investigación 2015; 5(2):1-44). Esta es una publicación privada, dirigida exclusivamente al destinatario. Los lectores deberán evaluar por cuenta y riesgo propio la conveniencia o inconveniencia del uso de esta información para la toma de decisiones. Las opiniones expuestas en los artículos o comentarios de esta publicación son de exclusiva responsabilidad de sus autores. La redacción se reserva el derecho de editar artículos.

Editorial

La necesidad de políticas que fomenten la investigación

Autor: Bustos-Montero Daniel, MD¹

Afiliación: 1. Gerente Médico Franquicia Cardio-metabólica Pfizer América Central y Caribe

Correspondencia: Edificio Meridiano, Piso 7, Escazú, San José, Costa Rica

Email: daniel.bustos@pfizer.com

Es sabido que los profesionales de las ciencias de la salud formados en los países centroamericanos poseen un conocimiento técnico envidiable y que, a pesar de las limitaciones que presentan los diferentes sistemas de salud, han logrado mejorar la calidad de vida de los habitantes de la región.

Las enfermedades infectocontagiosas han ido cediendo los primeros lugares de mortalidad a las enfermedades crónicas no transmisibles, ejemplo de que las acciones médicas bien implementadas tienen un impacto sustancial en el desarrollo de los países, con lo que se recuerda aquella frase del Dr. Frankling Chang Díaz, la cual denota que sin salud no puede haber desarrollo.

A pesar de lo expuesto, son muy pocas las publicaciones científicas relacionadas con estos avances, que lleven la misión de generalizar el conocimiento adquirido, buscando que las experiencias puedan ser replicadas en otros escenarios con características similares y, de esta manera, más personas puedan beneficiarse de los hallazgos.

¿Qué es lo que sucede? ¿Cuáles son las razones que limitan la productividad científica en nuestros países? Uno de los principales problemas que

enfrentamos es la deficiente formación en investigación de los profesionales en las ciencias de la salud, lo cual es un factor que no contribuye a que los estudiantes se involucren en actividades de investigación y culminen con la publicación de sus resultados. La investigación ha dejado de ser un eje transversal en las carreras de las ciencias de la salud y, por el contrario, se ha tornado en un “obstáculo” para poder graduarse. Así, la actividad investigativa obligada no da buenos réditos, pues termina generando trabajos poco relevantes, que tienen un fin individualista, con una visión de muy corto plazo, aunque hay que reconocer que existen algunos trabajos que sí cumplen con una validez científica.

No todos los profesionales en ciencias de la salud son o serán investigadores, por lo que se debe encontrar a los que tienen interés y potencial para optimizar su talento. En los Estados Unidos de América, únicamente un 1% de la fuerza laboral médica, en el periodo 1983-2003, se dedicó a actividades de investigación (figura 1)¹.

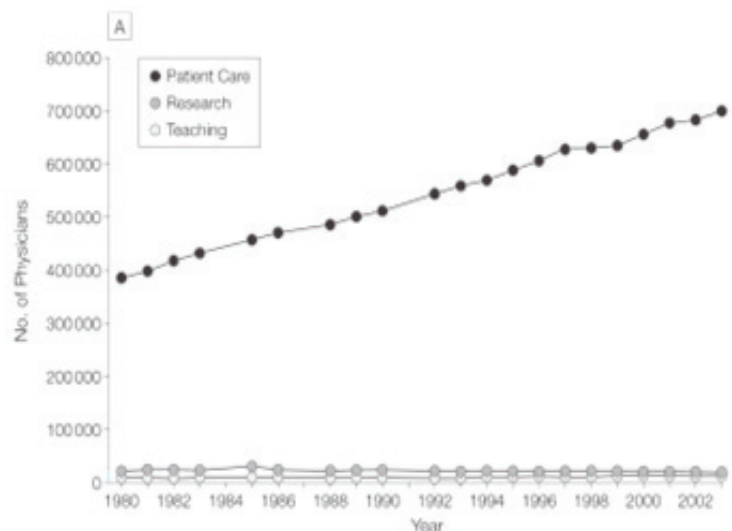


Figura 1. Composición de la fuerza laboral médica en los Estados Unidos de América. Reproducido con permiso, *Circulation* 2009;119:754

Otro aspecto a considerar es la falta de incentivos profesionales, académicos y económicos que los sistemas educativos y de salud de la región ofrecen a los profesionales que generan innovación y conocimiento de impacto para la salud de la comunidad. Esto influye en la percepción de la actividad de publicar, como un recargo en las labores habituales que tienen los profesionales. En otras palabras, un profesional que produzca 50 artículos científicos en un año y que sean publicados en revistas de alto impacto, ganaría lo mismo si no hiciera tal esfuerzo.

Así las cosas, el incentivo es más bien perverso, pues poco a poco ahoga al profesional, quien termina por sucumbir ante un sistema que parece castigar la innovación. Al comparar este hecho con las políticas establecidas en los países que más invierten en actividades de ciencia y tecnología, encontramos que en las universidades más prestigiosas, los profesionales pueden tener un crecimiento académico, si y solo si, cuentan con investigaciones bien elaboradas que culminan en la publicación de sus resultados. Este hecho motiva a los profesionales a buscar preguntas de investigación y a desarrollar los respectivos protocolos lo que, a su vez, termina por generar un interés especial en los estudiantes, quienes ven como un proceso enriquecedor de la práctica clínica las investigaciones que realizan sus profesores.

Resulta urgente, entonces, formular políticas que fomenten y promuevan la investigación para que, tanto las instituciones públicas como las privadas, los centros académicos y los centros de salud puedan fortalecer su estructura y, de ese modo, completar la frase del Dr. Díaz citada de modo indirecto anteriormente: "Sin investigación no hay salud y sin salud no puede haber desarrollo".

Referencias

1. Long S, Alper R. Science for future physicians. *Science* 2009; 324 (5932):1241.
2. Palmer R. Educators dissect the future of medical training. *Nat Med* 2010; 16(8):836
3. Levy TJ, Roserberg LE. The physician-scientist career pipeline in 2005: build it, and they will come. *JAMA* 2005;294 (11):1343-51.
4. Fuster V et al. Academic careers in cardiovascular medicine. *Circulation* 2009; 119 (5):754-60
5. Schafer AL. The Vanishing Physician-Scientist? *Transl Res* 2010; 155 (1): 1-2
6. Sung NS et al. Central challenge facing the national clinical research enterprise. *JAMA* 2003; 289 (10): 1278-87.

Nuevos anticoagulantes orales: Guía práctica para los médicos

Autores: Rocío Hinojar¹, MD; José Julio Jiménez-Natcher¹, MD; Covadonga Fernández-Golfín¹, MD; José Luis Zamorano¹, MD, PhD

Afiliaciones: 1. Departamento Cardiovascular, Hospital Ramón y Cajal. Madrid. Universidad Alcalá de Henares. España.

Correspondencia: Dra. Rocío Hinojar. Hospital Ramón y Cajal. Universidad Alcalá de Henares. Carretera de Colmenar Km 9.100. Madrid 28034. España; Tel: +34 91 3368957;

E-mail: rocio.hinojar@salud.madrid.org

Conflicto de intereses: Ninguno

coste, o las dudas en cuanto a la seguridad en los pacientes con enfermedad renal avanzada, pueden explicar su lento ritmo de expansión. El uso seguro y eficaz de estos nuevos medicamentos depende, en gran medida, de la experiencia clínica entre la comunidad médica. La presente revisión discute las peculiaridades de los nuevos anticoagulantes orales, y proporciona algoritmos prácticos y fáciles de usar para su aplicación en la práctica clínica diaria.

Palabras clave: fibrilación auricular, nuevos anticoagulantes orales, ictus.

Abreviaturas

AVKs	Antagonistas de la vitamina K
FA	Fibrilación auricular
FANV	Fibrilación auricular no valvular
NACOs	Nuevos anticoagulantes orales
EMA	Agencia Europea del Medicamento
FDA U.S.	Food and Drug Administration United States of America
TEV	Tromboembolismo venoso
ACr	Aclaramiento de creatinina
GI	Gastrointestinal
TTd	Tiempo de trombina diluido
TE	Tiempo de ecarina
TTPa	Tiempo tromboplastina parcial activado
TP	Tiempo de protrombina

Resumen

Los nuevos anticoagulantes orales suponen una atractiva alternativa para los clásicos antagonistas de la vitamina K (AVKs) en la prevención de ictus, en pacientes con fibrilación auricular no valvular. A diferencia de los AVKs, estos anticoagulantes no requieren monitorización ni ajuste de dosis y poseen propiedades farmacológicas favorables. La falta de antídoto eficaz, su

Introducción

Los antagonistas de la vitamina K (AVKs) han sido la piedra angular de la prevención antitrombótica en la fibrilación auricular (FA) durante más de sesenta años¹. A pesar de su indiscutible impacto en la prevención de accidentes cerebrovasculares, los AVKs cuentan con importantes limitaciones; entre ellas, cabe destacar las frecuentes interacciones con otros medicamentos o alimentos, unas características farmacodinámicas poco predecibles con gran variabilidad interindividual y un estrecho margen terapéutico que conlleva un riesgo no despreciable de hemorragias, requiriendo en todos los casos una monitorización periódica para el ajuste de dosis. En los últimos cinco años, la terapia anticoagulante ha sido testigo de una revolución después de la finalización de los grandes ensayos clínicos en fase III sobre los comúnmente denominados nuevos anticoagulantes orales (NACOs). Las ventajas de estos nuevos agentes, que incluyen el uso de una dosificación fija sin necesidad de controles, escasas interacciones, un efecto anticoagulante predecible, un rápido comienzo de acción y una ventana terapéutica amplia, contrastan con sus inconvenientes actuales. La falta de un antídoto eficaz, su coste, o las dudas en cuanto a la seguridad en los pacientes con enfermedad renal avanzada, pueden explicar su lento ritmo de expansión.

Tras el inevitable entusiasmo inicial, la comunidad médica debe asegurar el uso apropiado de estos nuevos agentes, lo cual depende en gran medida del conocimiento de sus indicaciones y particularidades en escenarios clínicos concretos.

Esta revisión discute sobre los nuevos anticoagulantes: dabigatrán, edoxabán, rivaroxabán y apixabán y proporciona algoritmos prácticos y fáciles de usar para la aplicación en la práctica clínica, especialmente en la profilaxis antitrombótica de la fibrilación auricular no valvular (FANV).

Nuevos anticoagulantes orales

Actualmente, se encuentran disponibles dos clases de NACOs, los inhibidores directos de la trombina (dabigatrán) y los inhibidores directos del factor Xa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán). A diferencia de los AVKs, que bloquean la formación de múltiples factores de la coagulación dependientes de vitamina K activa (factores II, VII, IX y X), estos fármacos bloquean sus dianas terapéuticas (la trombina o el factor Xa) directamente, lo que resulta en un inicio de acción rápido, como el de las heparinas subcutáneas.

La correcta prescripción de la terapia antitrombótica en pacientes con FANV dependerá de una valoración cuidadosa de las características clínicas de los pacientes (figura 1).

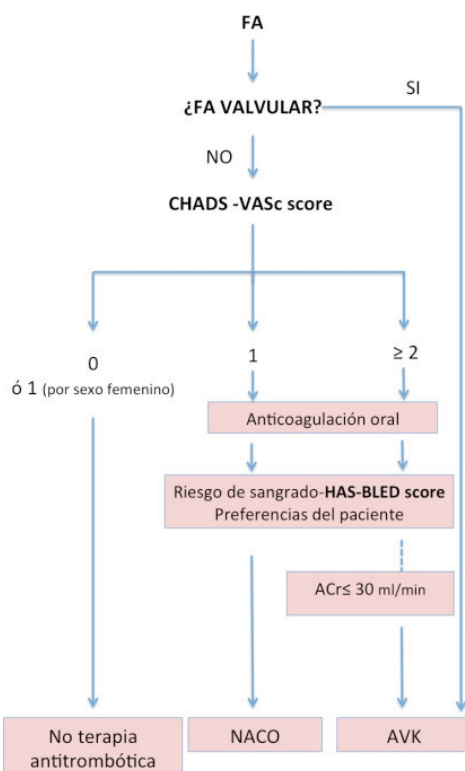


Figura 1. Elección del tratamiento anticoagulante. Adaptado de las guías Europeas de Cardiología. FA: fibrilación auricular; ACR: aclaramiento de creatinina; AVK: antagonistas de la vitamina K; NACO: nuevos anticoagulantes orales

Datos recientes procedentes de siete países europeos muestran una mejoría en la adherencia de la comunidad médica a la evidencia y a las recomendaciones sobre anticoagulación oral². Curiosamente, los NACOs eran principalmente prescritos a pacientes más jóvenes, y a tan solo el 6% de las poblaciones de estudio, lo cual refleja, tanto una tendencia a prescribir estas nuevas terapias con gran prudencia inicial, como las limitaciones inherentes de su coste.

Las figuras 2-4 muestran algoritmos prácticos que recogen las particulares indicaciones y contraindicaciones, principales interacciones y dosificación terapéutica de cada agente. En el momento de publicación de esta revisión, dabigatrán, rivaroxabán y apixabán están aprobados para la prevención antitrombótica en la FANV, por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la FDA³⁻⁵. Los tres NACOs suponen una opción razonable a los AVKs, antes de la cardioversión electiva⁶⁻⁸. Edoxabán ha sido aprobado recientemente por la FDA, pero aún no por la EMA. Recientemente, se han aprobado rivaroxabán, dabigatrán y apixabán para el tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) o de pulmón, después de mostrar la no inferioridad en términos de eficacia, en ensayos clínicos en fase III, en comparación con el régimen estándar de heparina/AVKs⁹⁻¹⁶. Existen diferencias en la dosificación de cada agente, según estén indicados para la profilaxis de FANV o para el tratamiento del tromboembolismo venoso (ver figuras 2-4).

Dabigatrán

El dabigatrán etexilato fue el primer NACO estudiado y aprobado por la FDA, con base en los resultados del ensayo clínico RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy with dabigatran etexilate trial)³. El dabigatrán es un inhibidor directo de la trombina, altamente específico y competitivo, que se administra por vía oral como un fármaco inactivo y después de la conversión mediada por estererasas a su forma activa, alcanza niveles plasmáticos pico a las 2-3 horas¹⁷. Tiene un inicio de acción rápido (0.5-2 horas), una vida media corta (12-17 horas) y el 80% se elimina por vía renal sin metabolizar.

En comparación con los AVK, el dabigatrán tiene pocas interacciones con los alimentos o con otros fármacos. Sin embargo, la administración concomitante con los inhibidores de la glucoproteína-P o inductores de la glicoproteína-P está contraindicada (figura 2)¹⁸. Aunque la administración concomitante de dabigatrán y pantoprazol puede reducir el efecto

Fármaco	Dabigatrán	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Mecanismo de acción	Inhibidor directo de la trombina	Inhibidor directo del factor Xa	Inhibidor directo del factor Xa	Inhibidor directo del factor Xa
Pro-fármaco	Sí	NO	NO	NO
Biodisponibilidad %	6%	66% sin alimentos Hasta 100% con alimentos	~50%	62%
Vida media, h	12-17*	5-9 (jóvenes) 11-13 (adulto mayor)	12	9-11
Tiempo en alcanzar concentración pico, h	0.5-2	2-4	3-4	1-2
Eliminación renal, %	80	35	25	50
Metabolismo hepático	No	Sí	Sí	Mínima
Tolerancia GI	Dispepsia	Buena	Buena	Buena
Absorción con alimentos	Sin efecto	39% más	Sin efecto	6-22 % más
¿Ingerir con alimentos?	No	OBLIGATORIO	No	No recomendación oficial
Dosis	Dos veces al día	Una vez al día	Dos veces al día	Una vez al día

Tabla 1. Propiedades farmacológicas de los NACOs

a: sin aprobación actual por la Agencia Europea del Medicamento

*: prologada en pacientes con insuficiencia renal

anticoagulante, por el momento no se considera necesario el ajuste de la dosis¹⁷⁻¹⁹.

La dosis habitual aprobada tanto por la FDA como por la EMA para dabigatrán, es de 150 mg dos veces al día. Una dosis inferior de 110 mg dos veces al día, ha sido aprobada únicamente por la EMA, para pacientes mayores de 80 años o con alto riesgo de sangrado (figura 2). La FDA, pero no la EMA, aprobó la dosis de 75 mg cada 12 horas para los pacientes con aclaramiento de creatinina (ACr) de 15-30 ml/min, con base en los resultados publicados en modelos farmacocinéticos, pero esa dosis no se ha estudiado en la investigación principal de dabigatrán.

RE-LY, RELY-ABLE

El estudio RE-LY fue un ensayo en fase III prospectivo, aleatorizado, que comparaba dos dosis de dabigatrán etexilato (110 mg o 150 mg dos veces al día) con warfarina, en 18.113 pacientes con FANV y al menos 1 factor de riesgo (media de puntuación CHADS: 2,1)³. Los pacientes con función renal severamente alterada (ACr <30

ml/min), enfermedad hepática activa, accidente cerebrovascular en los 14 días previos, o con un alto riesgo de hemorragia fueron excluidos.

Para el objetivo principal de eficacia de prevención de ictus y embolia sistémica, dabigatrán 150 mg fue superior a la warfarina ($p < 0.001$), sin diferencias significativas en las hemorragias mayores. El sangrado gastrointestinal (GI) fue más frecuente con dabigatrán 150 mg. Dabigatrán 110 mg no fue inferior a la warfarina para el objetivo principal, con una reducción del 20% en las hemorragias mayores ($p = 0.003$). En el grupo de warfarina, los niveles de INR se encontraban dentro del rango terapéutico en el 64% del período de estudio más allá de la primera semana.

Un análisis post hoc de 1.989 cardioversiones eléctricas en 1.270 pacientes no mostró diferencias significativas en la tasa de accidentes cerebrovasculares dentro de los 30 días después del procedimiento entre warfarina y dabigatrán etexilato 110 o 150 mg. El 25% de los pacientes fueron sometidos a un estudio transesofágico antes de la cardioversión. No hubo diferencias

Características de los pacientes	NACOs	Régimen de dosificación
Alto riesgo de ictus isquémico (Puntuación alta de CHADS-VASC)	Dabigatrán	150 mg dos veces al día
Alto riesgo de ictus y alto riesgo de sangrado	Apixabán	5 mg dos veces al día
Alto riesgo de sangrado o episodio previo de sangrado mayor	Dabigatrán	110 mg dos veces al día
	Apixabán	5 mg dos veces al día
Dispepsia	Rivaroxabán	20 mg una vez al día
	Apixabán	5 mg dos veces al día
Sangrado GI	Apixabán	5 mg dos veces al día
Poca adherencia al tratamiento, polimedicado	Rivaroxabán	20 mg una vez al día
Octogenarios (≥ 80 años) y función renal alterada	Apixabán	2.5 mg dos veces al día

Tabla 2: NACO recomendado según las características clínicas de los pacientes

significativas en la incidencia de trombos en la aurícula izquierda (1,1% para la warfarina, 1,2% para dabigatrán 150 mg y 1,8% para dabigatrán 110 mg)⁶.

La posterior extensión del ensayo multicéntrico a largo plazo, de tratamiento con dabigatrán en pacientes con FA (RELY-ABLE) proporcionó información adicional sobre los efectos a largo plazo de las 2 dosis de dabigatrán en pacientes que completaron el RE-LY extendiendo el seguimiento de una media de 2 años a finales de RE-LY, por un período adicional de 2,3 años²⁰. Ninguno de los pacientes en el brazo de warfarina participó de este estudio. Los resultados de RELY-ABLE confirmaron los datos publicados en RE-LY. Por otra parte, no hubo diferencias significativas en la tasa de accidentes cerebrovasculares o de mortalidad entre dabigatrán etexilato 110 y 150 mg, pero sí una mayor tasa de hemorragias mayores con la dosis más alta de dabigatrán.

Recientemente, se publicó el perfil de seguridad de dabigatrán (150 mg y 75 mg) en la práctica clínica real de Estados Unidos, en una cohorte de ancianos Medicare con FANV²¹. En comparación con warfarina, dabigatrán se asoció con menor tasa de accidente cerebrovascular isquémico, hemorragia intracraneal, y menor mortalidad, pero con un riesgo de hemorragia GI mayor. Estos resultados fueron más potentes en el subgrupo tratado con dabigatrán 150 mg. Alrededor de 16% de los pacientes recibieron 75 mg de dabigatrán y, entre ellos, ninguno de los resultados del estudio fue significativamente diferente al de la warfarina, a excepción de un menor riesgo de hemorragia intracraneal con dabigatrán. Desafortunadamente, tan solo un 7% del subgrupo de dabigatrán 75 mg presentaba insuficiencia renal severa y, por tanto, los resultados en este contexto deben interpretarse con cuidado.

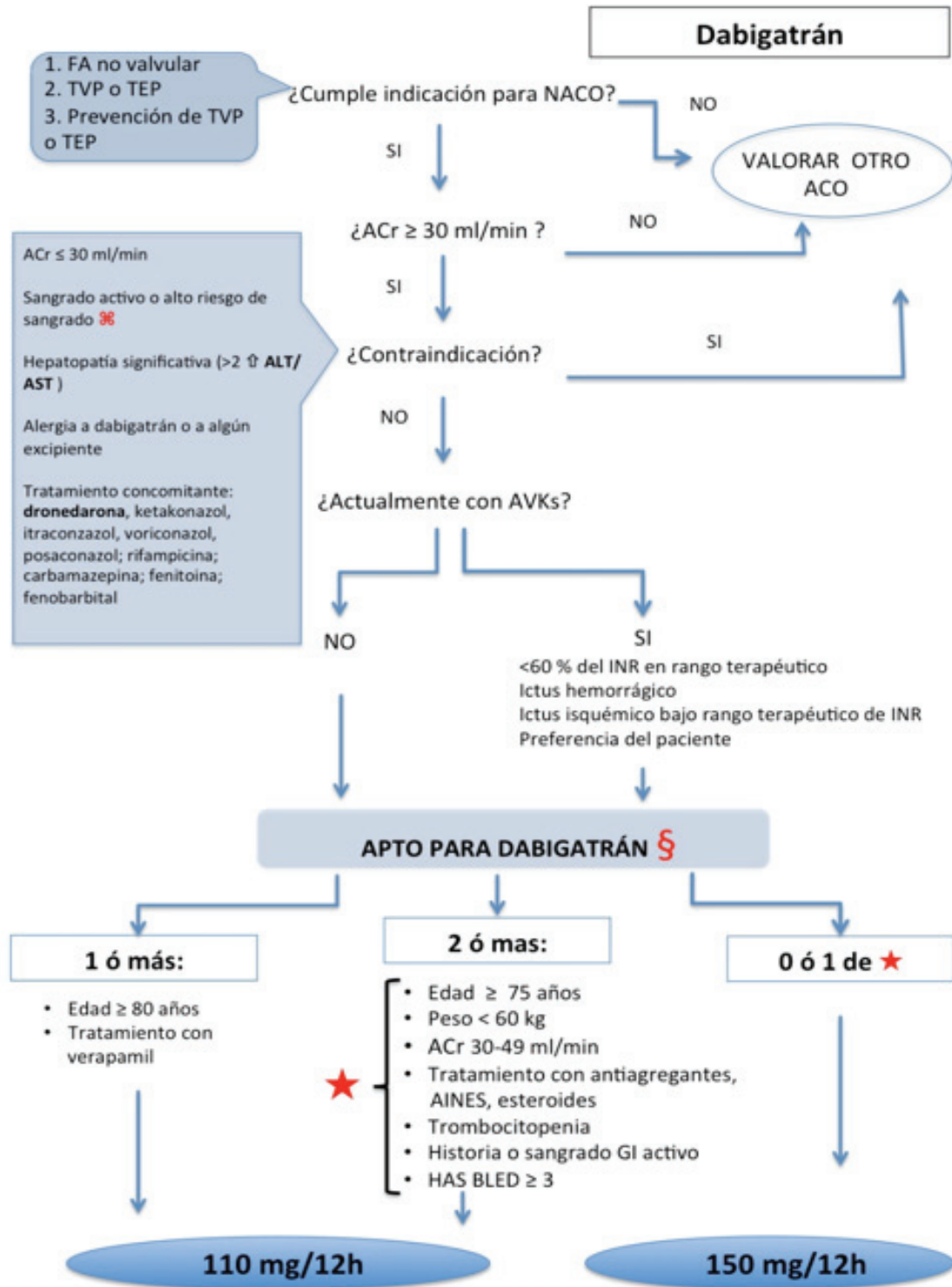


Figura 2. Algoritmo para el inicio del tratamiento con dabigatran

⊕: úlcera gastrointestinal activa o reciente, neoplasias de alto riesgo hemorrágico, lesión cerebral o medular reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, sangrado intracraneal reciente, vórices esofágicas, malformaciones A-V, aneurismas o anomalías vasculares intracerebrales o intraespinales
 §: Dosis para TEP/TVP: 150 mg dos veces al día; para prevención TVP tras cirugía de reemplazo de rodilla o de cadera (14 o 30 días, respectivamente): 110 mg (dosis inicial durante 1-4 días tras la cirugía); después, 220 mg diarios
 TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar, ACO: anticoagulante oral. ACr: aclaramiento de creatinina (preferiblemente por método Cockcroft). AVKs: antagonistas de la vitamina K. INR, International Normalized Ratio

Rivaroxabán

Rivaroxabán es un inhibidor directo, competitivo y dosis-dependiente del factor Xa y es el segundo NACO aprobado por la FDA y EMA basado en los resultados del estudio ROCKET-AF⁴. Se absorbe rápidamente, y alcanza niveles plasmáticos pico a las 2-4 horas de su administración oral. Tiene una vida media de 9-13 horas, con un aclaramiento renal del 35%²²⁻²⁷ (tabla 1). Aproximadamente dos tercios de la dosis son metabolizados por el hígado a través de enzimas del citocromo P450 (CYP3A4 y CYP2J2). Por este motivo, el tratamiento concomitante con isoenzimas del citocromo P450 o con inhibidores de glicoproteína-P, como itraconazol y voriconazol está contraindicado, debido a un aumento del riesgo de hemorragia (figura 3). Dado que un tercio del fármaco se elimina por vía renal, rivaroxaban está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Se administra en dosis única de 20 mg, junto a los alimentos, para aumentar la biodisponibilidad. Se recomienda una dosis inferior, de 15 mg diarios, en pacientes con insuficiencia renal leve, alto riesgo de sangrado y/o potenciales interacciones farmacológicas (figura 3).

ROCKET AF

El estudio ROCKET AF fue un ensayo clínico, doble ciego, en el que 14.264 pacientes con FANV y puntuaciones de CHADS2 ≥ 2 (media 3.5) fueron aleatorizados para recibir rivaroxabán 20 mg, una vez al día, o warfarina; los pacientes con ACr de 30 a 49 ml/min recibieron 15 mg de rivaroxabán. Los pacientes con aclaramientos de creatinina inferior a 30 ml/min, enfermedad hepática significativa, accidente cerebrovascular dentro de 14 días previos (o ictus grave en los 3 meses previos), infección por VIH, tratamiento concomitante con anti-inflamatorios no esteroideos, inhibidores del citocromo P450 3A4 o inductores del citocromo P450 3A4 o con alto riesgo de sangrado fueron excluidos.

Tras una mediana de seguimiento de 1,93 años, rivaroxabán fue no inferior a la warfarina para la prevención del ictus o embolia sistémica; sin embargo, el rivaroxabán no pudo demostrar superioridad sobre la warfarina en el análisis por intención de tratar ($p=0,12$). No hubo diferencias

en el riesgo de hemorragia mayor, aunque la hemorragia intracraneal y fatal ocurrió con menos frecuencia en el grupo de rivaroxaban. La tasa de hemorragia GI y la necesidad de transfusión fue mayor con rivaroxaban. La mortalidad total no fue significativamente diferente entre los grupos.

Apixabán

Apixabán es un inhibidor selectivo, reversible, directo y competitivo, del factor Xa y el último NACO aprobado por la EMA para la prevención de ictus y la embolia en FANV. Presenta buena absorción, y alcanza concentraciones plasmáticas pico a las 3-4 horas²⁸⁻³⁰. La dosis recomendada es de 5 mg dos veces al día para los pacientes con función renal normal y 2,5 mg (dos veces al día, igualmente) para los pacientes con dos de las siguientes características: edad ≥ 80 años, peso ≤ 60 kg, creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl (figura 4). Se metaboliza predominantemente por el hígado y, de manera similar al rivaroxabán, apixabán está contraindicado con el uso concomitante con fármacos capaces de inducir o inhibir el CYP3A4⁵.

ARISTOTLE y AVERROES

El estudio ARISTOTLE fue un ensayo en fase III, aleatorizado, doble ciego, que comparó apixabán (5 mg dos veces al día) con warfarina en 18.201 pacientes con FANV (puntuación media CHADS2: 2,1)⁵. Se utilizó una dosis inferior de apixabán de 2,5 mg dos veces, entre los pacientes con ≥ 2 de las siguientes condiciones: ≥ 80 años de edad, peso ≤ 60 kg, o creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl. Después de un seguimiento medio de 1,8 años, el apixabán fue significativamente superior a la warfarina, con menor tasa de eventos primarios (ictus totales -tanto hemorrágicos como isquémicos- y de embolias sistémicas), y con una menor mortalidad total ($p=0,01$ y $p>0,05$, respectivamente). Los pacientes tratados con apixabán tuvieron significativamente menor tasa de hemorragias mayores ($p<0,001$) y hemorragias intracraneales, aunque las hemorragias GI fueron similares entre ambos grupos.

Por otro lado, el apixabán también se comparó con la aspirina en monoterapia, en el estudio AVERROES, un ensayo doble ciego, de 5.599 pacientes que no eran candidatos para el tratamiento con AVKs (puntuación media CHADS2: 2)³¹. Después de un

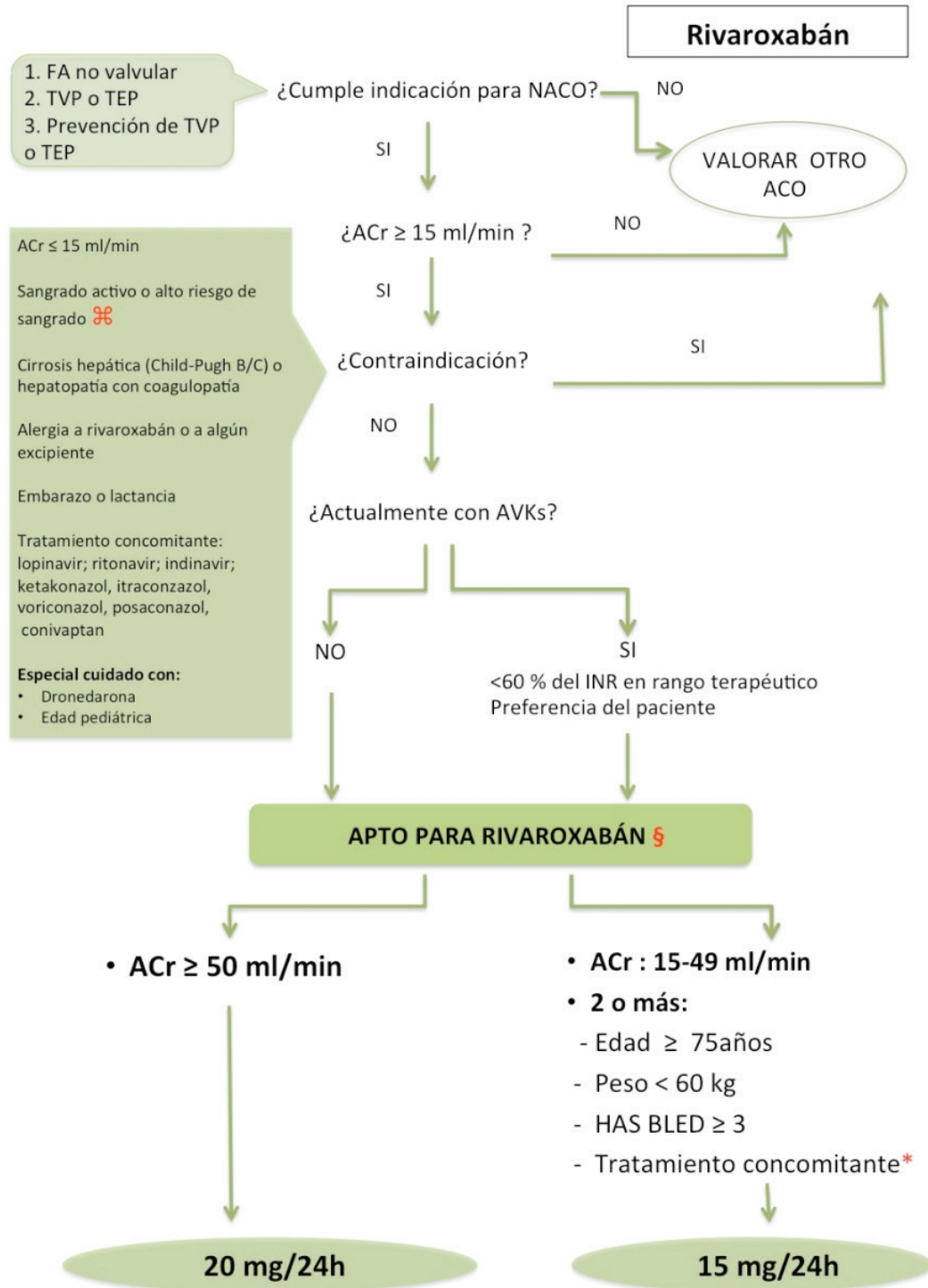


Figura 3: Algoritmo para el inicio del tratamiento con rivaroxabán

☠: úlcera gastrointestinal activa o reciente, neoplasias de alto riesgo hemorrágico, lesión cerebral o medular reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, sangrado intracraneal reciente, várices esofágicas, malformaciones A-V, aneurismas o anomalías vasculares intracerebrales o intraespinales

*Tratamiento concomitante: quinidina, fluconazol, ciclosporina, tacrolimus, claritromicina, eritromicina, rifampicina, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital

§: Dosis para TEP/TVP: 20 mg diarios, (15 mg dos veces al día, los primeros 21 días); para prevención TVP tras cirugía de reemplazo de rodilla o de cadera (14 o 30 días, respectivamente: 10 mg diarios). TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar, ACO: anticoagulante oral. ACr: aclaramiento de creatinina (preferiblemente por método Cockcroft). AVKs: antagonistas de la vitamina K. INR, International Normalized Ratio

seguimiento medio de 1,1 años, el estudio fue interrumpido prematuramente debido a un claro beneficio a favor de apixabán. El resultado primario de ictus o embolia sistémica fue significativamente menor en el grupo de apixabán frente a la aspirina, mientras que el riesgo de sangrado (hemorragia grave y hemorragia intracraneal) entre los dos grupos fue similar.

Los pacientes con insuficiencia renal grave (creatinina sérica >2,5 mg/dl o aclaramiento de creatinina <25 ml/min) fueron excluidos de los ensayos ARISTOTLE y AVERROES⁵⁻³¹. Los criterios adicionales de exclusión fueron ictus en los últimos 7 días, y el tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico a dosis de >165 mg al día, o de tratamiento concomitante de aspirina y clopidogrel.

Edoxabán

Edoxabán es otro inhibidor reversible del factor Xa, recientemente aprobado por la FDA, y en fase de revisión por la EMA. Se absorbe rápidamente y alcanza la concentración plasmática pico a las 1-2 horas. Hasta el 50% de edoxabán es eliminado por vía renal. Dado que es un sustrato de la glicoproteína-P, la administración concomitante con quinidina o verapamilo puede dar lugar a un aumento significativo de los niveles plasmáticos de edoxabán³²⁻³⁵. La dosis recomendada es 60 mg, una vez al día; en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave (aclaramiento de creatinina <50 ml/min), la dosis edoxabán debe reducirse en un 50% (figura 5).

ENGAGE AF-TIMI

ENGAGE AF-TIMI 48 fue un ensayo clínico de fase III ciego, aleatorizado, que comparó los dos regímenes de dosis de edoxabán (30 mg y 60 mg una vez al día) con warfarina³⁶, en un total de 21.105 pacientes con FANV. Para los pacientes en ambos grupos de edoxabán, la dosis se redujo a la mitad en cualquiera de las siguientes situaciones: CrCL de 30 a 50 ml/min, peso corporal de 60 kg o menos, o uso concomitante de verapamilo o quinidina.

Después de un seguimiento de 2,8 años, ambos regímenes de edoxabán no fueron inferiores a la warfarina con respecto a la prevención del ictus o embolia sistémica; sin embargo, la dosis más baja tendió hacia la inferioridad, con un

cociente de riesgo de 1,13, en comparación con la warfarina y fue inferior en la prevención del accidente cerebrovascular isquémico. Ambas dosis de edoxabán se asociaron con tasas más bajas de hemorragia, incluyendo hemorragia grave, hemorragia intracraneal y hemorragia potencialmente mortal. Una excepción fue la hemorragia GI, que ocurrió más frecuentemente con dosis altas de edoxabán, pero con menos frecuencia con dosis bajas de edoxabán, en comparación con warfarina. Por último, la incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico y la tasa de muerte por causas cardiovasculares fueron significativamente menores con ambas dosis de edoxabán.

Se excluyeron los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min), alto riesgo de sangrado, tratamiento concomitante con doble antiagregación, síndrome coronario agudo o revascularización coronaria y accidentes cerebrovasculares en los 30 días previos.

COMPARACIÓN ENTRE NACOs

Por el momento, no se han diseñado estudios que comparen directamente la eficacia y seguridad de los diferentes NACOs, y hasta ahora la extrapolación de los datos de los ensayos principales es la mejor estrategia disponible para su prescripción médica. Sin embargo, las diferencias en el diseño de los estudios, en la tasa de riesgo de ictus en cada población de estudio, así como en la definición de los criterios de variables de eficacia y seguridad, hacen que las comparaciones directas sean complejas. La elección de uno u otro NACO para un paciente concreto está influenciada por las características individuales, incluyendo el riesgo de accidente cerebrovascular o enfermedad tromboembólica venosa, el riesgo de sangrado y la comorbilidad, especialmente la presencia de insuficiencia renal.

La figura 6 muestra la eficacia comparativa entre altas dosis de NACOs y warfarina³⁷. El análisis comparativo de los cuatro NACOs confirmó que estos nuevos agentes redujeron significativamente la combinación de ictus o eventos embólicos sistémicos en un 19%, en comparación con warfarina, en gran parte debido a una significativa reducción en la tasa de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos. Los datos de los cuatro NACOs a altas dosis demostraron una reducción no significativa del 14% de las hemorragias mayores³⁷.

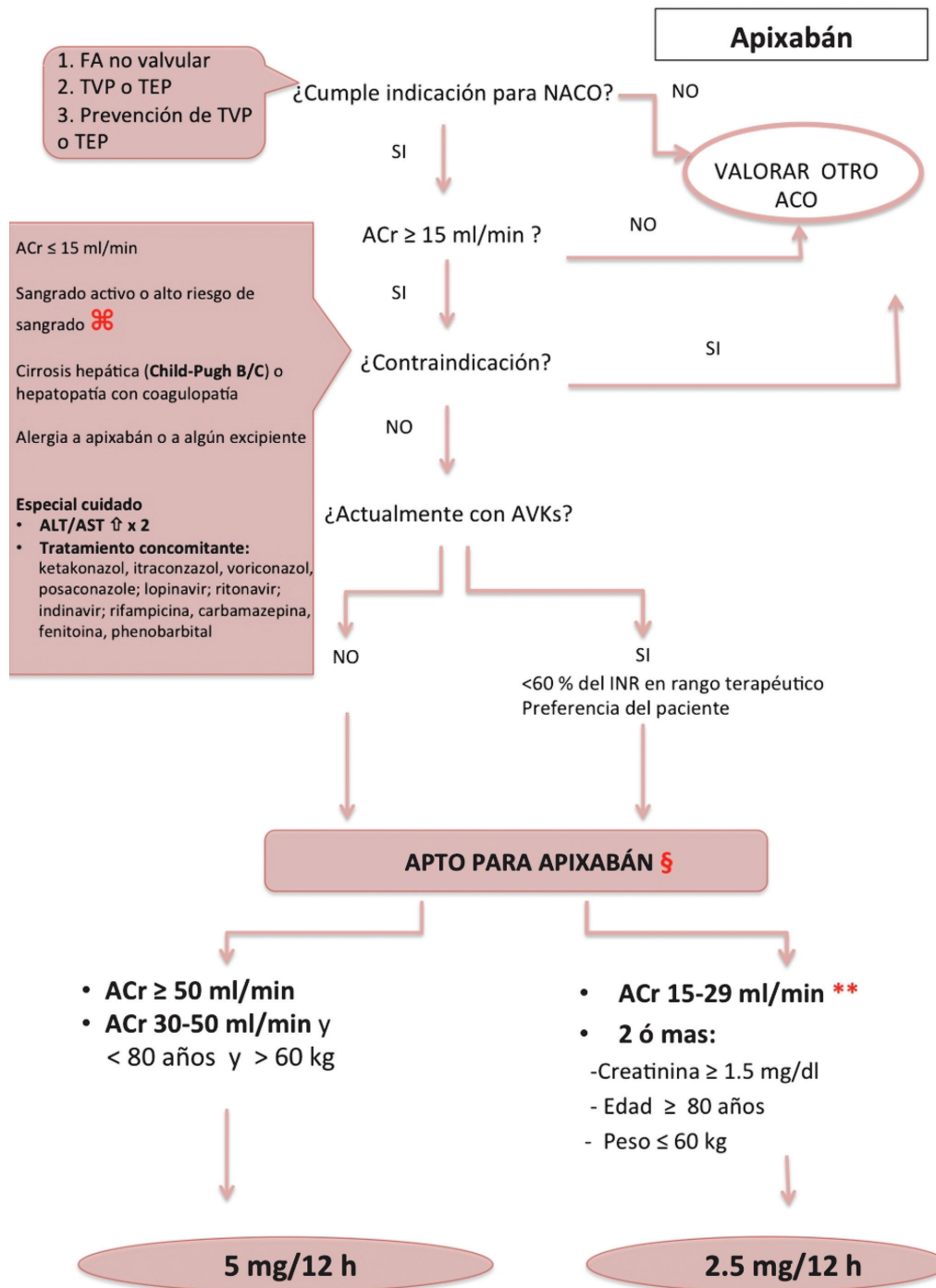


Figura 4: Algoritmo para el inicio del tratamiento con apixabán

☹: úlcera gastrointestinal activa o reciente, neoplasias de alto riesgo hemorrágico, lesión cerebral o medular reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, sangrado intracraneal reciente, várices esofágicas, malformaciones A-V, aneurismas o anomalías vasculares intracerebrales o intraespinales.

§: Dosis para TEP/TVP: 5 mg cada 12 horas, (10 mg cada 12 horas los primeros 7 días); para prevención TVP tras cirugía de reemplazo de rodilla o de cadera (14 o 30 días, respectivamente): 2.5 mg cada 12 horas

** Pacientes con creatinina >2.5 mg /dl o ACr <25 ml/min fueron excluidos del ARISTOTLE

TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar, ACO: anticoagulante oral. ACr: aclaramiento de creatinina (preferiblemente por método Cockcroft).

AVKs: antagonistas de la vitamina K. INR, International Normalized Ratio

Aunque no hay suficiente evidencia para recomendar un NACO sobre otro, la tabla 2 resume recomendaciones generales basadas en las características del paciente, su adherencia al tratamiento y tolerancia. Así, por ejemplo, dabigatrán puede producir dispepsia, pero es el único agente (con dosis de 150 mg) que ha demostrado una reducción en la tasa de accidente cerebrovascular isquémico. El apixabán es el único NACO que ha mostrado significación estadística en la reducción de ictus (isquémicos o hemorrágicos) y eventos embólicos, así como una menor tasa de sangrado mayor. Todos los NACOs, excepto apixabán, se asociaron con más sangrado GI que la warfarina. Tanto rivaroxabán como apixabán son menos dependientes de la eliminación renal que dabigatrán. Rivaroxabán y edoxabán tienen el beneficio de una única administración al día, lo que puede ser atractivo para aquellos pacientes menos cumplidores del tratamiento. Por lo tanto, el médico puede inclinarse a prescribir un NACO particular ante pacientes con alguna de estas características. Sin embargo, es importante destacar que en la actualidad todos los NACOs están clínicamente indicados en FANV, independientemente del riesgo estimado de ictus o hemorragias.

Por último, los AVKs siguen siendo el tratamiento anticoagulante de primera línea para pacientes con prótesis valvulares mecánicas o valvulopatías reumáticas y para aquellos con insuficiencia renal severa, en los que los NACOs están contraindicados. Aunque la dosis baja de rivaroxabán y apixabán han sido aprobadas por la EMA y la FDA (dabigatrán 75 mg únicamente por la FDA) para ACr entre 15-30 ml, no hay suficientes datos centrados en esta población vulnerable y, por el momento, las últimas guías europeas no recomiendan su uso en este escenario³⁸. En pacientes con insuficiencia renal terminal, tanto las guías europeas como las americanas, coinciden en que los AVKs son los anticoagulantes de elección³⁹⁻⁴⁰. De acuerdo con las preferencias del paciente, los AVKs siguen siendo una opción razonable para aquellos con valores de INR bien controlados.

¿Cómo medir el efecto anticoagulante?

Una ventaja clínica de los nuevos anticoagulantes orales es su administración a dosis fijas sin necesidad de controles rutinarios, dado que su efecto anticoagulante es altamente predecible. Sin embargo, la falta de un método fiable o un marcador claro de la actividad anticoagulante hace difícil asegurar el cumplimiento. Además, la estimación del nivel de anticoagulación podría ser útil en condiciones concretas, como en casos de sangrado agudo, accidente cerebrovascular o cuando los pacientes necesitan una cirugía urgente.

La tabla 3 recoge de manera resumida los resultados esperados de diferentes test de coagulación durante el tratamiento con NACOs. En la interpretación de estos resultados, es fundamental tener en cuenta cuándo se administró la última dosis, dado que su máximo efecto coincidirá con la concentración plasmática máxima. Además, la vida media dependerá de las características del paciente, especialmente de su función renal, sobre todo para aquellos NACOs con una elevada tasa de aclaramiento renal.

Aunque existen pruebas que permiten cuantificar los niveles plasmáticos, tanto de los inhibidores directos de la trombina como de los inhibidores del factor Xa, por el momento son técnicas costosas y no disponibles en la mayoría de los hospitales. Alternativamente, otras pruebas habituales de laboratorio pueden evaluar de forma cualitativa, al menos en parte, la actividad anticoagulante de estos agentes. En el caso del dabigatrán, el tiempo de trombina (TT), el TT diluido (TTd), el tiempo tromboplastina parcial activado (TTPa) y el tiempo de ecarina (TE) pueden ser útiles; un nivel TTPa (12 a 24 h después de la ingestión) de ≥ 2 veces el límite superior de la normalidad o la TE ≥ 3 veces los valores normales, se asocian con un mayor riesgo de sangrado⁴¹⁻⁴². Un TTPa normal sugiere razonablemente que la presencia de dabigatrán en plasma es mínima. Está disponible un TTd con calibradores apropiados para dabigatrán (Hemoclot®) y un TTd con Hemoclot® > 200 ng/ml tras 12 horas desde la última dosis también se asocia con mayor riesgo de sangrado. Cada inhibidor del factor Xa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán) afecta el tiempo de protrombina (TP) y TTPa en distinta medida, y ninguna de estas pruebas está

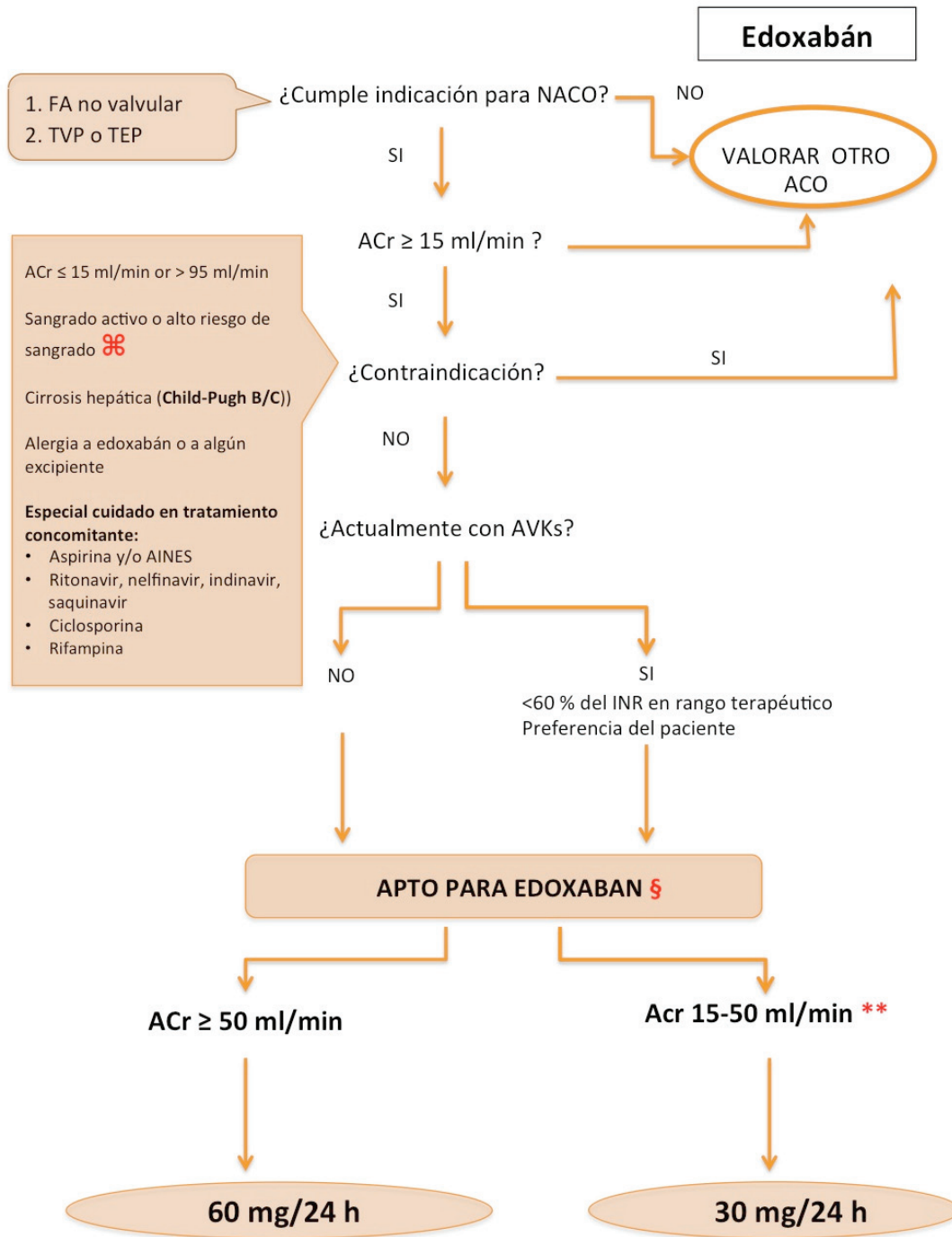


Figura 5: Algoritmo para el inicio del tratamiento con Edoxabán

☹: historia de sangrado intracraneal, intraocular, espinal, retroperitoneal o intraarticular; hemorragia GI o úlcera activa en el año previo; trauma reciente grave, cirugía mayor, o una biopsia de órganos profundos en los 10 días previos; endocarditis infecciosa activa; hipertensión no controlada (>170/100 mm Hg); o trastorno hemorrágico/coagulopatía congénita o adquirida

**Pacientes con ACr <30 ml/min fueron excluidos del ENGAGE AF-TIMI 48

§: Edoxabán está indicado en TEP/TVP tras 5-10 días de tratamiento anticoagulante parenteral. La dosis para TVP y TEP: 60 mg o 30 mg una vez al día, si el ACr es 15 a 50 mL/min, peso es menor a 60 kg, o en pacientes con inhibidores del GP-P.

TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar, ACO: anticoagulante oral. ACr: aclaramiento de creatinina (preferiblemente por método Cockcroft)
. AVK: antagonistas de la vitamina K. INR, International Normalized Ratio

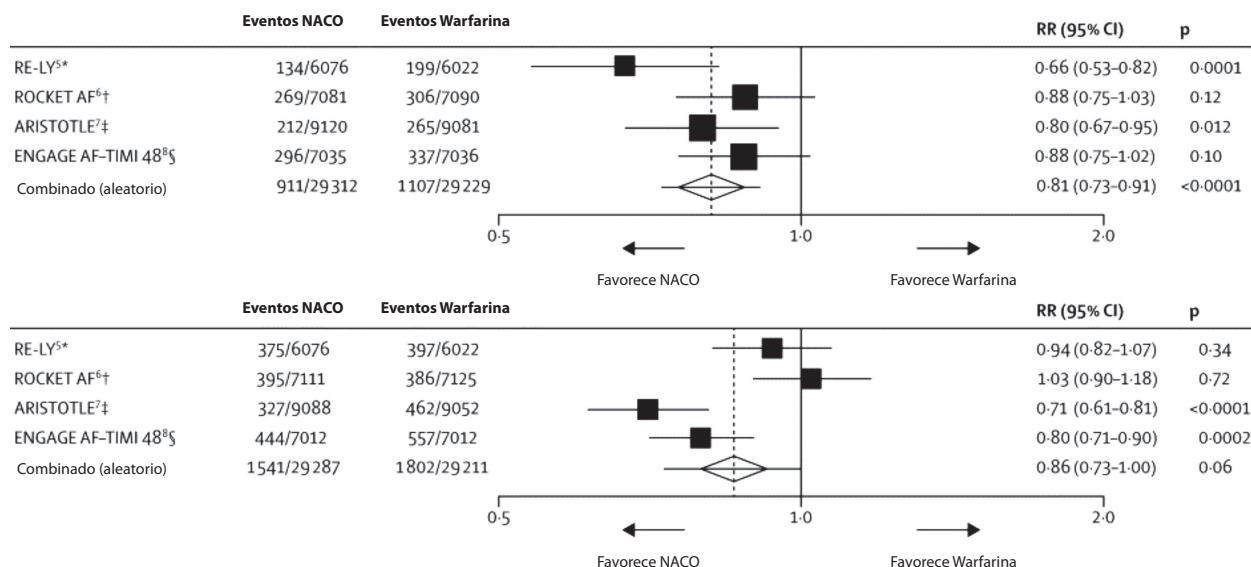


Figura 6: A. Ictus y eventos embólicos . B. Sangrados mayores. Los datos son n/N, salvo que se indique diferente. Heterogeneidad: I²=47%; p=0.13. NACO: nuevos anticoagulantes orales. RR=riesgo relativo. *Dabigatrán 150 mg dos veces al día. †Rivaroxabán 20 mg una vez al día. ‡Apixabán 5 mg dos veces al día. §Edoxabán 60 mg una vez al día. Reproducido de Ruff C et al. Lancet 2014 Mar 15;383(9921):955-62 con autorización.

diseñada, ni es ideal para valorar el grado de anticoagulación. El TTPa tiene una prolongación débil bajo este tipo de NACOs, y presenta una respuesta paradójica a bajas concentraciones. Por otro lado, el TP se prolonga de forma lineal con los niveles plasmáticos de estos agentes; sin embargo, el grado de prolongación del TP de una misma muestra puede variar, dependiendo del reactivo utilizado. Podría ser útil para rivaroxabán, para el cual un TP normal prácticamente excluye la presencia de rivaroxabán en plasma en niveles de anticoagulación. En particular, Neoplastin Plus tiene una estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán. En este momento, hay pocos datos disponibles para edoxabán y apixabán.

Por último, la actividad anti-Xa se puede evaluar específicamente mediante los 'ensayos cromogénicos' ya comercializados, con buena precisión entre laboratorios. Desafortunadamente, añadido a su alto coste, los datos prácticos para asociar un nivel o parámetro de anticoagulación con el riesgo de sangrado aún no están disponibles.

MANEJO Y PROTOCOLOS DE ACTUACIÓN EN DETERMINADOS ESCENARIOS

A. MANEJO EN CASO DE SANGRADO

Por el momento, las estrategias para revertir el efecto anticoagulante de los NACOs son limitadas. Aunque este hecho se considera un gran inconveniente para su uso, un reciente meta-análisis sobre el manejo y las consecuencias tras los eventos de sangrado mayor en 5 ensayos de fase III (dabigatrán vs. AVKs) mostró un mejor resultado en aquellos pacientes que recibieron dabigatrán, reflejado como menor estancia en la unidad de cuidados intensivos y una tendencia a la menor mortalidad total a los 30 días⁴³. El tiempo es la mejor ventaja de NACOs, dada su relativa corta vida media.

Si se produce una complicación de sangrado mayor, deben iniciarse las medidas estándar de soporte. Estas incluyen compresión mecánica, hemostasia quirúrgica, reposición de líquidos y soporte hemodinámico.

La hemodiálisis puede acelerar la eliminación del agente en los pacientes que recibieron dabigatrán, debido a su relativa baja unión a proteínas plasmáticas; sin embargo, su beneficio en las

hemorragias graves no ha sido establecida. Por el contrario, la diálisis no es eficaz para los inhibidores del factor Xa, debido a su alta unión a proteínas plasmáticas y su menor tasa de aclaramiento renal. A pesar de la falta de evidencia, en casos graves se puede plantear la administración de concentrados de complejo protrombínico (comenzar con una dosis de 25 U/ kg, repitiendo la administración según la situación clínica) o de complejo protrombínico activado (comenzar con 50U/kg -máx. 200 U/kg/día). Otros pro-coagulantes, como antifibrinolíticos o desmopresina, también pueden ser útiles, pero tampoco hay evidencia clínica sobre su eficacia.

Recientemente, Idarucizumab, un fragmento de anticuerpo monoclonal de administración intravenosa dirigido contra dabigatrán, ha demostrado ser eficaz y seguro en un grupo

minutos. La hemostasia se recuperó a las 11,4 horas de mediana entre los 35 pacientes del grupo A que pudieron ser evaluados. Entre los 36 pacientes del grupo B que fueron sometidos a un procedimiento, la hemostasia normal intraoperatoria fue reportada en 33, y quedaron únicamente 2 pacientes con leves alteraciones de la hemostasia y 1 con alteraciones moderadas.

Por último, también se encuentran en fase de desarrollo antidotos específicos para neutralizar el efecto anticoagulante de los inhibidores directos del factor Xa (Andexanet alfa, proteína recombinante modificada de la molécula del factor Xa, Aripazine o Anivamersen) y parecen ser prometedores en el manejo de sangrados mayores o cirugías urgentes en pacientes tratados con este tipo de fármacos⁴⁷.

NACO	Dabigatrán	Inhibidores del factor Xa
Efecto en los test de la coagulación	↑: TTd, TE ↑ó = TTPa TP (no recomendado)	↑: Anti-factor Xa ↑: ó= TP, TTPa =TTd, TE
Manejo en caso de sangrado mayor	Carbón activado oral Hemodiálisis CCP, CCPA Desmopresina Agentes antifibrinolíticos (ácido tranexámico oral o IV).	CCP, CCPA Desmopresina Agentes antifibrinolíticos (ácido tranexámico oral o IV).

Tabla 3. Controles de laboratorio y manejo en caso de sangrado

TTd: Tiempo de trombina diluido; TE: Tiempo de ecarina; TTPa: Tiempo tromboplastina parcial activado; TP: Tiempo de protrombina; CCP: concentrado de complejo protrombínico no activado; CCPA: concentrado de complejo protrombínico activado; IV: intravenoso

de 90 pacientes con necesidad de revertir el efecto anticoagulante por sangrado importante (grupo A) o por la necesidad de cirugía urgente (grupo B)⁴⁴⁻⁴⁶. El objetivo primario del estudio se definió como el porcentaje máximo de reversión del efecto anticoagulante de dabigatrán a las 4 horas de la administración del antidoto, basado en determinaciones del TTd o de TE. Como objetivo secundario, se evaluó la restauración de la hemostasia. Idarucizumab revirtió rápida y completamente el efecto anticoagulante de dabigatrán en 88-98% de los pacientes en pocos

B. MANEJO ANTES DE PROGRAMAR UNA INTERVENCIÓN

El manejo más apropiado, antes de una intervención, debe ser individualizado, en función del NACO que reciba el paciente, el tipo de cirugía, el régimen anestésico requerido y, en particular, la función renal.

Para los pacientes sometidos a intervenciones menores, los NACOs pueden mantenerse durante el procedimiento, de manera similar a los pacientes

tratados con AVKs. Algunos ejemplos incluyen la cirugía de cataratas, la extracción de piezas dentarias o infiltraciones articulares, en las cuales es habitual conseguir una hemostasia local adecuada. La intervención no debe realizarse durante las concentraciones pico del fármaco, sino 12 o 24 horas después de la última dosis, según se trate de una dosificación única o dos veces al día.

Sin embargo, en cirugías mayores en las que se puede producir un sangrado importante, el paciente debe suspender el fármaco 1-2 días antes del procedimiento y reiniciar al día siguiente del mismo. La tabla 4 recoge una guía del manejo de los NACO, antes y después del procedimiento, dependiendo del tipo de cirugía, del tipo de NACO y de la función renal. El inicio del tratamiento

debe ser retrasado por lo menos 24 horas tras el procedimiento, dado el rápido inicio de acción de estos agentes.

C. CAMBIO ENTRE TRATAMIENTOS ANTICOAGULANTES

La tabla 5 resume la forma de realizar el cambio entre diferentes regímenes anticoagulantes. Es importante individualizar algunas precauciones, sobre todo en aquellos pacientes con insuficiencia renal.

NACO	Función renal	Cirugía menor*		Cirugía mayor**	
		Manejo pre-operatorio	Manejo post-operatorio	Manejo pre-operatorio	Manejo post-operatorio
Dabigatrán	Normal o levemente afectada (ACr >50 mL/min)	Suspender 2 días antes de la cirugía (omitir 2 dosis)	Reiniciar 24 h tras la cirugía	Suspender 3 días antes de la cirugía (omitir 4 dosis)	Reiniciar 48 h tras la cirugía
	Moderadamente afectada (ACr 30-50 mL/min)	Suspender 3 días antes de la cirugía (omitir 4 dosis)		Suspender 4-5 días antes de la cirugía (omitir 6-8 dosis)	
Rivaroxabán	Normal, leve/moderadamente afectada (ACr >30 mL/min)	Suspender 2 días antes de la cirugía (omitir 1 dosis)	Reiniciar 24 h tras la cirugía	Suspender 3 días antes de la cirugía (omitir 2 dosis)	Reiniciar 48 h tras la cirugía
Apixabán	Normal, leve/moderadamente afectada (ACr >30 mL/min)	Suspender 2 días antes de la cirugía (omitir 1 dosis)	Reiniciar 24 h tras la cirugía	Suspender 3 días antes de la cirugía (omitir 4 dosis)	Reiniciar 48 h tras la cirugía

Tabla 4. Manejo pre y postquirúrgico con los nuevos anticoagulantes orales

* Cirugía menor: Endoscopia con biopsia; biopsia de próstata o de la vejiga; estudio electrofisiológico o ablación con radiofrecuencia de taquicardias simples; angiografía; implante de marcapasos o de DAI

** Cirugía mayor: Ablación con radiofrecuencia de taquicardias izquierdas complejas (aislamiento de venas pulmonares, ablación de taquicardia ventricular); anestesia espinal o epidural; punción lumbar diagnóstica; cirugía torácica; cirugía abdominal; cirugía ortopédica mayor; biopsia hepática; resección transuretral de próstata; biopsia renal

CAMBIO	¿CÓMO?
AVKs a NACO	Cuando el INR sea menor a 2.0
Heparina iv no fraccionada a NACO	Una vez suspendida la heparina iv (vida media 2 h, más prolongada en casos de insuficiencia renal.)
Heparina de bajo peso molecular a NACO	0 a 2 h antes del momento programado para la administración de la heparina sc
NACO a AVKs	Tratamiento concomitante hasta INR 2-3
NACO a cualquier heparina	En el momento programado para la siguiente dosis de NACO
Un NACO a otro	En momento programado para la siguiente dosis de NACO (prolongarlo en casos de insuficiencia renal)

Tabla 5. Cambio de un régimen anticoagulante a otro

AVK: antagonista de la vitamina K; IV: intravenoso; SC: subcutáneo

CONCLUSIÓN

Los nuevos anticoagulantes orales han demostrado un mejor perfil de eficacia y seguridad, en comparación con los clásicos AVKs; las ventajas incluyen su menor interacción con medicamentos o alimentos, su rápido inicio de acción y la posibilidad de una dosis fija sin necesidad de controles periódicos. La individualización del tipo de tratamiento anticoagulante debe basarse principalmente en la edad del paciente, su riesgo embólico/hemorrágico, su función renal y sus tratamientos concomitantes. La adherencia del paciente resulta clave para asegurar cuestiones de eficacia y seguridad, independientemente del régimen anticoagulante prescrito, por lo que es crucial una educación específica para asegurar el correcto cumplimiento terapéutico. La velocidad a la que los AVKs serán reemplazados por los NACOs dependerá de la experiencia clínica, la tolerancia de los pacientes a estos nuevos fármacos, los datos de futuros estudios, y las políticas de mercado. Se continúa diseñando estudios para desarrollar medidas cada vez más fiables y accesibles para la monitorización de los efectos anticoagulantes, así como antidotos con la capacidad de revertir de manera efectiva el efecto anticoagulante.

Referencias

- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007 Jun 19;146(12):857-67.
- Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ, Schmitt J, Zamorano JL. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on a trial fibrillation: primary results of the prevention of thromboembolic events-European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace.* 2014 Jan;16(1):6-14.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139 – 1151.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883 – 91.

5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Ghalib M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
6. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation*. 2011;123:131-6.
7. Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. Outcomes Following Cardioversion and Atrial Fibrillation Ablation in Patients Treated with Rivaroxaban and Warfarin in the ROCKET AF Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1998- 2006.
8. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, et al. Efficacy and Safety of Apixaban in Patients Following Cardioversion for Atrial Fibrillation: Insights from the ARISTOTLE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Mar 25;63(11):1082-7.
9. Authors/Task Force Members, Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M; Authors/Task Force Members. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2014 Nov 14;35(43):3033-73. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283. Epub 2014 Aug 29.
10. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361(24):2342 - 2352.
11. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le MF, Peter N, Kearon C. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129(7):764-772.
12. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363(26):2499-2510.
13. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366(14):1287 - 1297.
14. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(9):799 - 808.
15. Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwacho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thrombo-embolism. *N Engl J Med* 2013;369(15):1406 - 1415.
16. vander Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014;12(3):320 - 328.
17. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:285-95.
18. Eisert WG, Huel N, Stangier J, Wiene W, Clemens A, van Ryn J. Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:1885-9.
19. Stangier J, Stahle H, Rathgen K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47:47-59.
20. Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, et al. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. *Circulation* 2013;128:237-43.
21. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, Sheu TC, Mott K, Goulding MR, Houstoun M, MaCurdy TE, Worrall C, Kelman JA. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated with Dabigatran or Warfarin for Non-Valvular Atrial

- Fibrillation. *Circulation*. 2014 Oct 30. pii: CIRCULATIONAHA.114.012061. [Epub ahead of print]
22. Gnoth MJ, Buetehorn U, Muenster U, Schwarz T, Sandmann S. In vitro and in vivo P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;338:372-80.
23. Mueck W, Kubitz D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Sep;76(3):455-66
24. Laux V, Perzborn E, Kubitz D, et al. Preclinical and clinical characteristics of rivaroxaban: a novel, oral, direct factor Xa inhibitor. *Semin Thromb Hemost* 2007;33:515-23.
25. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939--an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost* 2005;3:514-21.
26. Kubitz D, Becka M, Wensing G, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939an oral, direct Factor Xa inhibitor-after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:873-80.
27. Rohde G. Determination of rivaroxaban -a novel, oral, direct Factor Xa inhibitor- in human plasma by high- performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2008;872:43-50.
28. Luetzgen JM, Bozarth TA, Bozarth JM, Barbera FA, Lam PY, Quan ML. In vitro evaluation of apixaban, a novel potent, selective and orally bioavailable factor X inhibitor. *Proc. Am. Soc. Hematol. Annu. Meet. Expo. 48th, Orlando, Abstr. 4130*. Washington, DC: Am. Soc. Hematol; 2006.
29. Pinto DJP, OrwatMJ KS, Rossi KA, Alexander RS, et al. Discovery of 1-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide(apixaban, BMS-562247), a highly potent, selective, efficacious, and orally bioavailable inhibitor of blood coagulation factor Xa. *J Med Chem*. 2007;50(22):5339-56.
30. He K, Luetzgen JM, Zhang D, He B, Grace JE Jr, Xin B. Preclinical pharmacokinetic and metabolism of apixaban, a potent and selective factor Xa inhibitor. *Proc. Am. Soc. Hematol. Annu. MeetExpo., 48th, Orlando, Abstr. 910*. Washington, DC: Am. Soc. Hematol; 2006
31. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806-817.
32. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, Masumoto H, Oguma T, Kojima M, et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(7):743-53.
33. Matsushima N, Lee F, Sato T, Weiss D, Mendell J. Bioavailability and safety of the factor Xa inhibitor edoxaban and the effects of quinidine in healthy subjects. *Clin Pharm Drug Dev*. 2013;2:358-66.
34. Matsushima N, Lee F, Sato T, Weiss D, Mendel J. Absolute bioavailability of edoxaban in healthy subjects. *AAPS J*. 2011;13 Suppl 2:T2362.
35. Salazar DE, Mendell J, Kastrissios H, et al. Modelling and simulation of edoxaban exposure and response relationships in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2012;107:925-36.
36. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA. Edoxaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369(22):2093-104.
37. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):955-62.
38. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH et al. Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012;14:1385-413.

39. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 2;64(21):2246-2280.
40. Culebras A, Messé SR, Chaturvedi S, Kase CS, Gronseth G. Summary of evidence-based guideline update: prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014 Feb 25;82(8):716-24.
41. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wiene W, Feuring M et al. Dabigatran etexilate -a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103:1116 - 27.
42. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P; European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2013 May;15(5):625-51.
43. Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Wallentin L, et al. Management outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation*. 2013;128(21):2325-32.
44. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Wang B, Kam CW, Weitz JI. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015 Jun 22.
45. Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*. 2013;121(18):3554-62.
46. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med*. 2013 Apr;19(4): 446-51.
47. Gomez-Outes A, Suarez-Gea ML, Lecumberri R, Terleira-Fernandez AI, Vargas-Castrillon E. Specific antidotes in development for reversal of novel anticoagulants: a review. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*. 2014;9(1):2-10.

Sensibilidad y resistencia antibiótica de las bacterias del tracto urinario determinadas por urocultivo en instituciones de San Pedro Sula y El Progreso, Honduras

Autores: Zuniga Julio^{1*}, Mejía Andy¹, Gough Simmons¹, Valenzuela Huber¹, Chinchilla Carmen¹, Martínez Joseth¹, Díaz Tannya¹, Escobar Danitza¹, Pavón Rene¹, Hernández Sthephany¹, Martínez Ángel¹, Urbina Eyllin¹, Bejarano Suyapa, MD^{2,3}

Afiliación: 1. Estudiante de Medicina, Universidad Católica de Honduras. 2. Oncóloga Clínica, Liga contra el Cáncer. 3. Catedrática, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Honduras

Correspondencia: Facultad de Medicina, Universidad Católica de Honduras, Campus San Pedro Sula.

Email: jzuniga_o8@hotmail.com

Resumen

Antecedentes:

Las Infecciones del Tracto Urinario (ITU) representan un motivo de consulta médica ambulatoria frecuente. Los altos y crecientes índices de resistencia antibiótica constituyen un reto para el médico tratante de las mismas.

Objetivo: Describir patrones de resistencia y sensibilidad de las diferentes bacterias que provocan ITU.

Metodología: Entre febrero y junio del año 2014, se recolectaron resultados de urocultivos de 602 pacientes en diferentes laboratorios de las ciudades de San Pedro Sula y El Progreso, en Honduras. Los resultados fueron ingresados en una matriz de datos para determinar, por sexo, edad y bacteria, los antibióticos que presentaban mayor porcentaje de sensibilidad y resistencia en las ITU.

Resultados: De 602 muestras, la sensibilidad general reportada fue: Fosfomicina (n=415, 68.9%), Amikacina (n=412, 68.4%), Nitrofurantoina (n=376, 62.4%), Gentamicina (n=364, 60.4%) y Ceftriaxona (n=307, 50%). Se reportó una resistencia general a Trimetoprim Sulfametoxazol (n=302, 50.1%), Ciprofloxacina (n=230, 38.2%), Levofloxacina

(n=221, 36.7%), Norfloxacina (n=220, 36.5%) y Amoxicilina+Acido Clavulanico (n=204, 33.8%).

Conclusiones/Recomendaciones: Antibióticos como la Fosfomicina y la Nitrofurantoina pueden ser una opción terapéutica viable en pacientes con ITU, antes de utilizar antibióticos de amplio espectro, evitando así el desarrollo de resistencia antibiótica. Se recomienda realizar otras revisiones más extensas de urocultivos (más antibiograma), con el fin de promover el desarrollo de una norma/guía para el manejo local de las ITU de una forma en la que se haga un correcto uso de la escalada terapéutica.

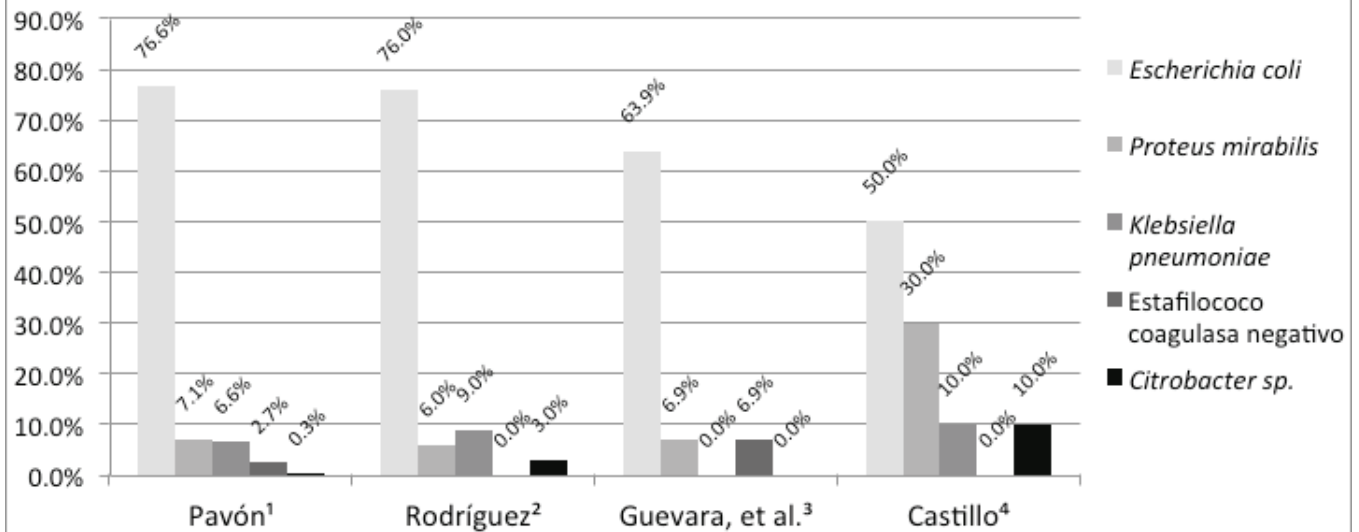
Palabras clave: infecciones de tracto urinario, antimicrobianos, urocultivo, *E. Coli*.

Introducción

Las infecciones del tracto urinario han representado, a través del tiempo, motivo de consulta en todas las instituciones de salud privada y pública mundialmente. En el gráfico 1 se muestra la distribución de la prevalencia, por autores, según los diferentes patógenos que colonizan el tracto urinario, a partir de estudios del área centroamericana.

En la recopilación de los artículos anteriores, encontramos resultados que demuestran amplia diferencia entre la *E. coli* y el resto de bacterias colonizadoras del tracto urinario. Se reportó, en un estudio de 71 pacientes, un porcentaje de 63.89% con prevalencia de *E. coli*, un 6.94% de *Proteus mirabilis* y un 6.94% de estafilococo coagulasa negativo³; en otro estudio de 20 pacientes, *E. coli* (50%), *P. mirabilis* (30%) *K. pneumoniae* (10%) y *Citrobacter* (10%)⁴. En otra investigación con

Gráfico 1: Bacterias frecuentemente aisladas en urocultivos en Centroamérica



1.256 muestras, se reportaron *E. coli* (76.70%), *Proteus mirabilis* (7.10%) y *K. pneumoniae* (6.60%)¹; y en otro, de 32 pacientes, se reportaron *E. coli* (76%), *K. pneumoniae* (9%) y *Proteus sp.* (6 %)². En el gráfico 1, se observa la comparación de algunos autores con trabajos similares en la región. Se ve que el mayor aislamiento fue para *E. coli*, seguido con diferencia de las demás bacterias allí representadas.

Con los resultados anteriores y de otros estudios, donde la bacteria *E. coli* sigue representado el patógeno prevalente causante de infecciones del tracto urinario, se pueden obtener resultados positivos del uso empírico de antibióticos sin tener exámenes específicos para la detección de esta bacteria; se han logrado resultados favorables, tomando en cuenta algunas limitaciones diagnósticas en exámenes de laboratorio por diferentes variables.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Este estudio es de tipo observacional, descriptivo, por no interceder en el tratamiento de los diferentes sujetos; es transversal, ya que se realizó en el periodo de tiempo de febrero a junio del año 2014 y retrospectivo, porque los datos obtenidos de los diferentes laboratorios son de fechas anteriores a la de su realización. Se incluyen patrones de resistencia y sensibilidad antibiótica de las bacterias que estadísticamente colonizan con mayor frecuencia el tracto urinario.

Localidades y recolección de datos

El rango de recolección de datos incluyó ciudades donde las concentraciones poblacionales son altas y mayoritariamente urbanas. Por ello, se decidió tomar datos de los diferentes laboratorios de la zona noroccidental de Honduras, que incluye las ciudades de El Progreso y San Pedro Sula. San Pedro Sula es parte del departamento de Cortés;

por su parte, la ciudad de El Progreso está ubicada en el departamento de Yoro. Se realizó por medio de diferentes investigadores en laboratorios, bajo normas estrictas de privacidad y con permisos debidamente firmados para el acceso a bases de datos. Se utilizó un formato para cada investigador, creado por los investigadores coordinadores del estudio. Los urocultivos fueron tomados de orina de los pacientes. Algunos se obtuvieron por medio de sondaje y otros al acecho.

De las variables propuestas en el protocolo del estudio, se estipuló considerar la dirección (barrio, colonia, ciudad) para obtener una mejor análisis epidemiológico y tomar en cuenta diferentes factores de riesgo ambientales para desarrollo de ITU; sin embargo, los diferentes laboratorios e instituciones que proveyeron la información no permitieron (por confidencialidad) el acceso a esa información, por lo cual esta variable se considera como información perdida. Los posibles datos que podrían provocar confusión fueron corregidos por ajustes en las variables.

Población de estudio

Criterios de inclusión: 1) presentar prueba de urocultivo positiva por cualquier bacteria colonizadora del tracto urinario, 2) rango de edad abierto, 3) muestras realizadas en los laboratorios de la zona noroccidental de las ciudades de El Progreso y San Pedro Sula, 4) sin diferenciación de sexo, incluyendo mujeres embarazadas (algunos laboratorios reportaron el estado de la paciente).

Criterios de exclusión: 1) prueba positiva para hongos o parásitos.

Variables a estudiar

- a) edad
- b) sexo
- c) antibiograma positivo para bacterias.

Fuente de datos

Cada variable se obtuvo de la base de datos de los laboratorios que accedieron a brindar información específica, sin poner en riesgo la privacidad ni exponer el nombre de cada uno de los sujetos en el estudio. Ninguna variable u otro tipo de información se obtuvo de fuentes externas a los laboratorios previamente asignados.

Sesgo

Las muestras no fueron puestas en una u otra categoría dependiendo de alguna variable específica que pueda afectar los resultados de forma positiva para beneficio del estudio. Para la selección de las muestras en la recolección de datos, se aplicaron criterios de inclusión donde ya se sabía, por laboratorio, que tenían colonización bacteriana positiva.

El diseño del estudio intenta reducir el potencial sesgo de información, debido a que no se entrevistó a individuos directamente; solamente se recolectaron datos de una base de datos de los diferentes laboratorios, sin interacción con el individuo enfermo. Los datos fueron analizados por métodos electrónicos de laboratorios con normas de estandarización y reproducción sensibles. El posible sesgo de información incluye la falta de algunos discos de sensibilidad antibiótica y de resultados de otros antimicrobianos sensibles o resistentes, lo que, aunque no altera los resultados, deja fuera algunos antibióticos que podrían ser, tanto resistentes como más sensibles que los presentados en este trabajo.

Con respecto al sesgo de selección, también se buscó orientar las variables, a fin de evitar que el investigador presentara algún conflicto con respecto a ellas y evitar también seleccionar solo aquellos datos que mostraran resultados netamente positivos para el desarrollo del estudio.

Tamaño de la muestra

El protocolo incluyó una muestra recolectada de forma exhaustiva, por lo cual se sustrajo toda la información posible con los criterios de inclusión cumplidos que, al final, arrojó un número de muestras para revisar, y siempre aplicando los filtros adecuados para reducir el sesgo al mínimo. Se obtuvieron un total de 602 muestras.

VARIABLES CUANTITATIVAS

Las variables cuantitativas fueron manejadas por medio de codificación. En el caso de la edad, por medio de rangos de 10 años entre los 0 y los 70 años. Con respecto al antibiograma, se realizó la división de antibióticos a los cuales la bacteria presentaba una resistencia, sensibilidad e intermedia sensibilidad.

Aspectos éticos

Este estudio se llevó a cabo siguiendo las Buenas Prácticas Clínicas (GCPs, por sus siglas en inglés), que incluyen la Conferencia Internacional de Directrices de Armonización (ICH, por sus siglas en inglés) y según la Declaración de Helsinki. Además, se cumplieron todas las leyes locales vigentes y los requisitos pertinentes sobre el uso de nuevos agentes terapéuticos en los países participantes.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Católica de Honduras y por las autoridades locales.

Estadísticas

Todos los resultados fueron obtenidos de la matriz de datos, en el programa Excel 2013, de Microsoft Corporation.

Resultados

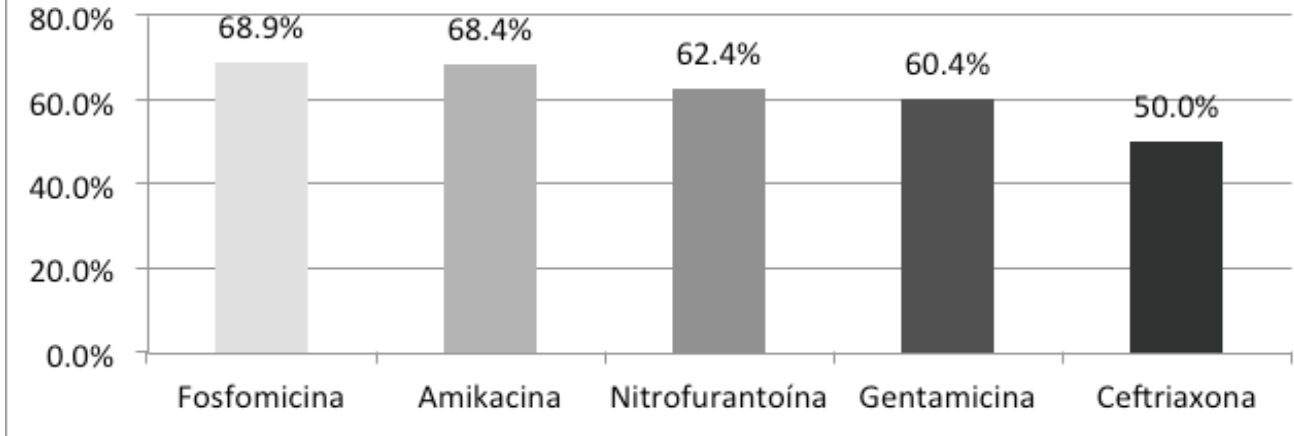
Datos generados

602 muestras fueron positivas para bacterias por urocultivo. Se aislaron *Escherichia coli*, *Citrobacter Sp*, *Enterobacter Sp*, *Klebsiella Sp*, *Morganella morgagni*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas Sp*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Serratia marsenses*, *Hafnia alveii*, *Neisseria gonorrhoeae*. 509 muestras fueron de sexo femenino y 93 de sexo masculino.

Resultados principales

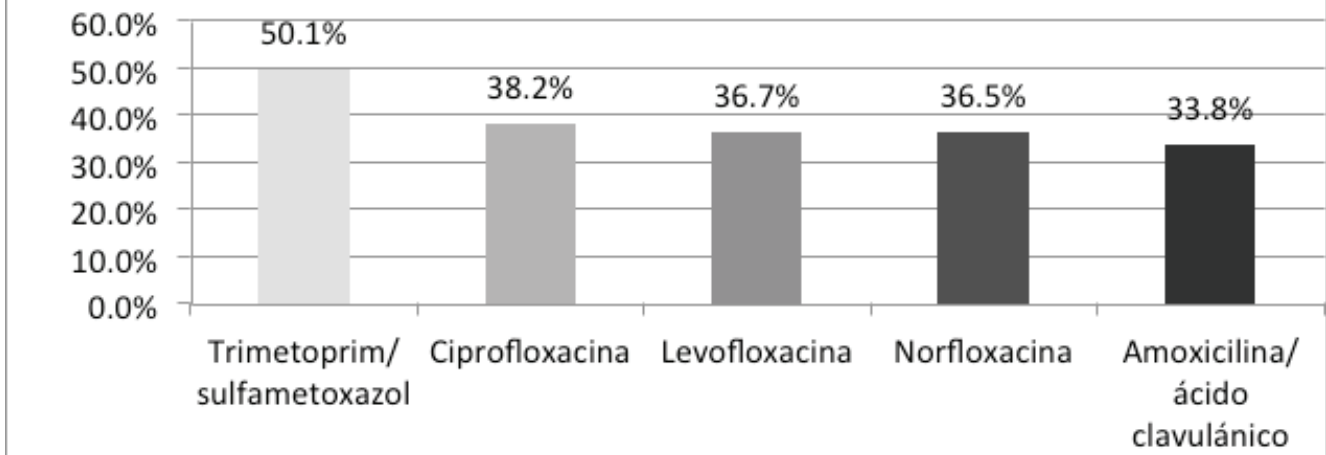
Las 5 bacterias aisladas con mayor frecuencia en urocultivo fueron: *E. coli*, 424 muestras; *Enterobacter Sp*, 47 muestras; *Klebsiella Sp*, 38 muestras; *Citrobacter*, 37 muestras y *Proteus*, 17 muestras. Se encontraron 47 antibióticos utilizados en los reportes de antibiogramas. (Ver gráficos 2 y 3). Las edades fueron categorizadas en rangos de 10 años, a partir de los 0 años hasta más de 70 años.

Gráfico 2: Sensibilidad general en infecciones del tracto urinario



*Tomado de Matriz de Datos Generales

Gráfico 3: Resistencia general en infecciones del tracto urinario



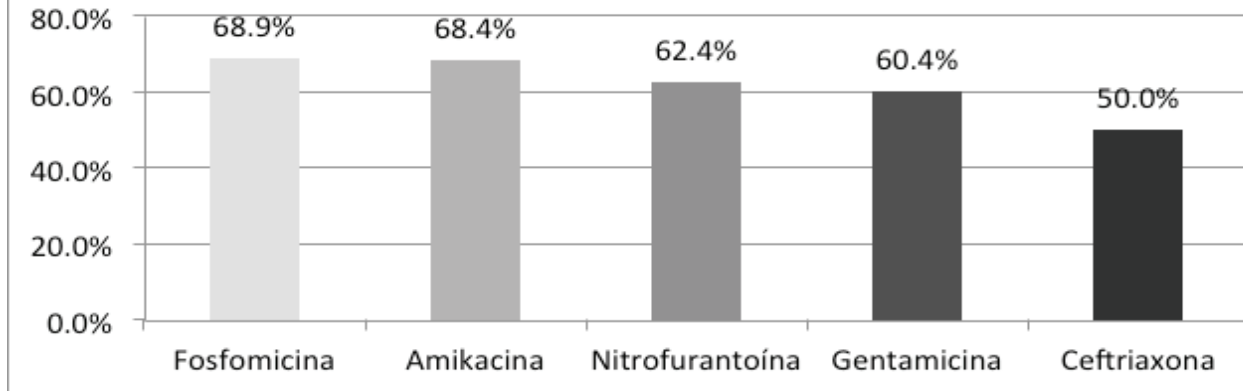
Otros análisis

Las edades de los pacientes fueron categorizadas en rangos de 0-10 años, 11-20 años, 21-30 años, 31-40 años, 41-50 años, 51-60 años, 61-70 años y +70 años.

Resultados clave

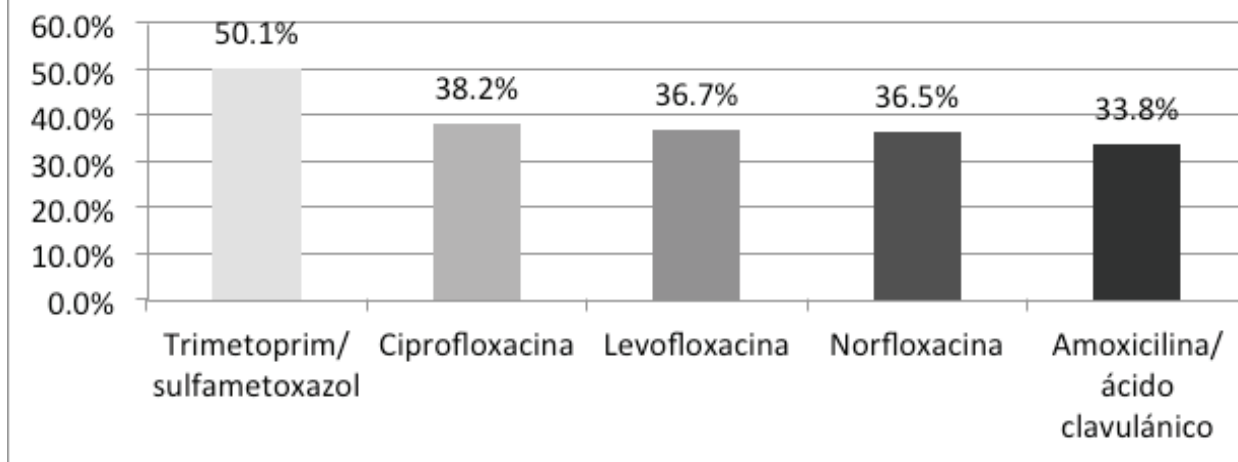
A continuación se comentarán los hallazgos con respecto a los 5 antibióticos que presentaron más resistencia y mayor sensibilidad para cada una de las 5 bacterias mayormente aisladas por urocultivo.

Gráfico 2: Sensibilidad general en infecciones del tracto urinario



*Tomado de Matriz de Datos Generales

Gráfico 3: Resistencia general en infecciones del tracto urinario



*Tomado de Matriz de Datos Generales

Se muestra la sensibilidad para *E. coli*, la cual se obtuvo con mayor frecuencia (gráfico 4), así como la resistencia de la misma (gráfico 5).

La Fosfomicina reportó ser un antibiótico de mayor peso que aquellos considerados de "amplio espectro" en la sensibilidad general para las ITU. En cuanto a la resistencia, el TMP-SMX fue el primero; pero aquí ya aparecen 3 quinolonas de tercera generación consideradas importantes dentro del manejo de ITU en algunas guías de práctica clínica.

Tabla 1: Sensibilidad y Resistencia según sexo

Sensibilidad		Resistencia	
Mujeres (n=509)	Hombres (n=93)	Mujeres (n=509)	Hombres (n=93)
Fosfomicina 70.9% (361)	Amikacina 63.4% (59)	Trimetoprim/ sulfametoxazol 50% (256)	Trimetoprim/ sulfametoxazol 49.4% (46)
Amikacina 69.3% (353)	Fosfomicina 58% (54)	Ciprofloxacina 37.1% (189)	Cefixime 47.3% (44)
Nitrofurantoina 64.4% (328)	Nitrofurantoina 51.6% (48)	Levofloxacina 34.1% (174)	Cefuroxime 46.2% (43)
Gentamicina 62.6% (319)	Gentamicina 48.3% (45)	Norfloxacina 33.3% (170)	Ciprofloxacina 44% (41)
Ceftriaxona 54.4% (277)	Ciprofloxacina 33% (31)	Amoxicilina + ácido clavulánico 32.4% (165)	Norfloxacina 44% (41)

*Tomado de Matriz de Datos Generales

Sensibilidad-resistencia, por sexo

De las 602 muestras obtenidas, 509 fueron del sexo femenino. Fosfomicina fue sensible en 361 muestras, Amikacina en 353 muestras, Nitrofurantoina en 328 muestras, Gentamicina en 319 muestras y Ceftriaxona en 277 muestras. 93 de las 602 muestras fueron del sexo masculino. (Ver tabla 1)

Los resultados en hombres fueron: Amikacina, 59 muestras; Fosfomicina, 54 muestras; Nitrofurantoina, 48 muestras; Gentamicina, 45 muestras y Ciprofloxacina, 31 muestras. La resistencia en mujeres fue mayor para Trimetoprim SMX, con 256 muestras; Ciprofloxacina, 189 muestras; Levofloxacina, 174 muestras; Norfloxacina, 170 muestras y Amoxicilina + Ácido Clavulanico, 165 muestras. La resistencia en hombres fue mayor para TMP-SMX, con 46 muestras; Cefixime, 44 muestras; Cefuroxime, 43 muestras; Ciprofloxacina, 41 muestras y Norfloxacina, 41 muestras.

Sensibilidad general por edad

El análisis mostró una sensibilidad general de todas las ITU. Fosfomicina fue el antibiótico de mayor sensibilidad de 84 muestras en el rango de 0-10 años, con 59 muestras; Gentamicina, con 57 muestras, fue el segundo de mayor sensibilidad; finalmente, Ampicilina+Sulbactam fue el tercero más sensible, con 37 muestras. En el rango de 21-60 años, de 355 muestras, Amikacina mostró sensibilidad en 259 muestras; Fosfomicina, en 247 muestras y finalmente Gentamicina, 224 muestras. En el rango de más de 60 años, de 110 muestras, Amikacina mostró sensibilidad en 86 muestras, Fosfomicina en 75 muestras y Gentamicina en 62 muestras. (Ver tabla 2).

Tabla 2: Principales patrones de sensibilidad y resistencia antibiótica por grupos de edad*

Edad (años)	0-20 (n=114)	21-60 (n=260)	>60 (n=205)
Sensibilidad	Fosfomicina 68.4% (78)	Amikacina 73.1% (190)	Amikacina 69.8% (155)
	Gentamicina 63.2% (72)	Fosfomicina 68.8% (179)	Fosfomicina 69.8% (143)
	Cefixime 50% (57)	Nitrofurantoina 67.7% (176)	Nitrofurantoina 68.3% (140)
	Nitrofurantoina 50% (57)	Gentamicina 64.6% (168)	Gentamicina 57.6% (118)
	Cefuroxime 48.2% (55)	Ceftriaxona 54.6% (142)	Ceftriaxona 51.7% (106)
Resistencia	Trimetoprim/ sulfametoxazol 46.5% (53)	Trimetoprim/ sulfametoxazol 50% (130)	Trimetoprim/ sulfametoxazol 54.1% (111)
	Amoxicilina + ácido clavulánico 32.5% (37)	Ciprofloxacina 39.2% (102)	Ciprofloxacina 51.2% (105)
	Cefadroxilo 28.1% (32)	Norfloxacina 38.8% (101)	Norfloxacina 50.2% (103)
	Ampicilina + sulbactam 27.2% (31)	Levofloxacina 34.6% (96)	Levofloxacina 43.9% (90)
	Cefalexina 25.4% (29)	Amoxicilina + ácido clavulánico 34.2% (89)	Ofloxacino 42% (86)

*No se obtuvo la edad en 23 muestras.

Sensibilidad-resistencia de otras bacterias

Esta investigación logró obtener resultados de otras bacterias ajenas a la *Escherichia coli*. *Enterobacter* tuvo 47 muestras, *Klebsiella* 38 muestras, *Citrobacter* 37 muestras y *Proteus* 17 muestras. Los resultados se reflejan en la tabla 3.

Discusión

A pesar de ser un estudio observacional descriptivo, los resultados poseen un peso importante, ya que, comparados con los de otros estudios de la misma índole, dan a conocer una nueva gama de antibióticos (ya descubiertos) para tratar estas enfermedades. Es importante comprender cómo el uso inadecuado o la subdosificación en las ITU provoca el advenimiento de resistencia, incluso

para antibióticos de amplio espectro. Antibióticos como la Fosfomicina y la Nitrofurantoina son una buena opción para el tratamiento de la mayoría de las ITU resistentes a antibióticos que antes eran la elección para el manejo ambulatorio o intrahospitalario de las mismas (Quinolonas, Cefalosporinas, entre otras).

La Amikacina sigue siendo una de las mejores opciones, pero su uso suele ser reservado, debido a la gama de eventos adversos que presenta y es por esto que se utiliza en el manejo de ITU serias que demuestran resistencia antibiótica. No es una sorpresa encontrar resistencia a Quinolonas y algunas Cefalosporinas de segunda y tercera generación, ya que el uso inadecuado de antibióticos y la venta libre de los mismos provoca que estos niveles sean cada día más altos.

Tabla 3: Principales patrones de sensibilidad y resistencia antibiótica de *Enterobacter sp.*, *Klebsiella sp.*, *Citrobacter sp.* y *Proteus sp.*

Bacteria	<i>Enterobacter sp.</i> (n=47)	<i>Klebsiella sp.</i> (n=38)	<i>Citrobacter sp.</i> (n=37)	<i>Proteus sp.</i> (n=17)
Sensibilidad	Fosfomicina 68.1% (32)	Amikacina 73.7% (28)	Amikacina 86.5% (32)	Gentamicina 76.5% (13)
	Amikacina 66% (31)	Fosfomicina 73.7% (28)	Nitrofurantoina 83.8% (31)	Amikacina 70.6% (12)
	Gentamicina 61.7% (29)	Ceftriaxona 65.8% (25)	Fosfomicina 73% (27)	Ciprofloxacina 58.9% (10)
	Ceftriaxona 53.2% (25)	Ciprofloxacina 65.8% (25)	Ceftriaxona 67.7% (25)	Nofloxacina 58.9% (10)
	Nitrofurantoina 53.2% (25)	Gentamicina 63.2% (24)	Gentamicina 48.7% (18)	Levofloxacina 52.9% (9)
Resistencia	Amoxicilina + ácido clavulánico 68.1% (32)	Amoxicilina + ácido clavulánico 44.7% (17)	Cefaclor 73% (27)	Trimetoprim/sulfametoxazol 52.9% (9)
	Cefaclor 61.7% (29)	Trimetoprim/sulfametoxazol 44.7% (17)	Cefadroxilo 70.3% (26)	Nitrofurantoina 47.1% (8)
	Cefadroxilo 59.6% (28)	Cefixime 34.2% (13)	Amoxicilina + ácido clavulánico 67.6% (25)	Ácido nalidíxico 35.3% (6)
	Trimetoprim/sulfametoxazol 48.9% (23)	Nitrofurantoina 34.2% (13)	Trimetoprim/sulfametoxazol 64.9% (24)	Ampicilina + sulbactam 35.3% (6)
	Norfloxacina 34% (16)	Cefaclor 31.6% (12)	Cefixime, ciprofloxacina, norfloxacina y ofloxacina 59.5% (22)	Azitromicina y Fosfomicina 29.4% (5)

*Tomado de Matriz de Datos Generales

En cuanto a la diferencia entre sexos, se deben realizar subestudios prospectivos que profundicen en las razones. Finalmente, se sabe que las resistencias “endémicas” se deben a múltiples factores ambientales de cada zona, los cuales también deberán de ser dilucidados en nuevos estudios regionales. Bogantes et al. (2004) reportaron una resistencia a Nitrofurantoina para *E. coli*, en 77% de 146 urocultivos positivos, dejando Amoxicilina y TMP-SMX con porcentajes de 45% y 43%, respectivamente⁵. Por su parte, en su estudio también realizado en Costa Rica, Estrada et al. reportan resistencia, para *E. Coli*, a antibióticos como el TMP-SMX, de 38,4%; a Quinolonas como la Ciprofloxacina, de 9,9%, a Cefalotina, de 45%, a Amoxicilina, de 56,2%; la Nitrofurantoina fue resistente en un 11% de 332 urocultivos⁶.

Es recomendable realizar más estudios observacionales, incluso retrospectivos, en todas las zonas del país, con el fin de promover el desarrollo de una guía local para el manejo ambulatorio de las infecciones urinarias de una forma escalonada, con base en los patrones de resistencia que se tienen en la región.

En cuanto a las resistencias, es importante ver que los antibióticos que se manejan en guías internacionales para el manejo de ITU ambulatoria, en este estudio presentan altas tasas, a pesar de no tener una muestra heterogénea de la zona. Es un patrón que se debe tomar en cuenta, como ya se mencionó, para el desarrollo de más estudios.

Con respecto a las bacterias no pertenecientes al género *E. coli*, se nota que la Amoxicilina+Ácido Clavulanico posee una resistencia importante. Las causas de esta resistencia pueden ser muchas, y deberán de ser explicadas en otros estudios, ya sean epidemiológicos o moleculares.

Conclusiones

El desarrollo de programas de vigilancia epidemiológica y farmacológica proveería una herramienta poderosa para disminuir los niveles de resistencia antibiótica, relacionada con causas como la subdosificación y el uso inadecuado de antibióticos, entre otras. Se propone el desarrollo de estudios prospectivos locales para determinar cuáles son los antibióticos que, en efecto, serían de mejor utilidad en el nivel regional.

De mantenerse la creciente tasa de resistencia, los antibióticos se volverán insuficientes para esta clase de infecciones que, con un adecuado manejo, son fáciles de controlar. El presente estudio puede ser base para la derivación de otros, de tipo prospectivo, con el objeto de determinar que muchos antibióticos en realidad han perdido terreno en el tratamiento de ITU.

Los resultados alientan a crear estudios más complejos, determinar que en realidad hay mejores opciones de tratamiento y tener una buena escalada terapéutica con respecto al manejo del paciente.

Limitaciones

Los discos de sensibilidad no fueron los mismos en los diferentes centros de estudio, por lo cual es posible que algunos antibióticos no estuvieran en uno u otro centro.

No se obtuvieron las direcciones de los lugares de procedencia de los pacientes. Con dicho dato, se habría dado una amplitud con respecto a las zonas que poseen mayor prevalencia de ciertas bacterias o resistencia antibióticas en el área metropolitana y se habría conocido la heterogeneidad de estas. Al ser un estudio observacional, puede presentar un sesgo importante, lo cual se buscó evitar al máximo por medio de ajuste a las variables.

Fondos

El estudio fue financiado por cada investigador participante, por lo cual se declara que no existe conflicto de intereses económicos.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los estudiantes de la cátedra de Terapéutica Farmacológica de la Universidad Católica de Honduras del II período académico de 2014, quienes facilitaron la recolección de datos. Igualmente, a los revisores de este artículo: Dra. Bárbara Bribiesca, Dra. Monique Baudrit y Dr. Daniel Bustos. Y, por el apoyo brindado, se agradece a Laboratorios Fiallos, Laboratorios Bueso Arias, UDE, Hospital del Valle, Hospital Bendaña y Centro de Diagnóstico Clínico, de las ciudades de San Pedro Sula y El Progreso, Honduras.

Referencias

1. Pavón-Gómez NJ. Diagnóstico y tratamiento de infección de las vías urinarias en embarazadas que acuden a Emergencia y Consulta Externa del Hospital Bertha Calderón Roque en Managua, Nicaragua. *Perinatol y Reprod humana*. 2013; 27(1):15 – 20.
2. Rodríguez G. Pielonefritis en niños, estudio epidemiológico clínico en el Instituto Hondureño de Seguridad Social. *Honduras Pediatr*. 2005; 25(3):5 – 16.
3. Guevara P, Sara MB, Manrique T. Infecciones urinarias adquiridas en la comunidad: epidemiología, resistencia a los antimicrobianos y opciones terapéuticas *Urinary Infections Acquired in Community: Epidemiology, Resistance to Antibiotics*. 38(2):87–97.
4. Castillo D. Tratamiento de la infección urinaria en el niño. *Honduras Pediatr*. 1968;3(5):254 – 261.
5. Bogantes R, Rodríguez J. Resistencia bacteriana a los antibióticos en infecciones del tracto urinario bajo, en pacientes en consulta externa en el Área de Salud de Palmares. *Fármacos*. 2004; 17:1-2.
6. Estrada N. Estudio retrospectivo sobre resistencia antibiótica en la población del Área de Salud de La Unión, entre enero y diciembre de 2010. *Rev. Médica Costa Rica y Centroam*. 2012;(600):41–5.

Adaptación del proceso de plastinación a los recursos disponibles en países en vías de desarrollo

Autor: Ramos Héctor, MD¹

Afiliación: 1. Presidente Centro de Investigación San Alberto Magno, Universidad Católica de Honduras, San Pedro Sula, Honduras

Correspondencia: Facultad de Medicina, Universidad Católica de Honduras, Campus San Pedro Sula

e-mail: hramos@unicah.edu

Resumen

Antecedentes

El proceso de plastinación desarrollado por el Dr. Gunther von Hagens es una técnica de preservación de tejidos que consta de cuatro pasos principales: embalsamado y disección, deshidratación, impregnación forzada y curado. La plastinación no ha sido introducida en Centroamérica, principalmente por los altos costos que conlleva.

Objetivo

Adaptar el proceso de plastinación a los recursos disponibles en instituciones educativas de países en vías de desarrollo.

Métodos

Se procedió a plastinar un corazón humano. En el proceso de embalsamado y disección, se empleó formalina al 40%; se demoró una semana en este paso. La deshidratación se realizó utilizando acetona pura, y se dejó sumergido en la misma por una semana; tres días a temperatura ambiente y cuatro días en una hielera. La impregnación forzada se realizó adaptando un contenedor de gas a una bomba de vacío y sometiendo la muestra a presiones de -30 pulgadas de mercurio por dos semanas. Finalmente, se roció un catalizador que endureció la muestra, la cual se secó completamente en un período de una semana.

Resultados

El tejido del músculo cardíaco logró impregnarse de manera exitosa con el polímero de poliéster. Entre los inconvenientes observados, se encontró leve oscurecimiento del espécimen y conservación atenuada del aroma original de la resina utilizada. El presupuesto requerido en este proyecto fue de 3.500 lempiras, lo que representa un 0.05% del presupuesto calculado con materiales BIODUR.

Conclusiones

El método utilizado en el presente proyecto vuelve económicamente viable la plastinación para centros educativos de países en vías de desarrollo.

Palabras clave

Plastinación; Resina poliéster; Países en vías de desarrollo

Introducción

El proceso de plastinación desarrollado por el Dr. Gunther von Hagens, en 1977¹, ha revolucionado la manera de abordar el estudio de la anatomía humana. Este se basa en cuatro pasos fundamentales: embalsamado y disección, deshidratación, impregnación forzada y curado. Este procedimiento modifica la composición química de los tejidos hasta obtener una muestra preservada que no permite el crecimiento de bacterias; es seca al tacto, inodora y perdurable². Además, el resultado final conserva de manera casi intacta la forma y la contextura del vivo. Las características mencionadas representan una mejora notable en la calidad y facilidad de instrucción anatómica, en comparación con los métodos tradicionales.

La plastinación no ha sido introducida en Centroamérica por diversos factores, entre ellos, la relativa novedad del proceso y los elevados costos que conlleva. Sin embargo, el Grupo de Investigación Médica de la Universidad Católica de Honduras (GIMUNICAH) decidió implementar el método por primera vez en el país para demostrar con ello el potencial del mismo en el avance de los estudios anatómicos de las ciencias médicas. Esto permitirá actualizar y modernizar los sistemas de enseñanza existentes en Honduras.

Se observó, entre los miembros del GIMUNICAH, que los especímenes para estudio no representan de forma fiel lo ilustrado en los textos. Esto se debe al desgaste que sufren las piezas anatómicas por la manipulación durante las sesiones de disección y la degradación por las formas convencionales de preservación empleadas en la necroteca de la Universidad. Buscando formas de resolver este problema, surge la idea, entre los miembros del GIMUNICAH, de emplear los métodos de conservación de piezas anatómicas desarrollados por el Dr. von Hagens.

Con la aprobación del proyecto de plastinación, por parte del GIMUNICAH, se procedió a elaborar el presupuesto, con base en los materiales comercializados por la compañía BIODUR, propiedad del Dr. von Hagens. Al realizar esta cotización, se encontró que el costo para llevar a cabo el proyecto era sumamente elevado, ya que ascendía a 7 millones de lempiras para la plastinación del primer espécimen humano completo de la Universidad. Enfrentados a este obstáculo, el grupo se vio en la necesidad de adaptar los principios de plastinación al presupuesto brindado por la Universidad, utilizando recursos disponibles en el país.

Método

Se decidió trabajar con tejido cardíaco. Para ello, en el primer paso, consistente en el embalsamado y disección, se procedió a diseccionar un corazón humano, preservando también parte del cayado aórtico. En el tiempo que tardó dicha disección, la muestra se mantuvo sumergida en formalina al 40%, en un recipiente de plástico con una capacidad tres veces mayor a la del volumen del espécimen.

Antes de la deshidratación, la muestra fue lavada con abundante agua para remover la formalina por completo. Luego se trasladó el corazón a un segundo recipiente de plástico, con las mismas dimensiones, pero lleno con acetona. Es esta sustancia la que funciona como solvente para poder realizar posteriormente la impregnación forzada con un polímero. Esta etapa del proceso duró una semana. La muestra permaneció deshidratándose en acetona durante tres días a temperatura ambiente y cuatro días en una hielera.

En el tercer paso, de impregnación forzada, el espécimen fue trasladado a un nuevo recipiente de plástico, en donde se sumergió en polímero de poliéster, el cual es empleado por los habitantes de la costa de Puerto Cortés para cubrir embarcaciones pequeñas denominadas cayucos. Es de hacer notar en este punto que la muestra no es lavada previamente al traslado al polímero. El corazón permaneció en resina por dos semanas sin realizar ninguna otra modificación.

Al terminar el período de catorce días, se sometió el tejido cardíaco a condiciones de vacío. El principio de este paso se basa en que, en estas condiciones, el punto de ebullición de la acetona se reduce al de la temperatura ambiente³. De esta forma, la acetona es liberada en forma de burbujas, mientras el polímero va ocupando espacio en el volumen del tejido. Permaneció en un vacío constante de -30 pulgadas de mercurio por dos semanas.

Finalmente, una vez terminada la impregnación forzada, el espécimen fue preparado para el curado. Para ello, se removió el exceso de resina de la superficie del tejido. Luego se roció con dos onzas de catalizador y se dejó secar por un período de una semana.

Conclusiones

El tejido del músculo cardíaco logró impregnarse de manera exitosa con el polímero de poliéster, permitiendo preservar el órgano para su estudio funcional y estructural. Entre los inconvenientes observados en el proceso, se encontró leve oscurecimiento del espécimen y conservación atenuada del aroma original de la resina utilizada. La adaptación del proceso permitió al grupo reducir el costo del proyecto, invirtiendo en la muestra plastinada un 0.05% del presupuesto original sin afectar dramáticamente la calidad de la muestra.

El método utilizado en el presente proyecto vuelve económicamente viable la plastinación para centros educativos de países en vías de desarrollo.

Fondos

El financiamiento del estudio estuvo a cargo de la Universidad Católica de Honduras.

Agradecimientos

Al Dr. Jaime Núñez, por su asesoría científica. Al Dr. Edgardo Caballero, por su asesoría científica. A Carlos Gámez, Tulio Bueso, Gabriela Ávila, Kevin Robertson, Olga García, Aaron Elvir, Carroll Perelló, Victoria Palomo, Wendy Oseguera, Ernesto Láinez, Julia Jiménez y Aldo Ponce, por su colaboración en el embalsamado y disección. A Daniela Sierra, por la fotografía utilizada en la figura 1. A Miguel Ramos, María Zaldívar y Katheryne Ramos, por su asistencia técnica.



Figura 1. Primer corazón humano plastinado de Honduras

Referencias

- 1.Hagens G. The Idea Behind Plastination. Disponible en: http://www.bodyworlds.com/en/plastination/idea_plastination.html
- 2.Hagens G, Tiedemann K, Kriz W. The current potential of plastination. *Anatomy and Embriology*. Volume 175, Number 4 (1987), 411-421
- 3.Bravo H. Plastinación, una herramienta adicional para la enseñanza de la anatomía. *International Journal of Morphology*. Volume 21, Number 3: 475-480, 2006

Comentemos sobre: El Dr. Carlos Finlay y su repercusión en el control de la fiebre amarilla

Autor: Castillo-Marcano Julio, MD¹

Afiliación: 1. Gerente Médico Eliquis y Enfermedades Raras, Pfizer América Central y Caribe.

Correspondencia: Edificio Meridiano, Piso 7, Escazú, San José, Costa Rica

Email: julio.castillo@pfizer.com

Sería realmente una ignominia no ligar el nombre y la obra de Carlos Juan Finlay Barrés a la salud pública y, muy específicamente, a la fiebre amarilla. De igual manera, decir que “el hombre mosquito” -como lo trataban muchos de manera burlesca-, impactó con sus hallazgos a la lucha antiamarilica dentro de sus fronteras, también es de las más grandes injusticias que pudieran cometerse para un científico de la talla del Dr. Finlay, cuyo hallazgo favoreció, no solo emprendimientos políticos, como la ocupación de Cuba por parte de los Estados Unidos a inicios del siglo 19, sino también desarrollos de ingeniería con repercusión en el comercio mundial, como fue la creación del canal de Panamá.

Creo prudente comentar brevemente sobre las teorías de transmisión de la fiebre amarilla o “vómito negro”, como era conocida para aquellos momentos; de igual manera, dar algunas pinceladas sobre la situación epidemiológica por aquellos no tan lejanos años. La primera evidencia de la fiebre amarilla data de 1648, cuando la civilización maya registró la ocurrencia de un brote de la enfermedad, en Yucatan y Guadalupe. A juzgar por la situación actual -a nivel mundial- de esta enfermedad, parece ficción imaginar que pudo haber impactado zonas geográficas tan lejanas como África y el Caribe e, incluso, haberse extendido por la costa atlántica de Estados Unidos; todo esto, antes de la era de la vacunación antiamarilica y, por ende, antes de que se conociera el ciclo de vida de esta enfermedad

tropical. Se cree que esta enfermedad llegó como herencia de África entre las centurias decimoquinta y decimonovena, con la trata de esclavos y el comercio. No existen reportes escritos, de parte de los egipcios, romanos, griegos y europeos de la Edad Media; sin embargo, hay un registro de dicha enfermedad, de 1495, poco después de la conquista de América por Cristóbal Colón, luego de la batalla de Vego Real o Cerro Santo, la cual tuvo lugar en “La Hispaniola” (actual República Dominicana) en la que se enfrentó el ejército de Cristóbal Colón con los indios nativos.

Durante algunas centurias, la fiebre amarilla fue un aliado de los nativos del Caribe, frente a los intentos colonizadores de Europa, ya que cobró vidas de ingleses, franceses y españoles. En el siglo dieciocho, existían dos teorías etiológicas: la teoría miasmática, que postulaba que la infección estaba relacionada a características atmosféricas -“suciedad”- y la teoría de fómites, que establecía que la transmisión tenía que ver con el contacto con ropa, materiales o superficies contaminadas por el agente causal.

Carlos Juan Finlay nació en Cuba el 3 de diciembre de 1833, en Puerto Príncipe (actual Camagüey). Hijo de un médico escocés -Edward Finlay- quien fuera entrenado en Edinburgo y Le Havre (Francia). Edward y su hermano Robert, como miembros de la “Legión Británica”, se unieron al ejército de liberación de Simón Bolívar en Suramérica. Luego de haber desembarcado, Edward se estableció en Trinidad, en 1826, mientras que su hermano pasó a luchar junto a Bolívar, en Venezuela. Ya en Puerto Príncipe, Edward se dedicó a practicar medicina general y oftalmología; el viaje desde el viejo continente, le traería bálsamo al corazón, al conocer y contraer nupcias con la que sería la madre de Carlos Juan, Elizabeth de Barrés (de origen francés). En 1831, se mudaron de Trinidad a Cuba y se establecieron en Puerto Príncipe. De ahí, al cabo de un año de haber nacido

Carlos, pasaron a La Habana. La niñez de Carlos transcurrió de forma muy feliz y bajo un especial cuidado en la hacienda de café del padre, en las cercanías de Alpízar. Su formación inicial, la cual incluyó español, inglés y francés, fue impartida por Annie, tía paterna cuya educación transcurrió en Edinburgo. A temprana edad (11 años), saboreó el destierro en pro de una excelencia educativa, siendo Europa (La Havre-Francia) su destino; sin embargo, la salud lo obligó a regresar al cabo de solo dos años, cuando sufrió de una Corea de Sydenham y quedó con trastornos del habla. Fue obligado en 1848 a viajar a Inglaterra y luego a Mainz (Alemania), donde permaneció por un año, dado que el clima sociopolítico en París no le permitió regresar a la escuela donde comenzó sus estudios. Luego de dominado el alemán, deseaba regresar a Francia a culminar sus estudios secundarios y enrolarse en la escuela de Medicina; sin embargo, nuevamente los quebrantos de salud lo hicieron volver a su tierra natal (Cuba), en esta oportunidad aquejado de fiebre tifoidea.

Debió realizar los estudios médicos en Estados Unidos de Norteamérica, en Filadelfia, en el Jefferson Medical College, en virtud de que sus estudios primarios y secundarios fueron consumados en otras latitudes. Egresó de la antedicha escuela en 1855. Durante esta época de su vida, Finlay contó con el acompañamiento de S. Weir Mitchell como amigo y mentor, quien fue médico destacado de Filadelfia y oriundo de dicha ciudad pero entrenado en Europa, con una predilección al estudio de la neurología, tanto, que se le conoce como el fundador de la Sociedad Americana de Neurología y como su primer presidente.

A su regreso a Cuba, tuvo dificultades para revalidar el título, en virtud de las situaciones que le dejó la Corea de Sydenham como herencia. No fue sino hasta 1857, cuando recibió la autorización para trabajar en su país de origen. En el deseo ferviente de especializar sus ya connotados estudios médicos, se movió a París en 1860, en donde estudiaría Medicina Interna y Oftalmología, bajo la tutela de Armand Trousseau. De regreso en Cuba, dedicó sus primeros años a trabajar en provincia (Matanzas) y, finalmente, en 1863, se mudó a La Habana, en donde contrajo nupcias al

cabo de dos años con la también trinitaria de ancestros escoceses, Adélaïde Shine.

Desde los inicios de su ejercicio profesional, Finlay tuvo mucho interés en situaciones epidemiológicas de gran impacto para su país, como lo eran la fiebre amarilla y el cólera. Para el momento en que la curiosidad científica de Finlay fijó su rumbo en la fiebre amarilla, poco se conocía en torno a esta enfermedad, salvo sus efectos devastadores; tanto así, que se le llamaba la “plaga impertérrita de los visitantes extranjeros” o el “mayor enemigo de los soldados españoles”. Quizás la primera observación de Finlay en relación con la teoría del mosquito como vector de la fiebre amarilla, fue la evidencia del incremento en la prevalencia de la densidad de mosquitos y su correlación con la severidad de los brotes. Sin embargo, desde el punto de vista fisiopatológico, Finlay -quien fuera elegido por el Gobierno de Cuba como el contacto con la primera comisión de EE.UU. para la fiebre amarilla en 1879- demostró gran interés por el hallazgo del patólogo de New Orleans, Stanford Chaillé, que permitió deducir que la lesión primaria de la fiebre amarilla debe ocurrir en el endotelio, el cual se encuentra debilitado, por efecto del agente infeccioso, con la consecuente situación de permitir el paso de eritrocitos intactos, lo que produce las hemorragias típicas de esta condición mórbida. Inicialmente, Finlay fue partidario de la teoría miasmática; sin embargo, luego de la evidencia patológica comentada previamente, era claro que esta situación patológica no podía ser causada por un miasma o algún “vapor venenoso”.

Pasado este momento, tocaba identificar el probable vector de tan abominable enfermedad, empresa que no hubiese podido lograr de no ser por el apoyo del naturalista Felipe Poey Aloy. En diciembre de 1880, Finlay comenzó su investigación en torno a los mosquitos. Hizo revisión de 600 especies, pero finalmente llegó a dos opciones: el zancudo patas largas y el pequeño mosquito *Culex*; decidió decantarse por este último, en virtud de sus hábitos domésticos, hábito de alimentación diurno, patrón de vuelo corto y depósito de huevos en agua estancada. Esta disertación entomológica dio como resultado final la focalización del *Culex fasciatus* (conocido actualmente como *Aedes aegypti*), como la especie causal de la transmisión de la fiebre amarilla. De aquí en adelante solo tocaba probar que efectivamente este insecto

era el vector de la tan nombrada enfermedad para aquel momento. Una vez obtenido el permiso correspondiente, Finlay procedió a someter a la picadura de este insecto -habiéndose picado previamente a un paciente con fiebre amarilla- a 20 individuos sanos. La primera inoculación ocurrió el 30 de junio de 1881, sobre la humanidad de Francisco Beronati, soldado español de 22 años de edad y quien desarrolló fiebre, ictericia y albuminuria. Así fue como en 1881 presentó su primer artículo a la Academia Real de Medicina, Física y Ciencias Naturales de La Habana y ante la Conferencia Internacional Sanitaria, en Washington DC. Aprovecho para rescatar algunas palabras dichas en esta presentación: "Me siento convencido que cualquier teoría que atribuya el origen y la propagación de la fiebre amarilla a influencias atmosféricas, a condiciones meteorológicas y miasmáticas o a la inmundicia o al descuido de las precauciones generales de higiene, debe ser considerado absolutamente indefendible". Y finalmente argumentó: "... las condiciones meteorológicas que son más favorables al desarrollo de la fiebre amarilla son aquellas que contribuyen al incremento del número de mosquitos." En esta primera etapa de la investigación, Finlay logró solo 5 inoculaciones que resultaron en lo siguiente: un caso leve, 2 casos en los que no fue aparente, pero en los cuales pareció haber ocurrido inmunidad y 2 casos no descriptivos que fueron llamados fiebre efímera. En relación con esto, Finlay afirmó: "Estos experimentos son ciertamente favorables a mi teoría, pero no deseo exagerar su valor en considerarlos como finales... Entiendo demasiado bien que nada menos que una demostración absolutamente incontrovertida se requerirá antes que la generalidad de mis colegas acepten la teoría por completo en desacuerdo con las ideas que hasta ahora prevalecieron en torno a la fiebre amarilla". Finlay prosiguió en su trabajo de inoculación y, para junio de 1900, ya había inoculado a 102 voluntarios. En estos ensayos se cuidaba de proteger a los individuos de formas graves de la enfermedad y permitía solo una inoculación a cada uno.

A pesar de estos resultados, la teoría de Finlay no logró la mejor recepción por parte de los médicos de las antedichas sociedades. De hecho, fue recibido con incredulidad y burla por sus colegas. Hay algunos autores que comentan, en relación con la situación política y económica entre España,

EE.UU. y Cuba, que esta jugó en contra de la importancia del hallazgo. No fue sino hasta 20 años después, durante la guerra entre EE.UU. (aliados a Cuba), contra España, cuando en el marco de la Cuarta Comisión Norteamericana para el Estudio de la Fiebre Amarilla, se confirmó la teoría, aun cuando tampoco se dio el debido reconocimiento al Dr. Finlay en ese momento. La creación de dicha comisión fue solicitada por el General Sternberg, en razón de que la fiebre amarilla había llevado la vida de 2000 soldados, mientras que el propio enfrentamiento bélico había dado solo cuenta de 400. Dicha comisión estaba compuesta por el Mayor Walter Reed (encargado) y los cirujanos James Carroll, Aristides Agramonte y Jesse Lazear (quien murió a causa de la inoculación de fiebre amarilla). Esta comisión se acercó a Finlay, con cierta reticencia, quien gustosamente le ofreció unas larvas del otrora *Culex fasciatus*, con las que se llevó a cabo un experimento, colocando en 2 edificios separados individuos en contacto con fómites de pacientes con fiebre amarilla e individuos en contacto con mosquitos infectados; de esta manera, la comisión confirmó la teoría de Finlay en relación con la transmisión de la fiebre amarilla, lo que permitió desarrollar las medidas de control que permitieron, por un lado, el objetivo político de EE.UU. de adosar a Cuba a su territorio. Pero adicionalmente, permitió retomar una obra tan importante como el canal de Panamá, que había sido abandonada por los franceses a finales del siglo dieciocho.

Carlos Finlay murió el 20 de agosto de 1915, a los 82 años de edad, tras dedicarse en Cuba a organizar la red de higienistas y sanitarios con miras al control epidemiológico de las enfermedades. Adicionalmente, ocupó importantes posiciones en la alta gerencia de salud promoviendo la escritura de los códigos legales que rigen a la salud y fue uno de los fundadores de la Oficina Sanitaria Internacional de las Repúblicas de América (actual Organización Panamericana de la Salud). Fue nominado al Nobel de Fisiología y Medicina por Ronald Ross y Alphonse Laveran, de forma independiente; fue condecorado con la Legión de Honor de Francia; recibió un Grado Honorario por parte del Jefferson Medical College; se convirtió en miembro honorario del Colegio de Médicos de Filadelfia y fue condecorado con la medalla de Mary Kingsley, de la Escuela de Medicina Tropical de Liverpool. El 3 de diciembre de 1953, la Confederación Panamericana en Dallas,

Texas, decidió establecer este día, como el Día Internacional del Médico, para celebrar la vida y obra de Carlos Juan Finlay Barrés.

No finalizo la disertación de la vida de este notable científico, sin comentar sobre una “fé de erratas” de la historia, en relación con la observación del mosquito como transmisor de la fiebre amarilla. Para 1853, el médico de origen antillano (isla de Guadalupe) pero erradicado en Venezuela, Louis Daniel Beauperrhuy Desbonnes (1807-1871), comentó en la siguiente publicación: Beauperrhuy L. D. Pathologie sur une variété de forme de la Pustule Maligne due a la piqued d'un insecte de la famille des Acariens. Comptes Rendus des Science de L' Académie de Sciences. 1861;52(21):1076-1077, sus hallazgos en torno a las investigaciones hechas en Cumaná, que daban cuenta del rol del *Aedes aegypti* en la transmisión de la fiebre amarilla y afirmaba: “...la causa de la enfermedad no es un agente miasmático ideal, insensible a nuestros medios de investigación: son agentes, a la verdad imperceptibles a la simple vista, pero visibles examinados microscópicamente...”. Esta publicación permaneció ignorada por 50 años, momento en el que se dio el crédito a tales hallazgos.

Concluyo citando las palabras del médico canadiense, padre de la medicina interna, William Osler (1849-1919): “En las ciencias, el crédito se da al hombre que convence al mundo, no al hombre a quien se le ocurrió inicialmente la idea”. De esto sufrieron Beauperrhuy y Finlay, respectivamente.

Referencias

1. Enrique Chaves-Carballo, MD. Carlos Finlay and Yellow Fever: Triumph over Adversity. *MILITARY MEDICINE*, 170, 10:881, 2005
2. Tan SY, MD, JD and Sung H, MD. Carlos Juan Finlay (1833-1915): of mosquitoes and yellow fever. *Singapore Med J* 2008; 49 (5) : 370
3. Biografía Dr. Carlos Juan Finlay Barrés
4. Daniel Liebowitz. Carlos Finlay, Walter Reed, and the politics of imperialism in early tropical medicine. *The Pharos/Winter* 2012
5. John R. Pierce, COL, MC, USA (Ret.); James V. Writer, MPH. Solving the Mystery of Yellow Fever: The 1900 US Army Yellow Fever Board. *MILITARY MEDICINE*, 166, Suppl. 1:003, 2001
6. Miguel A. Chiong, MD. Dr. Carlos Finlay and yellow fever. *CMAJ*, VOL. 141, DECEMBER 1, 1989
7. CDC. Yellow Fever History timeline
8. Jefferson Medical College. University Archives and Special Collections. Carlos Finlay
9. Discurso de Orden del doctor Rafael Muci-Mendoza, durante el acto de posesión como Miembro Correspondiente Extranjero de la Academia Nacional de Medicina de Colombia, el martes 05 de diciembre de 2013

Eventos recomendados

2016 Cardiovascular Summit: Solutions for thriving in a time of change

American College of Cardiology

17-20 febrero, 2016

Las Vegas, Nevada, Estados Unidos de América

2016 Congreso Europeo de Psiquiatría

European Psychiatric Association

12-15 marzo, 2016

Madrid, España

2016 Annual Scientific Session and Expo

American College of Cardiology

2-4 abril, 2016

Chicago, Illinois, Estados Unidos de América

2015 Annual International Conference of ADI

Alzheimer's Disease International

21-24 abril, 2015

Budapest, Rumania

2015 Annual Meeting

American Psychiatric Association

14-18 mayo 2016,

Atlanta, Georgia, Estados Unidos de América

Lecturas recomendadas

Bernabe R et al. Drug regulators and ethics: which GCP issues are also ethical issues? *Drug Discov Today* 2015; Nov 20. Pii:S1359-6446 (15) 00425-0. Doi:10.1016/j.drudis.2015.11.006.

Utility and limitations of measures of health inequities: a theoretical perspective. *Glo Health Action* 2015 Sep 9; 8:27591. Doi: 10.3402/gha.v8.27591. eCollection 2015.

Pratt B, Hyder AA. Applying a global justice lens to health systems research ethics: an initial exploration. *Kennedy Inst Ethics J* 2015 Mar; 25 (1):35-66. Doi:10.1353/ken.2015.0005

Instrucciones para el autor

Los manuscritos que se sometan a consideración para ser publicados en esta revista, deberán ajustarse a las consideraciones éticas y a los criterios técnicos establecidos en los “Requisitos uniformes para manuscritos sometidos a revistas biomédicas”, del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas.

A continuación, se presentan los elementos esenciales que deberán contener los artículos:

A. Página de título:

Título: Debe incluir toda la información necesaria para su recuperación electrónica. No debe contener abreviaturas.

Autores: Nombre y apellidos del autor o autores y su afiliación institucional.

Nombre de departamento (s), institución (es) donde se realizó el trabajo.

Descargo de responsabilidad (si hay alguno).

Correspondencia: Nombre y dirección postal, número de teléfono y de fax del autor a quien se debe dirigir la correspondencia.

Fuentes de apoyo: listado de quienes contribuyeron económicamente, con equipo, medicamentos u otros.

Título corto: máximo 40 caracteres (incluyendo letras y espacios) en el pie de página de esta sección.

Cantidad de páginas, figuras y cuadros (si el artículo las posee).

B. Página de conflicto de interés: consiste en una declaración de todos los potenciales conflictos de interés que puedan tener los autores. Para efectuar dicha declaración, puede usarse el formato ubicado en la siguiente dirección: http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf.

C. Cuerpo del manuscrito

Resumen: Esta sección debe proveer el contexto del estudio, así como su propósito, el procedimiento(s) básico(s), los hallazgos, las conclusiones y fuentes de apoyo. No deben usarse abreviaturas, referencias o notas al pie de página

Introducción: Detalla el propósito del artículo (esto es, la naturaleza del problema y su importancia). Señala el objetivo o la hipótesis a ser comprobada. No debe, de modo alguno, incluir datos o conclusiones.

Métodos: Describe con claridad el diseño del estudio, los métodos de selección de participantes (si los hay), los instrumentos, los análisis de laboratorio, los procedimientos y los análisis estadísticos empleados.

Resultados: Presenta los resultados en secuencia lógica en el texto. Puede contener cuadros e ilustraciones. No deberán repetirse en el texto, aquellos datos presentados en cuadros o ilustraciones. Los cuadros y las ilustraciones se numeran consecutivamente con números arábigos, y se presentan en forma individual, con el título centrado y cualquier nota explicativa en la parte inferior. Las figuras e imágenes deberán ser de calidad profesional; cuando se trate de rayos X, patologías o escaneos, estos deberán acompañarse de sus respectivas unidades o marcas.

Discusión: Debe enfatizar los aspectos nuevos e importantes aportados por el estudio y las conclusiones que se pueden obtener con la evidencia disponible. No deberá repetirse la información brindada en otras secciones.

Referencias: Se sigue el sistema recomendado para revistas biomédicas (www.ICMJE.org). Deberán ser numeradas en forma consecutiva, según el orden en el que se mencionan por primera vez en el texto. Debe evitarse utilizar citas de comunicaciones personales o material no publicado (incluyendo tesis y material de conferencias); estas se pueden anotar entre paréntesis

Extensión: El tamaño de los artículos debe ser de un máximo de 5 páginas (10 páginas en Word, letra arial 11, con interlineado de 1.5).

Los manuscritos (un original firmado y una copia en CD compatible con ambiente Windows) deberán ser enviados a la siguiente dirección:

Revista Perspectivas en Investigación

Instituto Pfizer para la Ciencia y la Investigación
(IPCI)

Departamento Médico

Pfizer Zona Franca S.A.

Edificio Meridiano, Piso 7

Escazú, San José

P.O Box 10202-1000 San José

Costa Rica

Junto al manuscrito original, el autor deberá adjuntar la declaración de transferencia de derechos a la revista, cuyo formato está disponible en www.pfizercac.com, sección Revista Perspectivas en Investigación.



Impreso en Enero 2016 • Printing Technique S.A. Costa Rica
800 ejemplares
Edición: BRL Research Ltda.

