



Revista de la Asociación Médica Argentina

I.S.S.N. 0004-4830



BICENTENARIO DE LA INDEPENDENCIA
ARGENTINA 1816 - 2016

NOTICIA SOCIETARIA

**Entrega de las Becas Florencio Fiorini
Asociación Médica Argentina**

17 de marzo de 2016

ARTÍCULO ORIGINAL

Estado actual de la gonorrea

*Dres Susana Diana García, Ricardo Hugo Casco, Mirta
Olga Losada, Beatriz Elizabeth Perazzi, Carlos Alberto Vay,
Ángela María Rosa Famiglietti*

**Enterobacterias portadoras de KPC en un
hospital universitario**

*Dres Marcela Nastro, Stella de Gregorio, Hernán Rodríguez,
Javier Farina, Mónica Foccoli, Carlos Vay, Ángela
Famiglietti*

**La anatomía y las prácticas adivinatorias en las
antiguas civilizaciones**

*Dres Ricardo J Losardo, Octavio Binvignat Gutiérrez,
Rolando Cruz Gutiérrez, Santiago Aja Guardiola*

ACTUALIZACIÓN

Neuroética. Ética de la neurociencia

Dr Humberto Oscar Chade

Los eosinófilos: ¿sólo parasitosis y alergia?

Dr Ángel Alonso



VOLUMEN 129

2/2016

JUNIO DE 2016

1891

LUIS GÜEMES

(1856-1927)

ASOCIACIÓN MÉDICA ARGENTINA

Luis Güemes, nieto del General Martín Miguel de Güemes, nació en Salta en 1856. Su propio padre sufrió un exilio transitorio en Perú donde llevó una vida de hidalgo empobrecido. Luis completó sus estudios secundarios en Salta, se trasladó a Buenos Aires para cursar a partir de 1873 la carrera de medicina en la Universidad de Buenos Aires de la cual



Dr Luis Güemes

egresó como Doctor en Medicina en 1879.

Por un tiempo el Dr Pedro A Pablo le facilitó su consultorio, pues Güemes carecía de los recursos necesarios para montar uno propio. Con el primer dinero ahorrado viajó entonces a París, pero no para especializarse sino más bien se inscribió como alumno;

cursó toda la carrea en la Sorbona y se doctoró allí por segunda vez en 1887 con una tesis sobre Hemosalpingitis. Visitó luego la exposición de Higiene de Londres, y viajó a Viena y Berlín.

Dos años después, ya en la Argentina, comenzó una carrera brillante, destacándose en ella el haber sido Miembro de la Academia Nacional de Medicina en 1895 y titular de la Cátedra de Medicina Clínica de la UBA en 1897.

Además, su consultorio permaneció siempre lleno de pacientes. Lo llamaban el mago de la medicina y había incorporado elementos de la psicología en sus tratamientos; al respecto, solía decir que la moral y el ánimo tenían influencias sobre la salud. Recordemos que la tesis con que se doctoró por primera vez, en Buenos Aires, se tituló "Medicina Moral" y en su prólogo afirmaba "los fenómenos psíquicos [deben] se considerados en la etiología, simantología y el tratamiento de las enfermedades". Fue médico de cinco presidentes argentinos: Bartolomé Mitre, Nicolás Avellaneda, Juárez Celman, Quintana, Victorino de la Plaza y Sáenz Peña.

Desde 1907 se comprometió también con el quehacer del país y fue elegido senador nacional por Salta en 1907, alcanzando la Presidencia Provisional del mismo. Entre los proyectos que le fueron caros y que llegaron a concretarse merecen recordarse la construcción del Hospital Naval y la del ferrocarril Salta-Antofagasta.

En 1912 fue designado Decano de la Facultad de Medicina de Buenos Aires por unanimidad de votos. Ello no le impidió continuar su carrera docente, pues abandonó la jefatura de la Cátedra recién en 1921; dos años después la Facultad le dedicaba un libro, Homenaje al D. Luis Güemes. Falleció en Buenos Aires el 9 de diciembre de 1927.

El monumento en homenaje al Doctor Luis Güemes es obra de Agustín Riganelli (1890-1949), quien no tuvo una formación académica sino que comenzó como tallista carpintero y ebanista, y su genio hizo que rápidamente experimentara con otros materiales y obras más importantes.

En 1914 se presentó en la Salón Nacional, pero sin éxito, lo que lo llevó, junto con otros artistas, a organizar el Salón de los Rechazados. Formó parte del movimiento de Artistas del Pueblo junto a José Arato, Adolfo Bellocq, Guillermo Facio Hebequer y Abraham Vigo, opositores al estilo académico favorecido por las instituciones relacionadas al quehacer artístico nacional.

En su obra se destaca la temática social, se ocupa de los trabajadores, los pobres, los niños desprotegidos y la figuras de mujeres como madres y compañeras del hombre, como su famosa Mujer del Pueblo del Museo Nacional de Bellas Artes de la CABA.

Su primer logro fue el Premio que le otorgaran a su obra Errabundo, que expuso en una muestra personal en la Galería Costa en 1920. A



Agustín Riganelli

partir de entonces su carrera tomó vuelo y en un par de años recibió premios nacionales y municipales, y en 1921 viajó a España para levantar el monumento en conmemoración al vuelo del Plus Ultra.

En los años '30 y '40 su labor es constante, alcanzando el Primer Premio y Medalla de Oro del Salón Municipal y más tarde la Medalla de Plata en la Exposición Internacional de París. Falleció en 1949.

Lic Guillermo Couto
Secretario Administrativo

REVISTA DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA ARGENTINA

1891 - 2016

I.S.S.N. 0004-4830 - Fundada en agosto de 1891

Considerada de interés legislativo nacional - Resolución 17/05/2000

Av. Santa Fe 1171 - (C1059ABF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Teléfono: 5276-1040 y líneas rotativas / Fax: (54-11) 4811-1633

E-mail: info@ama-med.org.ar

Página web: <http://www.ama-med.org.ar>

Personería Jurídica N° C. 467 - 4 de agosto de 1914

Entidad exenta, reconocida por la AFIP, en virtud del art. 20, inc. f, de la Ley 20.628

Inscritos en el Registro Nacional de Entidades de Bien Público. Resolución 536 N° 61842, 10 de abril de 1984

Premio A.P.T.A. - F. Antonio Rizzuto a la mejor revista médica, año 1968

Presidente de Honor

Prof Dr Elías Hurtado Hoyo (7390/5)

COMISIÓN DIRECTIVA 2015 - 2019

Presidente

Dr Miguel A Galmés (16619/1)

Prosecretario

Dr Jorge Gorodner (9128/8)

Vocales Titulares

Dra Nora Iraola (12435/5)

Vicepresidente

Dr Miguel Falasco[†] (10179/6)

Tesorero

Dr Vicente Gorrini (15732/4)

Dr Gustavo Piantoni (13208/5)

Dr Rodolfo Jorge Bado (14711)

Secretario General

Dr Carlos A Mercau (33207/4)

Secretario de Actas

Dr Roberto Reussi (12263/1)

Vocales Suplentes

Dr Armando E Guglielminetti (7063/4)

Dr Miguel Ángel Falasco (30590)

ADSCRIPTOS A LA PRESIDENCIA: Dr Tomás Andrés Cortés (11601) - Dr Eusebio Arturo Zabalúa (13710) - Dr Bernardo Yamaguchi (23340) - Dr Enrique Francisco E Labadie (6268) - Dr Abraham Lemberg (3498) - Dr Jorge Mercado (14146) - Dr Hugo Pablo Sprinsky (20953) - Dr Walter Adrián Desiderio (23227) - Dr Luis Hilarión Flores Sierra (25137) - Dra Analía Pedernera (14795) - Dr Alejandro Jesús Diz (16497) - Dr Néstor Carlos Spizzamiglio (16929) - Dra Rosa Álvarez de Quantín (11264) - Dr Carlos Mosca (15076) - Dr Héctor A Morra (15183) - Dr Luis Romero (11227)

TRIBUNAL DE HONOR

Miembros Titulares

Dr Eduardo Abbate (9314/1)

Dr Ángel Alonso (10896)

Dr Heraldo Nelson Donnewald (9043/3)

Dr Leonardo H Mc Lean (6885/4)

Dr Víctor Pérez (5314/4)

Dr Román Rostagno (9807/5)

Miembros Suplentes

Dr Mario Bruno (12357/4)

Dr Germán Falke (31714/5)

Dr Horacio López (14518/5)

Dr Daniel López Rosetti (21392/59)

Dr Juan J Scali (27242/0)

Dra Lidia Valle (16932/3)

TRIBUNAL DE ÉTICA PARA LA SALUD (TEPLAS)

Miembros Titulares

Dr Fabián Allegro (29815/5)

Dr Horacio A Dolcini (9951/5)

Dr Juan C García (36953/5)

Dra L Nora Iraola (12435/5)

Dr Miguel Vizakis (35379/9)

Miembros Suplentes

Dr Leopoldo Acuña (43023)

Dra Raquel Inés Bianchi (44392)

Dr Jaime Bortz (33732)

Dr Alberto Lopreiato (15535/4)

Dr Pedro Mazza (7635/2)

Asesor Letrado Honorario

Dr Hernán Gutiérrez Zaldívar (31864/5)

Asesor Letrado Alterno

Dr Carlos do Pico Mai

Relaciones Institucionales

Lic Fernando Portiglia Tade (42264)

Administrador

Sr Guillermo E Couto

Biblioteca

Dr Rodolfo Maino (9399-5)

Revista de la Asociación Médica Argentina - Volumen 129, número 2 de 2016. Editor responsable: Asociación Médica Argentina.
Director: Prof Dr Ángel Alonso. Domicilio legal: Av. Santa Fe 1171 (C1059ABF), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.
Dirección Nacional del Derecho de Autor: N° 294.953



ASOCIACIÓN MÉDICA ARGENTINA

VOLUMEN 129 - Nº 2 - JUNIO DE 2016

SUMARIO

NOTICIA SOCIETARIA	Entrega de las Becas Florencio Fiorini Asociación Médica Argentina <i>17 de marzo de 2016</i>	3
ARTÍCULO ORIGINAL	Estado actual de la gonorrea <i>Dres Susana Diana García, Ricardo Hugo Casco, Mirta Olga Losada, Beatriz Elizabeth Perazzi, Carlos Alberto Vay, Ángela María Rosa Famiglietti</i>	6
	Enterobacterias portadoras de KPC en un hospital universitario <i>Dres Marcela Nastro, Stella de Gregorio, Hernán Rodríguez, Javier Farina, Mónica Focoli, Carlos Vay, Ángela Famiglietti</i>	10
	La anatomía y las prácticas adivinatorias en las antiguas civilizaciones <i>Dres Ricardo J Losardo, Octavio Binvignat Gutiérrez, Rolando Cruz Gutiérrez, Santiago Aja Guardiola</i>	13
ACTUALIZACIÓN	Neuroética. Ética de la neurociencia <i>Dr Humberto Oscar Chade</i>	23
	Los eosinófilos: ¿sólo parasitosis y alergia? <i>Dr Ángel Alonso</i>	35

DIRECCIÓN EDITORIAL

Director

Dr Ángel Alonso
Profesor Emérito de Microbiología (UBA), CABA.

Subdirector

Dr Horacio López
Profesor Emérito de Infectología (UBA), CABA.

Secretarios Editoriales

Dr Daniel Carnelli
Clorox Argentina S.A.
Munro - Pdo. de Vicente López, Buenos Aires.

Dra Betina Dwek
Clínica Bazterrica. CABA.

Dr Miguel Ángel Falasco
Hospital Interzonal Gral de Agudos
Dr Pedro Fiorito, Avellaneda, Buenos Aires.

Consejo Editorial

Dr Juan Álvarez Rodríguez

Dr Rodolfo J Bado

Dr Alfredo E Buzzi

Dr Silvia Falasco

Dr Carlos Mercáu

Dr Juan Carlos Nassif

Dr Federico Pérgola

Dr Néstor Spizzamiglio

Dr León Turjanski

Dr Lidia Valle

Producción Gráfica

Raúl Groizard

Corrector Literario

Hernán Sassi

Diseño y Armado Digital

Candela Córdova

Diseño y retoque de foto tapa

Rolando Michel

Las fotografías fueron realizadas por el fotógrafo independiente Enrique Mourgués

Entrega de las Becas Florencio Fiorini Asociación Médica Argentina

17 de marzo de 2016

En un acto organizado por la Fundación Florencio Fiorini y la Asociación Médica Argentina, se concretó la entrega de 15 Becas Estímulo para Investigación en Medicina el pasado 17 de marzo en la Sede de la AMA de Santa Fe 1171.

En el estrado recibieron a los nuevos becarios, el Sr Presidente de la Fundación, CP Carlos Martínez; el Sr Presidente de la AMA, Prof Dr Miguel Galmés; el Sr Presidente de la Academia Nacional de Medicina, Académico Roberto Pradier; el Sr Presidente de Honor de AMA, Prof Dr Elías Hurtado Hoyo; el Sr Director Médico de la Fundación Fiorini, Prof Dr Castagneto; y en representación del Sr Ministro de Salud, la Sra Subsecretaria de Políticas, Regulación y Fiscalización, Dra Kumiko Euguchi.

Entre el público presente, además de los ganadores y sus familias, y los alumnos del Curso de For-

mación de Investigadores Clínicos, se encontraban representantes de instituciones médicas y asociaciones profesionales del sector; la Sra Presidente de LAL-CEC, Dra María Graziella Donnet; y la Sra Directora de Gestión del Conocimiento Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, Dra Laura Antonietti. Por otra parte, enviaron su adhesión al acto, el Sr Decano de la Facultad de Medicina de UBA, Dr Sergio Provenzano; y el Dr Jorge Cabana, Presidente de la Sociedad Argentina de Pediatría.

Actuaron como jurados de las Becas 2016, los Dres Castagneto, Miguel Ángel Galmés y el Dr Antonio Raúl de los Santos, a quienes se les agradeció la difícil tarea de seleccionar a los ganadores de entre los muchos y valiosos trabajos presentados.

El Sr Presidente de la AMA Prof Miguel Galmés, luego de agradecer al público concurrente y felicitar



De izquierda a derecha: Dres Kumiko Euguchi, Elías Hurtado Hoyo, Carlos Martínez, Miguel Ángel Galmés, Roberto Pradier y Horacio Castagneto.

a los ganadores, quiso destacar la importancia del acto que se celebraba, porque con el otorgamiento de las becas se fomenta la investigación entre los médicos, particularmente éstas, dedicadas a los más jóvenes profesionales. Recordó también que la respuesta de la comunidad médica había sido inmediata y cada año se habían multiplicado los trabajos recibidos. Por ello la AMA aceptó con sumo interés la propuesta de la Fundación Florencio Fiorini en 2003, año en que se abrió el primer concurso con la certeza que seguía así incentivando la actividad expresa en sus estatutos. Y en relación con la investigación recordó a los tres Premios Noveles científicos argentinos, los Dres Bernardo Houssey, Federico Leloir y César Milstein, quienes como integrantes de la Sociedad Argentina de Biología presentaron innumerables trabajos científicos en la AMA, de la cual la Sociedad era entonces una sección. Y la idea de estas becas es favorecer el espíritu de investigación. Les dio la bienvenida a la AMA a los nuevos becarios, que gozarán también de una beca como socios de la AMA por dos años, deseándoles la mayor de las suertes en sus trabajos de investigación y en sus carreras, ya fuera dedicadas a la investigación o a lo asistencial. Por último, quiso también felicitar a los padrinos de cada becario, en la seguridad de que ellos también pusieron un esfuerzo considerable para acompañarlos y les brindaron su amplio conocimiento.

El Sr Presidente de la Fundación Florencio Fiorini realizó una breve reseña de las actividades de la Fundación durante los últimos años. La Fundación fue establecida por el Sr Florencio Fiorini, creador del *Laboratorio Montpellier*, quien ya en vida dedicó tiempo y esfuerzo a favorecer tareas de investigación, educación y bien público, como retribución a lo que él sentía que había recibido de la comunidad. Un hombre ya mayor asignó a la fundación los recursos necesarios para que esa labor continuara. Para optimizar sus esfuerzos y lograr su cometido, actualmente la Fundación ha establecido convenios con otras instituciones de gran prestigio determinando los ámbitos de las tareas a encarar. Primero quiso mencio-

nar a APAER, que se ocupa del desarrollo de escuelas rurales, a las que la Fundación apoya en dos acciones; por una parte, se ha establecido un programa de becas para que alumnos de pequeñas localidades del país puedan continuar su escolaridad. A aquellos que se animan, los acompañan hasta completar estudios terciarios y ya han tenido la satisfacción de contar con varios becarios que han completado los tres ciclos de estudio. En los once años que lleva este programa se han otorgado más de cuatro mil becas anuales. Además, los apoya APAER en la construcción y remodelación de las escuelas rurales mismas.

La Fundación colabora con diversas instituciones que prestan atención a necesidades de nuestros semejantes, en este caso, la cooperación se materializa en la colaboración mensual y permanente a sesenta y un entidades a lo largo del país, a quienes ayudamos a hacer lo que bien saben.

Por último, el CP Carlos Martínez se refirió a las actividades relacionadas con la investigación en medicina. Recordó entonces los acuerdos con LALCEC, con la que se otorga un premio bienal a la investigación en cáncer desde hace ya veinticinco años. Otro con la Universidad del Salvador; ya hace veintitrés años se entrega un premio a avances en distintas especialidades médicas. Se organiza un programa de subsidios a la investigación en ciencias biomédicas con la Academia Nacional de Medicina desde hace once años. Y por cierto destacó finalmente el convenio con la Asociación Médica Argentina, que motivó que se entregaran las quince becas a jóvenes investigadores ese día. Destacó el hecho de que desde que se abrieran las Becas en 2003, se habían inscripto más de 5.000 postulantes.

Luego fue el Director de la Fundación Florencio Fiorini, Prof Dr Castagneto, quien cerró el acto en representación de los integrantes del Jurado, antes de la entrega de las Becas. El Dr Castagneto hizo hincapié en el esfuerzo de todos aquellos que se habían postulado para las Becas y al tiempo que felicitaba a los ganadores, los exhortó a continuar en su tarea en beneficio de la ciencia y de los habitantes de nuestro país.



De izquierda a derecha: Dres Carlos Martínez, Horacio Castagneto, Miguel Ángel Galmés.



Ganadores de las Becas Florencio Fiorini 2016.

Ganadores de las Becas Florencio Fiorini 2016

1. Dr Juan Manuel Ricardo Albano

Trabajo: Diseño de conjugados liposomales y co-polímeros termo-sensibles para la liberación de fármacos anti-tumorales.

Instituto de realización: Instituto de Nanobiotecnología - NANBIOTEC, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires.

Padrino: Mónica Andrea Pickholz

2. Dra Natalia Silvana Araoz Olivos

Trabajo: Trastornos del sueño en pacientes con enfermedad de parkinson.

Instituto de realización: Hospital de Clínicas José de San Martín, Ciudad de Buenos Aires.

Padrino: Federico Micheli

3. Dra Clara Arnaude

Trabajo: Inhibidores de tirosina quinasa (ITK): su impacto en tiroides y metabolismo lipídico. Implicancias.

Instituto de realización: Hospital General Agudos Dr J M Ramos Mejía, Ciudad de Buenos Aires.

Padrino: Alicia Teresa Gauna

4. Dr Andrés Berardo

Trabajo: Modulación farmacológica de la vía de señalización RhoA-ROCK como potencial blanco terapéutico en neuropatías asociadas con inhibición de la regeneración axonal.

Instituto de realización: Instituto de Investigación Médica Mercedes y Martín Ferreyra de Córdoba - INIMEC, Córdoba.

Padrino: Pablo Héctor Horacio López

5. Dr Sebastián Marcelo Casas

Trabajo: Esteroides Neuroactivos y Accidente Cerebrovascular Isquémico: desde lo Neurológico a lo Biológico y Molecular.

Instituto de realización: Hospital Militar Central Cir My Dr Cosme Argerich, Ciudad de Buenos Aires.

Padrino: Marcelo Mattiazzi

6. Dra Valeria Soledad de Lourdes Cirbulenas

Trabajo: PCR y enfermedad cardiovascular: evaluación de su utilidad mediante la comparación de *scores* de riesgo en una población Argentina.

Instituto de realización: Hospital Córdoba, Córdoba.

Padrino: Mariana Denise Tarán

7. Dra Cecilia Curvale

Trabajo: Impacto clínico y costo-efectividad de la ecoendoscopia en pacientes con probabilidad intermedia de coledocolitiasis.

Instituto de realización: Hospital de Alta Complejidad El Cruce Dr Néstor Carlos Kirchner, Buenos Aires.

Padrino: Raúl Fernando Matanó

8. Dra Rocío Maricel Fernández Peikert

Trabajo: Cambios renales en un modelo de encefalopatía hepática mínima con hipertensión portal.

Instituto de realización: Centro de Patología Experimental y Aplicada, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires.

Padrino: Néstor R Lago

9. Dr Maximiliano Germán Giraud Billoud

Trabajo: Rol de la autofagia a nivel tubular en la fisiopatogenia de la nefropatía diabética.

Instituto de realización: Instituto de Histología y Embriología de Mendoza Dr Mario H Burgos - IHEM, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza.

Padrino: Claudio Marcelo Fader Kaiser

10. Dra Eloísa Malbran

Trabajo: Evaluación Multicéntrica, Retrospectiva y Prospectiva de la Función Pulmonar en Pacientes con Hipogammaglobulinemia.

Instituto de realización: Hospital Británico de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires.

Padrino: Alejandro Malbrán

11. Dr Luis Francisco Marconi

Trabajo: Evaluación de la respuesta del eje adrenal en pacientes con infección por VIH previo a su tratamiento. Relación con el Síndrome inflamatorio de Reconstitución Inmune.

Instituto de realización: Instituto Centralizado de Atención Clínica e Investigación Integral (CAICI) y Hospital del Centenario, Rosario.

Padrino: Sergio Lupo

12. Dra Florencia Pollarsky

Trabajo: Evaluación de la seguridad, sobrevida y calidad de vida en pacientes con cirrosis descompensada que reciben tratamiento convencional más simvastatina.

Instituto de realización: Hospital de Gastroenterología Dr Carlos Bonorino Udaondo, Ciudad de Buenos Aires.

Padrino: Alberto Eduardo Muñoz

13. Dr Ignacio Miguel Seropian

Trabajo: Niveles séricos de galectina-1 y 3 en pacientes con infarto agudo de miocardio anterior y su asociación con el remodelado ventricular.

Instituto de realización: Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires.

Padrino: Daniel Horacio Berrocal

14. Dra Virginia Siffredi

Trabajo: Evaluación del tiempo en rango terapéutico en pacientes anticoagulados con acenocumarol por fibrilación auricular en el Hospital Italiano de Rosario.

Instituto de realización: Hospital Italiano Garibaldi de Rosario, Santa Fe.

Padrino: Carlos Daniel Alberto, De la Vega Elena

15. Dr Sebastián Pablo Udry

Trabajo: Factores de riesgo para falla del tratamiento convencional en el Síndrome Antifosfolípido.

Instituto de realización: Hospital General de Agudos Dr Carlos G Durand, Ciudad de Buenos Aires.

Padrino: José Omar Latino

Estado actual de la gonorrea

Dres Susana Diana García,¹ Ricardo Hugo Casco,² Mirta Olga Losada,¹
Beatriz Elizabeth Perazzi,¹ Carlos Alberto Vay,¹ Ángela María Rosa Famiglietti¹

¹ Laboratorio de Bacteriología Clínica. INFIBIOC. Departamento de Bioquímica Clínica. Hospital de Clínicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

² Programa de ETS. Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

La gonorrea es una infección de transmisión sexual conocida desde la antigüedad que se ha perpetuado en el tiempo. Su agente etiológico, *Neisseria gonorrhoeae*, fue adquiriendo resistencia a la mayoría de los antimicrobianos utilizados para su tratamiento empírico. Las resistencias emergentes en los últimos años son a fluorquinolonas, macrólidos y cefalosporinas orales y parenterales. Hay aislamientos multirresistentes que plantean un desafío para su tratamiento. En países donde estos hallazgos ocurrieron precedentemente, la experiencia de tratamientos con antibióticos no convencionales, por ejemplo aminoglucósidos, es limitada y también emergieron cepas resistentes. Una de las estrategias utilizadas frente a la sensibilidad disminuida a ceftriaxona es aumentar la dosis o utilizar tratamientos combinados. En el marco actual de la multirresistencia de este microorganismo es importante promover la prevención de la infección, realizar vigilancia epidemiológica y buscar nuevas estrategias para su tratamiento.

Palabras claves. Gonorrea, *Neisseria gonorrhoeae*, antibióticos, resistencias emergentes, tratamientos.

Current state of gonorrhoea

Summary

Gonorrhoea is a sexually transmitted infection known since antiquity that has been perpetuated over time. Its etiologic agent, *Neisseria gonorrhoeae*, was becoming resistant to most antimicrobials agents used for empiric therapy. Emerging resistance in recent years are fluoroquinolones, macrolides, oral and parenteral cephalosporins. There are multiresistant isolates that represent

a challenge for its treatment. In countries where these findings occurred previously, the experience with unconventional treatments such as aminoglycosides is limited and resistant strains have emerged. One of the strategies used against the reduced susceptibility to ceftriaxone is to increase the dose or use combined treatments. In the current context of multidrug resistance of this organism it is important to promote the prevention of infection, epidemiological surveillance and look for new strategies for treatment.

Key words. Gonorrhoea, *Neisseria gonorrhoeae*, antibiotics, emergency resistance, treatments.

Introducción

La gonorrea o blenorragia es una de las enfermedades de transmisión sexual más antiguas que se conocen, causada por *Neisseria gonorrhoeae* llamada vulgarmente "gonococo", cuyo reservorio es exclusivamente humano.

La incidencia de la gonorrea es alta en las personas sexualmente activas, particularmente en adolescentes y adultos jóvenes con múltiples parejas sexuales y que no usan métodos protectores durante las relaciones sexuales, en trabajadores sexuales, en hombres que tienen sexo con hombres (HSH), drogadictos y personas con bajo nivel socioeconómico.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que en el año 2008 se produjeron 106 millones de casos nuevos de gonorrea en el mundo, lo que representa un aumento del 21% respecto del año 2005. En Estados Unidos la gonorrea es la segunda infección transmitida sexualmente más frecuentemente notificada, después de *Chlamydia*, con más de 300.000 casos notificados en el año 2011.¹

En Argentina, el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud (SNVS) del Ministerio de Salud, notificó en el año 2012, 2.332 casos con una tasa cada 100.000 habitantes de 5,81; en el año 2013, 3.193 casos con una tasa de 7,96; y en el 2014, hasta la semana epidemiológica 45, 2.818 con una tasa de 7,02.

Correspondencia. Dra Susana Diana García
Correo electrónico: biosgarcia@yahoo.com.ar

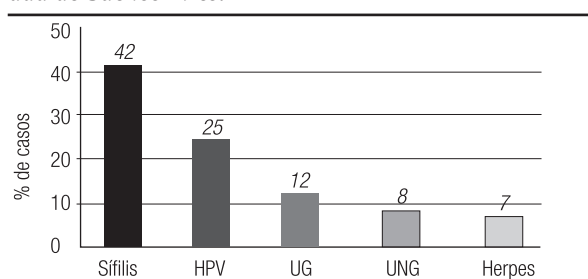
Hasta la fecha no ha sido posible desarrollar vacunas efectivas para la gonorrea debido a la gran variabilidad antigénica del gonococo.

Esta bacteria ha desarrollado mecanismos de resistencia frente a todos los antimicrobianos utilizados para su tratamiento y a partir del año 2007 pasó a integrar la lista de microorganismos multirresistentes.²

Incidencia de la gonorrea

En el año 2014 en el Programa de ETS del Hospital de Clínicas de la Universidad de Buenos Aires, la uretritis gonocócica ocupó el tercer lugar entre las infecciones de transmisión sexual luego de la sífilis y las infecciones por el virus de papiloma humano (HPV) (Figura 1).

Figura 1. Epidemiología de las infecciones de transmisión sexual (año 2014). Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires.

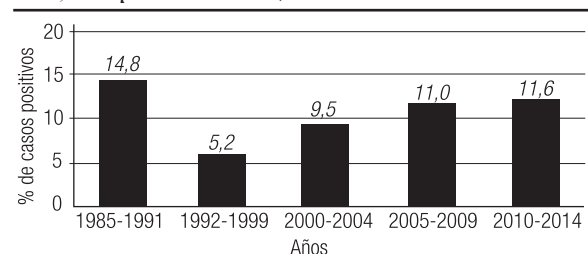


HPV: Virus papiloma humano; UG: uretritis gonocócica; UNG: uretritis no gonocócica.

En el período 1992-1999 se produjo una disminución del número de casos de gonorrea estadísticamente significativa ($p < 0,05$) respecto del período anterior atribuida en parte al efecto de las campañas de prevención contra el SIDA y a la eficacia de las fluorquinolonas utilizadas para el tratamiento, luego la prevalencia de gonorrea continuó con una tendencia ascendente (Figura 2).

La gonorrea fue más frecuente en individuos con edad comprendida entre los 20 y 29 años.

Figura 2. Variaciones en la incidencia de gonorrea (1985-2014). Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires.



Resistencia a los antimicrobianos de impacto clínico

La penicilina fue el antimicrobiano más utilizado como droga de primera línea para el tratamiento de la gonorrea, su introducción hacia fines de la década del '40 permitió erradicar *N gonorrhoeae* resistente a las sulfonamidas y mantuvo su eficacia durante casi cuarenta años (1945-1985), aunque requirió el incremento de la dosis en respuesta a la emergencia de resistencia cromosómica y la utilización de drogas alternativas para el tratamiento de aislamientos productores de β -Lactamasa (NGPP), desde su aparición en el año 1976. A mediados de la década del '80 la prevalencia de estas cepas superaba el 40%, por lo que debió dejarse de utilizar para el tratamiento empírico de la gonorrea.³

Por entonces, la resistencia a tetraciclina superaba el 50%, por lo que ya no era útil como droga alternativa. A la alta prevalencia de aislamientos con resistencia cromosómica a tetraciclina (NGCMTR), originada en 1970, se sumó en 1985 la plasmídica (NGTR) mediada por el determinante *tet M* en el plásmido conjugativo que confiere elevado nivel de resistencia (CIM mayor o igual a 16 $\mu\text{g/ml}$).⁴

La resistencia a penicilina continúa siendo elevada, si bien no se utiliza para el tratamiento de la gonorrea, el gonococo sigue estando expuesto por el uso de dicho antibiótico en los casos de coinfección de sífilis y otros tipos de infecciones. El Programa Nacional de Vigilancia de la Sensibilidad Antimicrobiana de Gonococos (PROSAG) en el año 2009 documentó 20,4% de aislamientos resistentes a penicilina y 79,6% con sensibilidad intermedia.⁵

En la actualidad la resistencia a tetraciclina supera el 70% y las sulfonamidas no han recuperado actividad contra este microorganismo.

La espectinomicina es activa frente a *N gonorrhoeae*, pero no se aconseja su utilización porque desarrolla resistencia rápidamente y además no erradica el gonococo a nivel faríngeo.

Resistencias emergentes: Problemas actuales

Las resistencias emergentes en la actualidad a nivel mundial y en nuestro país son a las fluorquinolonas (ejemplo: ciprofloxacina), macrólidos (ejemplo: eritromicina) y azálidos (ejemplo: azitromicina), y sensibilidad disminuida a cefalosporinas de espectro extendido (ejemplo: cefixima, ceftriaxona); estas últimas son recomendadas actualmente para el tratamiento de la gonorrea.

La emergencia de *N gonorrhoeae* resistente a fluorquinolonas (NGRFQ) significó un problema mundial en el tratamiento y control de esta infección de transmisión sexual. Si bien las primeras fallas de tratamiento con fluorquinolonas, a nivel mundial, datan de principios de la década del '90, en Argentina el primer hallazgo de NGRFQ con alto nivel de resistencia se documentó en el año 2000.⁶

En el Hospital de Clínicas se registraron los primeros aislamientos de NGRFQ en el 2005 y fue en aumento en los años siguientes. En un comienzo la

población más afectada fue la de HSH, con rápida transmisión a sus contactos sexuales, que en el caso de infecciones extragenitales (anal y faríngea) fueron frecuentemente asintomáticas, lo cual favoreció la disseminación de estas cepas resistentes. Esta alta incidencia obligó a un cambio en el tratamiento empírico de la gonorrea en estos pacientes y sus contactos, siendo reemplazadas las fluorquinolonas por las cefalosporinas.⁷

La resistencia a fluorquinolonas continuó en aumento tanto en HSH como en heterosexuales (HET) y actualmente supera el 60% en el área programática del Hospital de Clínicas (UBA).

La azitromicina es un antibiótico recomendado para el tratamiento de la coinfección con *Chlamydia trachomatis* en monodosis de 1g, que resulta insuficiente para erradicar el gonococo que requiere 2g de dicha droga.⁸

En Argentina y en diversos países del mundo está emergiendo la resistencia de alto nivel a este antibiótico.^{9, 10}

La actividad de azitromicina es superior a la de eritromicina.

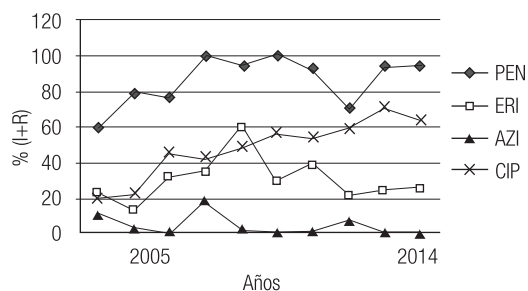
Las cefalosporinas orales como la cefixima fueron utilizadas para el tratamiento de NGRFQ, pero se documentaron fallas de tratamiento en UK, Japón, Austria, Francia y otros países del mundo a partir del año 2000. La ceftriaxona (cefalosporina de tercera generación, parenteral) conserva su actividad frente a *N gonorrhoeae*, pero en los últimos años se han observado aislamientos con sensibilidad disminuida y resistentes en varios países.¹¹

En Argentina ya se han documentado aislamientos de *N gonorrhoeae* con sensibilidad disminuida a ceftriaxona. En el Hospital de Clínicas (UBA) desde el año 2005 detectaron 13 aislamientos con sensibilidad disminuida a ceftriaxona (CIM: 0,125-0,25 µg/ml) que provenían 9 de HSH y 4 de HET. Estos aislamientos presentaron resistencia simultánea a otros antibióticos. En estos pacientes no se observó falla de tratamiento con ceftriaxona (250 mg IM). Esta situación se asemeja a la de otros países.¹¹

Gonococos con alto nivel de resistencia fueron identificados en Japón, Francia y España.¹²

En la Figura 3 se muestra la evolución de la resistencia a los antimicrobianos en *N gonorrhoeae*.

Figura 3. Evolución de la resistencia a antimicrobianos en *Neisseria gonorrhoeae* (2005-2014). Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires.



I: Sensibilidad intermedia; R: Resistente. PEN: penicilina, ERI: eritromicina, AZI: azitromicina, CIP: ciprofloxacina.

En el Hospital de Clínicas (UBA) considerando los aislados a partir del año 2005, el porcentaje de aislamientos multirresistentes detectados fue 4,6% (13/285) y extremadamente resistentes 0,4% (1/285) de acuerdo a las definiciones de Tapsall.¹³

Tratamiento recomendado

El tratamiento recomendado para la infección gonocócica no complicada localizada en cérvix, uretra, faringe y/o recto es ceftriaxona en dosis única de 250 mg IM. Para tratar la coinfección con *Chlamydia trachomatis* asociar 1 g de azitromicina administrada por vía oral (dosis única).

El tratamiento de la conjuntivitis es similar pero se utiliza una dosis mayor de ceftriaxona (1 g), mientras que para la infección gonocócica diseminada (IGD) se recomienda: ceftriaxona 1 g IM o IV cada 24 h.⁸

Una de las estrategias utilizadas frente a la sensibilidad disminuida a ceftriaxona es aumentar la dosis o utilizar tratamientos combinados.¹¹

Conclusiones

La prevalencia de gonorrea muestra una tendencia ascendente, relacionada seguramente a los tratamientos empíricos ineficaces debido a la emergencia de resistencia a ciproloxacina y macrólidos sumado a las localizaciones extragenitales que habitualmente son asintomáticas. El estudio de localizaciones extragenitales (fauces y recto) tendría que ser de rutina en HSH y en el sexo femenino.

La azitromicina no debería recomendarse en dosis de 1g para el tratamiento de la gonorrea, ya que las dosis subterapéuticas facilitarían la emergencia de resistencia a macrólidos. En situaciones donde se requiera utilizar azitromicina como monodroga para cubrir la infección mixta (gonococos y clamidias) se recomendaría la dosis de 2 g.

Ceftriaxona continúa siendo el antibiótico más activo frente a *N gonorrhoeae*, y se recomienda como droga de primera línea para el tratamiento empírico de la gonorrea, no obstante, se alerta sobre la emergencia de gonococos con sensibilidad disminuida a esta droga y resistencia simultánea a otros antimicrobianos, asociado fundamentalmente a HSH.

Por otra parte, la espectinomicina continúa siendo efectiva para el tratamiento de la gonorrea anogenital pero no es útil para la erradicación faríngea.

Frente a la emergencia de gonococos multirresistentes, en otros países y ahora en Argentina hace necesario alertar a la comunidad médica de estos hallazgos y trabajar en conjunto para contener la resistencia utilizando los antibióticos adecuadamente e implementando campañas de prevención de la gonorrea y otras ITS en las poblaciones más vulnerables que son los jóvenes de ambos sexos y los HSH. Por otra parte, para controlar la resistencia se debe continuar con la vigilancia epidemiológica de la gonorrea en las regiones, y anticiparnos a la emer-

gencia de resistencia a las cefalosporinas de espectro extendido (ceftriaxona, cefixima) buscando nuevas drogas y pensando en nuevas estrategias para su tratamiento.

Bibliografía

1. WHO. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections-2008. www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/2008_2008_STI_estimates.pdf(Accessed 6 October 2012)
2. Shafer WM, Folster JP, Nicholas RA. Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance Expressed by the Pathogenic *Neisseriae*. En Genco CA, Wetzler L, editors. *Neisseria Molecular Mechanisms of Pathogenesis*. Boston, MA USA; 2010, p 245-268.
3. Ashford WA, Golash RG, Henning VG. Penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae*. *Lancet* 1976; 2: 657-658.
4. Morse SA, Johnson SR, Biddle JW, et al. High level tetracycline resistance in *Neisseria gonorrhoeae* is result of acquisition of streptococcal tet M determinant. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 30: 664-670.
5. Galarza P, Pagano I, Oviedo C, et al. Vigilancia de la sensibilidad antimicrobiana de *Neisseria gonorrhoeae* en Argentina- PROVSAG 2009. *Rev Argent Microbiol* 2010; 42: Supl 1: 256.
6. Fiorito S, Galarza P, Pagano I, et al. Emergence of high level ciprofloxacin resistant *Neisseria gonorrhoeae* strain in Buenos Aires, Argentina. *Sex Transm Dis* 2001; 77: 77.
7. García S, Casco R, Perazzi B, et al. Resistencia de *Neisseria gonorrhoeae* a ciprofloxacina según hábitos sexuales. *Medicina (Buenos Aires)* 2008; 68: 358-362.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR* 2015 ; 64 (RR-3).
9. Galarza PG, Alcalá B, Salcedo C, et al. Emergence of high level azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* strain isolated in Argentina. *Sex Transm Dis* 2009; 36c: 787-788.
10. Unemo M, Shafer WM. Antimicrobial Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21 st Century: Past, Evolution, and Future. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27: 587-604.
11. Barry PM, Klausner J. The use of cephalosporins for gonorrhea: The impending problem of resistance. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 555-577.
12. Unemo M, Nichols RA. Emergence of multidrug-resistant, extensively drug-resistant and untreatable gonorrhea. *Future Microbiol* 2012; 7: 1401-1422.
13. Tapsall JW. *Neisseria gonorrhoeae* and emerging resistance to extended spectrum cephalosporins. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22: 87-91.

Enterobacterias portadoras de KPC en un hospital universitario

Dres Marcela Nastro,¹ Stella de Gregorio,² Hernán Rodríguez,¹ Javier Farina,² Mónica Foccoli,² Carlos Vay,¹ Ángela Famiglietti¹

¹ Laboratorio de Bacteriología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

² División Infectología, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

La resistencia a carbapenemes en enterobacterias representa una situación de alto impacto clínico debido a las limitadas opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de las infecciones causadas por estos microorganismos multirresistentes que cursan con altas tasas de morbilidad y mortalidad. En nuestro país, en los últimos 5 años, se observó la diseminación de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* portadores de carbapenemasa de tipo KPC pertenecientes al ST258, clon diseminado mundialmente. En nuestro hospital la incidencia de episodios fue aumentando, especialmente la infección del sitio quirúrgico y las bacteriemias. En el último bienio se observó la diseminación del mecanismo de resistencia a otras enterobacterias y probablemente a otros secuenciotipos de *K pneumoniae* con mayor sensibilidad a antibióticos no β -lactámicos. Se hace necesario instaurar las correctas medidas de prevención y control para evitar la diseminación de estos patógenos.

Palabras claves. Resistencia antimicrobiana, carbapenemasa, Enterobacteriaceae, infecciones intrahospitalarias.

KPC-producing Enterobacteriaceae in a University Hospital

Summary

The presence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in clinical settings represents a concerning issue due to the limited therapeutic options available for the treatment of the infections caused by these multi-drug resistant bacteria which usually have high mortality rates. The spread of *Klebsiella pneumoniae* isolates belonging to ST258 was observed in the last 5 years in our country.

In our hospital the number of episodes has grown with the years and the most prevalent infections were the surgical site and bacteremia. In the last 2 years KPC spread to other Enterobacteriaceae and probably to other STs in *K pneumoniae* which showed different susceptibility patterns to non β -lactamic antimicrobials. We believe that it is vital to install the appropriate measures to prevent and control the dissemination of these microorganisms.

Key words. Antimicrobial resistance, carbapenemases, Enterobacteriaceae, hospital-acquired infections.

En los últimos años, a nivel mundial, las enterobacterias han adquirido resistencia a múltiples antibióticos. Los carbapenemes, antibióticos que han sido de gran utilidad para tratar pacientes con infecciones causadas por enterobacterias portadoras de β -lactamasas de espectro extendido, han dejado de ser la alternativa terapéutica por la emergencia de aislamientos de enterobacterias productoras de carbapenemasas. Estos aislamientos constituyen un grave problema ya que se diseminan en forma eficiente colonizando la piel, las mucosas y el medio ambiente a través del contacto. Transfieren los genes que codifican la resistencia a los carbapenemes a otras bacterias a través de trasposones (elementos genéticos móviles), originan un gran número de infecciones, tienen limitadas opciones terapéuticas y cursan con una tasa elevada de mortalidad.¹

Las carbapenemasas de tipo KPC en *Klebsiella pneumoniae* fueron descritas por primera vez en 1996 en Carolina del Norte, Estados Unidos, y se han diseminado mundialmente en países como Reino Unido, Italia, Israel, Grecia, China, Puerto Rico, Colombia, Brasil y Argentina.^{2,3}

Hasta el presente fueron identificadas 20 variantes de esta enzima; las más frecuentes son KPC-2 y KPC-3. Otros géneros de enterobacterias donde se aisló dicha enzima fueron: *Enterobacter* spp, *Citrobacter* grupo *freundii*, *E coli*, *S marcescens*, *P mirabilis*, *K oxytoca*, *Providencia* ssp. Hidrolizan eficientemente penicilinas, cefalosporinas, aztreonam, carbapenemes

Correspondencia. Dra Marcela Nastro
Correo electrónico: marcelanastro@hotmail.com

y no presentan inhibición por ácido clavulánico, sulbactam o tazobactam. Se han desarrollado métodos fenotípicos de confirmación de este mecanismo de resistencia como la sinergia con ácido fenil borónico, sin embargo, la confirmación molecular del gen *bla*_{KPC} sigue siendo el *gold standard* para su detección.^{4,5}

El gen *bla*_{KPC} se encontró en el transposón Tn4401, los plásmidos que lo portan pueden además portar genes de resistencia a aminoglucósidos y fluorquinolonas. Los factores de riesgo asociados a la adquisición de KPC son: la hospitalización prolongada, la estadía en la unidades de cuidados intensivos, los procedimientos invasivos, la inmunosupresión y la terapia antibiótica previa.^{6,7}

La rápida diseminación de aislamientos de *K pneumoniae* portadores de resistencia a carbapenemes se explica como un fenómeno de diseminación clonal, debido a la distribución mundial del secuencia tipo ST258. Este clon es el predominante en Estados Unidos y en diversos países de América del Sur, entre ellos Argentina.³ Colombia fue el primer país latinoamericano donde se detectó la presencia de KPC-2 en enterobacterias en el año 2005, posteriormente en 2008 se reportó un brote de *K pneumoniae* productora de KPC-3 cuyo caso índice había viajado desde Israel. En Argentina, el primer aislamiento de *K pneumoniae* KPC-2 positivo fue en 2006 y posteriormente, a mediados del 2009, comenzó la rápida diseminación de aislamientos pertenecientes al ST258.

Los pacientes con infecciones causadas por microorganismos portadores de carbapenemasas tienen frecuentemente una alta mortalidad atribuible a la ausencia de antimicrobianos activos y a la presencia de comorbilidades.

El tratamiento con los antimicrobianos actuales es subóptimo, no obstante existen numerosas publicaciones que evidencian una mejor evolución con menor mortalidad en aquellos pacientes tratados con al menos dos antibióticos a los cuales estas bacterias son sensibles⁸ y adecuados a los patrones de sensibilidad locales.⁹

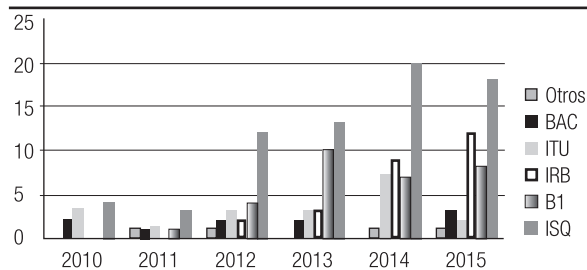
Otro factor a tener en cuenta es la fuente de la infección, ya que el drenaje del foco es indispensable para la buena evolución de los pacientes.^{6,10}

En nuestro hospital, desde los primeros aislamientos en enero de 2010 hasta julio de 2015, se documentaron 154 pacientes con 173 episodios de infección por enterobacterias portadoras de KPC. La edad promedio fue 65 años (rango 17-99). La mayor incidencia de los episodios se observó entre los mayores de 60 años y no se registraron episodios en menores de 17 años. El 58% de los pacientes eran masculinos y el 42% femeninos.

En 172 episodios se comprobó que la procedencia de la infección estaba asociada a los cuidados de la salud. Solo en un paciente, que ingresó por abdomen agudo, no se detectó ningún antecedente de contacto con los cuidados de la salud, excepto la exposición previa a quinolonas por 21 días.

En la Figura 1 se describe la distribución de los episodios por año y según el foco de infección. Se observó que en el año 2010, año de detección de los primeros casos, se diagnosticaron 9 casos y a partir de entonces se evidenció un incremento alarmante, alcanzando 45 episodios sólo en el primer trimestre del año 2015.

Figura 1. Incidencia anual de episodios por enterobacterias con KPC según el foco de infección.



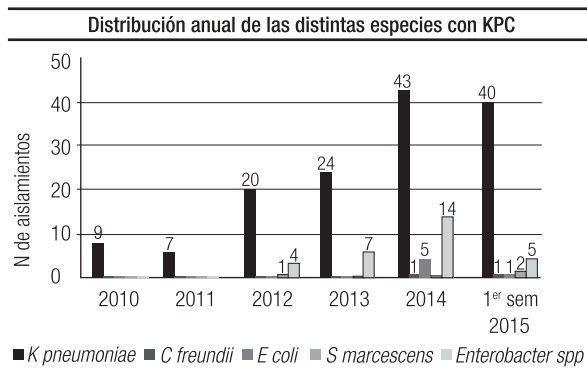
BAC: bacteriemia asociada a catéter venoso central, ITU: infección del tracto urinario, IRB: infección respiratoria baja, B1: bacteriemia sin foco definido, ISQ: infección del sitio quirúrgico.

A lo largo de los años la mayor incidencia se observó en la infección del sitio quirúrgico (ISQ) con 70 episodios (45%) totales. La cirugía de abdomen es la principal con 31 casos totales, seguida por traumatología con 15 episodios, cirugía vascular 5, urología 4, cirugía oncológica 3, otorrinolaringología y tórax con 2 episodios respectivos y solo 1: cardiocirugía, neurocirugía, obstetricia y ginecología; en 3 se desconoce el tipo de cirugía.

La bacteriemia sin foco definido ocupó el segundo lugar con 31 episodios (20%), seguido por la infección respiratoria baja con 26 casos (17%), infección del tracto urinario con 22 (14%), bacteriemia asociada a catéter venoso central con 19 casos (12%) y otros 4 (3%): infección de partes blandas y sinusitis.

La distribución anual de las diferentes especies de enterobacterias portadoras de KPC se observa en la Figura 2, *K pneumoniae* es la especie más frecuente portadora.

Figura 2. Distribución de las distintas especies (Período 2010 - 1er semestre 2015).



dora de serino-carbapenemasa de tipo KPC-2. Se observa que a partir del año 2013 esta resistencia comenzó a diseminarse a otras especies, como *Enterobacter* spp.

Todos los aislamientos fueron uniformemente resistentes a imipenem y meropenem (CIM: 4 - >64 µg/ml) y al resto de los antibióticos β-lactámicos y fueron detectados fenotípicamente como portadores de KPC por la sinergia con ácido fenil borónico positiva (resultado que fue confirmado genotípicamente con la detección del gen *bla_{KPC}*).

Los aislamientos de *K pneumoniae* KPC positivos fueron indistinguibles genotípicamente y pertenecían al clon mundialmente exitoso ST258,¹¹ a excepción de algunos aislamientos esporádicos pertenecientes a los últimos dos años que presentaron un perfil de bandas diferente por OD-PCR, estos aislamientos podrían pertenecer a otros secuenciotipos circulantes diferentes al clon ST258 mencionado previamente. A lo largo del tiempo no solamente se observó un fenómeno de expansión clonal en *K pneumoniae*, sino que también se pudo detectar la diseminación del mecanismo de resistencia a otras especies de enterobacterias y a otros secuenciotipos de *K pneumoniae*.

A lo largo del período analizado se observaron cambios en los perfiles de resistencia a los antibióticos no β-lactámicos, si bien el perfil de multiresistencia se mantiene, se observó una disminución significativa de la resistencia a amikacina (AKN), gentamicina (GEN) y en menor medida a trimetoprima-sulfametoxazol (TMS) y ciprofloxacina (CIP). Asimismo, la resistencia a fosfomicina (FOS) fue aumentada al igual que a la tigeciclina (TIG). La resistencia a colistina se mantuvo entre un 20 y 35%, asociada al uso previo de este antimicrobiano, especialmente como monoterapia.^{12, 13} La recuperación de la sensibilidad a AKN, GEN, CIP y TMS podría explicarse a través de la circulación de secuenciotipos diferentes al ST 258; mientras que el aumento de resistencia a FOS y TIG podría estar relacionado a la presión de selección ejercida por el uso de estos antibióticos en el tratamiento de las infecciones por estos microorganismos multiresistentes y también, como se mencionó anteriormente, a la emergencia de aislamientos de *K pneumoniae* pertenecientes a otros secuenciotipos distintos al ST258, los cuales presentan una mayor sensibilidad a los antimicrobianos.

En conclusión, en estos últimos 5 años se observó un fenómeno de diseminación clonal en *K pneumoniae*, pero también se pudo detectar la diseminación del mecanismo de resistencia a otras especies de enterobacterias y probablemente a otros secuenciotipos de *K pneumoniae*.

Se hace imprescindible la documentación de los estudios bacteriológicos que permitan optimizar el tratamiento antibiótico, como también los estudios moleculares que nos permiten conocer la epidemiología local.

Se observa una creciente y alarmante incidencia de infección por patógenos con nivel crítico de resistencia antimicrobiana, con limitadas opciones

terapéuticas, habitualmente subóptimas y con alta mortalidad,¹⁴ por lo que se hace necesario enfatizar en la aplicación de las medidas para el control de su diseminación y prevención.

Sostén financiero. Este trabajo fue financiado por subsidio UBACYT 167 BA.

Bibliografía

- Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1798-1803.
- Jacoby G and Munoz-Price L. The New β-Lactamases. *N Engl J Med* 2005; 352: 380-391.
- Cejas D, Fernandez Caniggia L, Nastro M et al. Hypendemic clone of KPC producing *Klebsiella pneumoniae* ST 258 in Buenos Aires hospitals. *Infect Genet Evol* 2012; 12(3): 499-501.
- Rapp R, Urban C. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemases in Enterobacteriaceae: History, Evolution, and Microbiology Concerns. *Pharmacotherapy. The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2012; 32(5): 399-407.
- Arnold R, Thom K, Sharma S et al. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC)-Producing Bacteria. *South Med J* 2011; 104(1): 40-45.
- Kollef M, Sherman G, Ward S et al. Inadequate Antimicrobial Treatment of Infections. A Risk Factor for Hospital Mortality among Critically ill patients. *Chest* 1999; 115: 462-474.
- Gupta N, Limbago B, Patel J, et al. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: Epidemiology and Prevention *Clinical Infectious Diseases* 2011; 53(1): 60-66.
- Morrill HJ, Pogue JM, Kaye KS et al. Treatment Options for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Open Forum Infect Dis* 2015; 5; 2(2): ofv050.eCollection 2015.
- Falagas ME, Lourida P, Poulidakos P et al. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(2): 654-663.
- Tumbarello M, Trecarichi EM, De Rosa FG, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70(7): 2133-2143.
- Bogdanovich T, Adams Haduch J, Tian JB et al. Colistin-Resistant, *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC)-Producing *Klebsiella pneumoniae* belonging to the International Epidemic Clone ST258. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 53(4): 373-376.
- Tóth A, Damjanova I, Puskás E, et al. Emergence of a colistin-resistant KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* ST258 clone in Hungary. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2010; 29(7): 765-769.
- Zarkotou O, Pournaras S, Voulgari E, et al. Risk Factors and Outcomes Associated with Acquisition of Colistin-Resistant KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*: a Matched Case-Control Study. *J. Clin Microbiol* 2010; 48(6): 2271-2274.
- Falagas M, Tansarli G, Karageorgopoulos D et al. Deaths Attributable to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Emerg Infect Dis* 2014; 20(7): 1170-1175.

La anatomía y las prácticas adivinatorias en las antiguas civilizaciones

Dres Ricardo J Losardo,¹ Octavio Binvignat Gutiérrez,² Rolando Cruz Gutiérrez,³ Santiago Aja Guardiola⁴

¹ Facultad de Medicina, Universidad del Salvador. Buenos Aires, Argentina.

² Faculdade Mineirense - Fama. Goiania, Brasil.

³ Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica.

⁵ Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México. México DF, México.

Resumen

Se describe la relación de la anatomía con la aruspicina, también conocida como hieroscopia y extispicina. Se trata del método de adivinar, examinando las vísceras de un animal sacrificado e interpretando detalles de esta anatomía macroscópica con el fin de predecir el futuro, siempre ligado a una voluntad divina. Eran las antiguas civilizaciones las que practicaban este arte supersticioso de adivinar basados en la conformación anatómica que presentaban dichas vísceras. Por estas razones, es muy probable que estos individuos hayan desarrollado un notable conocimiento de la anatomía y que hayan utilizado una terminología anatómica propia que hoy desconocemos por falta de documentación.

Palabras claves. Historia de la medicina, anatomía, terminología, aruspicina, hieroscopia, extispicina, aruspice, extispicio.

Anatomy and divination practices in ancient civilizations

Summary

The relation between anatomy with haruspicina (also called hieroscopia and extispicina) is described. This is the method to guess, examined the entrails of a slaughtered animal and interpreting details of this gross anatomy in order to predict the future, always linked to a divine will. Ancient civilizations were those who practiced this art to

guess superstitious based on anatomical conformation presenting these viscera. For these reasons, it is likely that these individuals have developed considerable knowledge of anatomy and have their own anatomical terminology used today unknown for lack of documentation.

Key words. History of medicine, anatomy, terminology, haruspicina, hieroscopia, extispicina, haruspex, extispicio.

Introducción

Con el fin de poder sobrevivir, el hombre -posiblemente desde sus orígenes- ha querido conocer en qué medio vivía, cuál era su participación y cómo podía interactuar. Así empezó a observar los distintos seres vivos que compartían con él el mundo, intentando descubrir el fascinante enigma de la vida. También ha tratado de curar sus enfermedades y de ahuyentar la muerte. Para ello buscó todo tipo de explicaciones, primero sobrenaturales y luego naturales.

Como parte de sus creencias ha desarrollado una gran cantidad de supersticiones. Así se inició la *aruspicina*, como el arte de adivinar observando las vísceras de los animales e interpretando de una manera muy especial los hallazgos anatómicos encontrados, utilizando un criterio ya establecido previamente.^{3, 14, 18} Es indudable que para ello, los conocimientos anatómicos eran necesarios y allí debieron haber surgido algunos de los primeros términos anatómicos.¹

Es necesario recordar que en esa época de los orígenes de la medicina, existía una concepción mágica o sobrenatural de las enfermedades y las curaciones se realizaban invocando a los dioses: una medicina mágico-religiosa.^{2, 7, 21} La época que hacemos referencia es la Edad Antigua, extenso período que abarca desde la aparición de la escritura (final de la Prehistoria) hasta el fin del Imperio Romano (siglo V).^{6, 25}

En este artículo se aborda el tema de manera sencilla para todos aquellos que no lo conozcan; y por

Correspondencia. Dr Ricardo Jorge Losardo
Lavalle 1844, 5º piso, of 30 (1051). Ciudad de Buenos Aires, Argentina
Tel/fax: 0054-11-4372-4604
Correo electrónico: ricardo.losardo@usal.edu.ar

otro lado, intenta aportar alguna información para los que ya lo conocen. Nuestro enfoque médico, anatómico e histórico hace hincapié en el amplio marco de referencia en que se desarrollan los hechos intentando buscar elementos comunes pero sin poner énfasis en numerosos detalles de un tema complejo por su difícil reconstrucción histórica.

Objetivos

1. Reconocer la relación de la anatomía con el método ancestral de la observación de las vísceras y de sus detalles anatómicos como una "lectura" del presagio de lo que ocurriría en el futuro.

2. Creemos que en esa época debió haber existido una terminología anatómica utilizada por estos individuos, que aún no conocemos con claridad y que deberíamos investigar, constituyendo un desafío científico e histórico pendiente.

3. Difundir estos hechos en la comunidad científica para que sean conocidos y así fomentar su estudio con el fin de esclarecer los orígenes de la anatomía en la Edad Antigua.

Marco conceptual, histórico y geográfico

Con el fin de ubicar cronológicamente el tema de nuestro trabajo, recordaremos -en términos generales- que la "Prehistoria" comprende sucesivamente una Edad de Piedra (paleolítica y neolítica) y una Edad de los Metales (cobre, bronce y hierro). Se inicia con la aparición del hombre y finaliza con la escritura. Es la etapa o período más largo en la vida de la humanidad y ocupó cientos de miles de años. Hay consenso general que termina entre los años 3000-3500 a.C., siendo esta fecha imprecisa. Luego se inicia la "Historia", con sus Edades Antigua (hasta 476 d.C.) -la segunda etapa o período más largo-, Media (hasta 1453), Moderna (hasta 1789) y Contemporánea (hasta nuestros días).⁶

Debemos señalar que esta "periodización de la historia" es cuestionada por su carácter regional (europeizante). Por ejemplo, en América, la Edad Media estuvo ausente. También debemos indicar que el comienzo y finalización de cada etapa de la Prehistoria y de la Edad Antigua de la Historia es difícil de delimitar -en la práctica- ya que cada grupo humano que habitaba nuestro planeta tuvo momentos distintos en su evolución y de esa manera se explica la simultaneidad y coexistencia de dos Edades en nuestra tierra.

En los últimos años de la Prehistoria y en Babilonia se inicia la aruspicina. Sin embargo, fueron los etruscos los que -en la Edad Antigua- la llevaron a su máxima expresión. Es importante destacar que los etruscos provenían de la extensa área geográfica conocida como Cercano Oriente (que incluía Babilonia).

Luego, la aruspicina como "método de adivinación" fue llevada de Etruria (actual Toscana, en el centro de Italia) hacia la Grecia Antigua, durante la era pre-cristiana.

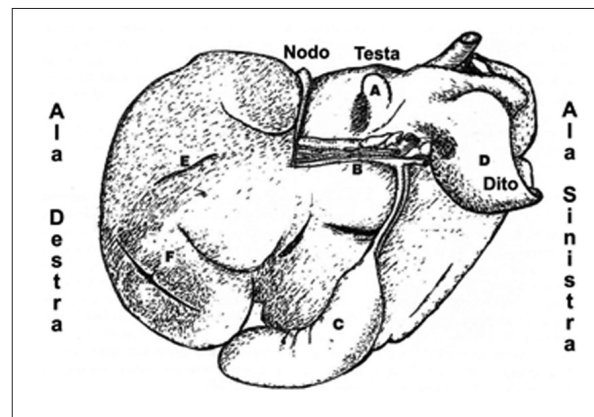
Según la mitología etrusca, el dios que enseñó la aruspicina fue Tages (Tagete o Tarchies), un niño profeta que nació cerca de la ciudad de Tarquinia; y se la enseñó a Tarconte, el jefe del pueblo etrusco.^{3, 7, 18}

Dicho procedimiento consistía en examinar las vísceras de un animal que se acababa de sacrificar para deducir de ello indicaciones de la voluntad divina sobre aspectos terrenales.¹

Los animales utilizados eran aves, cabras, cerdos, ovejas, vacas, bueyes, etc. Estaba establecido que cuanto más grande y de mejor apariencia era el animal, más precisa era la visión.

El sacerdote o hechicero llamado "arúspice" tomaba en consideración el tamaño, la forma y el color de los órganos y otras características (anomalías o defectos congénitos). El arúspice analizaba estos detalles anatómicos de las vísceras del animal y examinaba los pulmones (*pulmo*), los riñones (*ren*), el bazo (*splen*) o la disposición de las circonvoluciones formadas por las asas intestinales. Otro de los órganos más utilizados era el hígado. En él se estudiaban tres elementos: el aspecto general de los lobos (*lobus hepaticus*), de la vesícula biliar (*vesica fellea*) y de la vena porta (Figura 1). En general, cuando las vísceras estaban sanas y completas era una buena señal, de lo contrario era probable una desgracia.³

Figura 1. Dibujo de hígado de oveja etrusco.¹⁶



A: Processo papillare. B: Vena Porta, Porta del fegato. C: Cistifellea. D: Processo Caudato o piramidale. E y F: Impronta. G: Legamento venoso.

El *Libri Haruspicini*, de los etruscos, recoge todo lo que debía tener en cuenta un sacerdote al examinar estas vísceras, teoría y práctica.³ Constituye la máxima obra escrita sobre el tema en la antigüedad y forma parte de una obra mayor que abarca varios temas conocida como "Disciplina Etrusca".¹⁴

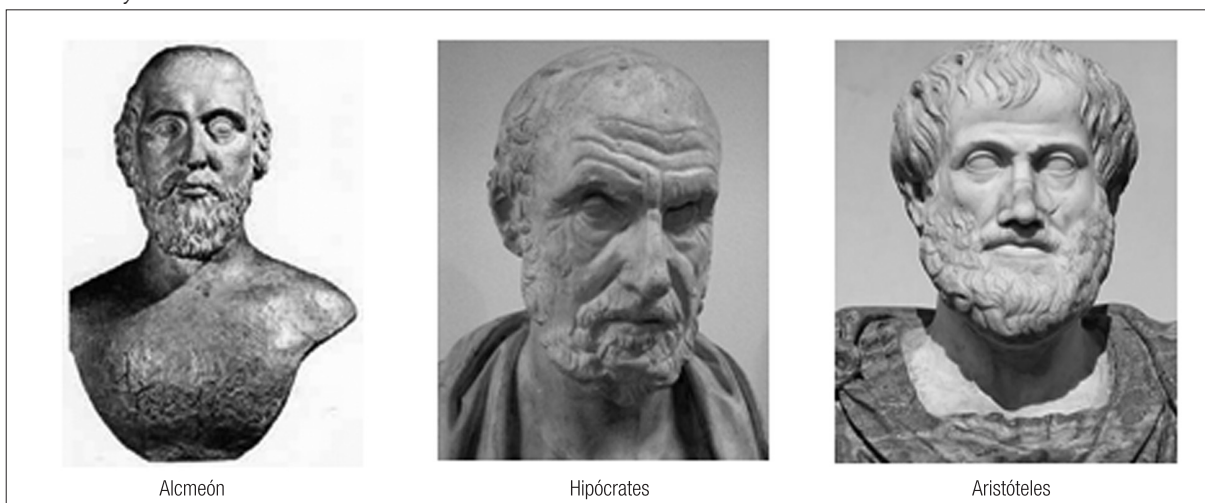
Con estos hechos, resulta obvio que debían realizar un estudio de las características macroscópicas de las vísceras para poder darles luego un significado acorde con la práctica adivinatoria.

Esto transcurrió durante el largo período en el que surgieron los primeros conocimientos del “arte de la medicina”, en donde el hombre buscaba comprender -con escasos o nulos medios técnicos y científicos- cómo se enfermaba.

La práctica de esta “medicina primitiva” tenía dos vertientes: una mágica-religiosa y otra empírica. Por un lado, la medicina y la magia-religión iban juntas y sus prácticas se hacían inseparables confundiendo-se entre sí. Así las curaciones se realizaban apoyadas en la influencia divina. Sus protagonistas eran los hechiceros y los sacerdotes. Por el otro lado, coexistía

con ella, otra basada en el empirismo y de carácter pragmático, representada en las figuras de Alcmeón de Crotona (siglo VI a.C.) y de Hipócrates de Cos (460-377 a.C.) y sus seguidores, que sería el camino hacia la medicina moderna con un enfoque biológico utilizando hierbas y remedios naturales.^{2, 8, 12, 17} Ya en los tiempos de Aristóteles de Macedonia (384-322 a.C.) se había acumulado una considerable cantidad de conocimientos y teorías sobre las plantas y los animales, y aún en las más antiguas civilizaciones de Egipto, Mesopotamia y China era mucho lo que se conocía acerca de sus usos prácticos (Figura 2). Ello

Figura 2. Imágenes tomadas de Wikipedia en español y <http://apuntesdefilosofa.blogspot.com.ar/2015/01/alcmeon-de-crotona-y-ii.html>



se debía a que la supervivencia de aquellos hombres dependía del conocimiento de hechos biológicos tan básicos como el saber qué animales eran peligrosos y cuáles plantas podían comerse sin temor.^{7, 14, 25}

Fueron los griegos quienes cambiaron la manera de pensar en toda la humanidad. Insistieron en aplicar la lógica al estudio del cosmos y del ser humano. Como consecuencia llevaron el primer gran cambio en la actitud frente a las enfermedades, pues afirmaron que ellas siempre tenían una causa natural. Este era el enfoque hipocrático-aristotélico.^{7, 12}

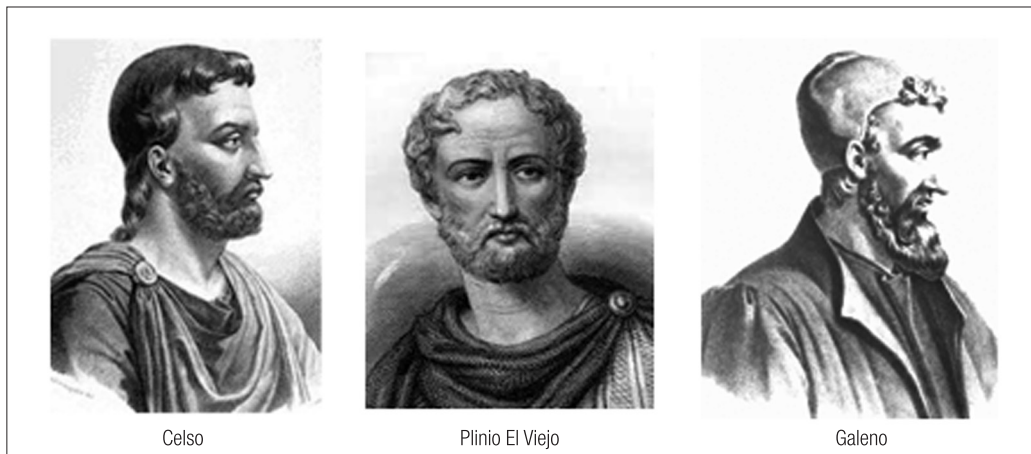
Así, se puede afirmar que el conjunto organizado de estos conocimientos biológicos y médicos se inició con los griegos y fue seguido por los romanos. El Imperio Romano sustituyó al Imperio Griego en el mundo occidental, adoptando su cultura (incluyendo su medicina) y la adecuó a su idiosincrasia.

Gracias al “enciclopedismo romano” surgido en ese tiempo, se recogió la mayor información posible del pasado; y así se pudo divulgar y poner al alcan-

ce de los estudiosos de la época. Estas enciclopedias abarcaban todas las áreas del conocimiento. Aquí debemos destacar al romano Aulo Cornelio Celso (25 a.C.-50 d.C.), quien reunió los conocimientos de los griegos en una especie de curso panorámico de la ciencia. La medicina era una de sus partes y tuvo gran difusión durante mucho tiempo.^{2, 12}

También el romano Plinio el Viejo (23-79 d.C.) nos dejó una enciclopedia en latín que pretendía abarcar todos los conocimientos de la época. En lo que respecta al campo de la biología, a veces resultan extrañas mezclas de hechos reales y fábulas.^{2, 12, 22}

Así se llega a la época de Galeno de Pérgamo (131-200 d.C.), quien describió la anatomía del cuerpo humano y representó la autoridad indiscutida en el tema por espacio de 1.300 años (Figura 3). Sus descripciones, sin embargo, se basaron en la disección de monos y cerdos; y por lo tanto, contenían muchos errores a la hora de trasladar esa anatomía al humano. Se lo reconoce como el primer “fisiólogo experi-

Figura 3. Imágenes tomadas de Wikipedia en español.

mental” por sus numerosos experimentos, la mayoría en cerdos.^{2, 7, 16, 25} Otra de sus facetas, no tan difundidas, es la de su conocimientos y aportes a la clínica.²⁴

En esta Edad Antigua es donde las ciencias de la anatomía, la embriología y la fisiología, que tratan de la estructura, desarrollo y función de un organismo (vegetal, animal y humano), dan sus primeros pasos y presentan sus primeros hallazgos.

En este marco de conocimientos que tenía esta época debemos ubicar a la aruspicina, donde convivían las concepciones míticas o divinas y las explicaciones racionales o naturales para resolver los más diversos fenómenos biológicos que el hombre intentaba descubrir.

Marco biológico

El hombre moderno posee un cerebro de aproximadamente 1.350 cm³. Gracias a la vida grupal que realiza suma -a tal preciosa dotación- la interacción entre los “cerebros” de su entorno y entre varias generaciones. De esa relación de “múltiples cerebros” y a “lo largo del tiempo” resultó el desarrollo intelectual del hombre. Así en esta evolución, cada vez más, nos fuimos separando de otras especies animales. La comunicación entre las civilizaciones, a lo largo del tiempo y del espacio, también tuvo un papel fundamental. La evolución biológica parece haber cesado en los últimos cuarenta mil años. Mientras, la evolución cultural ha sustituido a la evolución biológica.¹⁰

El cerebro humano aparece como el estadio final de un larguísimo proceso biológico de evolución. El cerebro arcaico (arqui y paleo-cerebro: pre-humano) persiste vivo hoy en el humano. Está activo en lo profundo y está envuelto por el cerebro nuevo (neocerebro) que regula aquellas funciones antiguas o arcaicas. Este cerebro nuevo existe desde hace cien mil años, fecha de aparición del *homo sapiens*, en

África y desde aquí se dispersa por todo el mundo. Sus predecesores genéticos (primero, el *homo habilis* y luego el *homo erectus*) perecen en la primera parte del paleolítico. Como en África apareció el hombre, este continente es considerado como la “cuna de la humanidad”.^{10, 13}

Este cerebro es el constructor de las diversas culturas que se desarrollaron en nuestro planeta, y este fenómeno es estudiado por las neurociencias y la antropología social.

Si bien la civilización primitiva se inició hace apenas diez mil años, podemos coincidir que las esplendorosas civilizaciones (de la Mesopotamia, del Nilo y Helénica) aparecieron muchos miles de años después, en la Edad Antigua.

La creatividad humana resulta de la inteligencia cerebral y de la cultura de la época. De esta forma se explica que el mismo cerebro generara culturas y mitos similares en distintos lugares en forma simultánea. Las prácticas adivinatorias desarrolladas en la Edad Antigua eran parte de una “cosmovisión” que tenían estos individuos.¹⁰

Información recopilada

Los autores y sus obras

En diferentes obras se describen estas prácticas adivinatorias, los sacrificios, los presagios y los personajes involucrados. Desde los griegos Homero (siglo VIII a.C.), Eurípides (siglo V a.C.) y Plutarco (siglo I d.C.), así como en la obra del romano Virgilio (siglo I a.C.) y aún en la Biblia (Antiguo Testamento, escrito entre los siglos XVI a V a.C.), se mencionan diferentes formas de artes adivinatorias comunes para esa época, demostrando la permanencia en el tiempo de estas prácticas, donde el estudio de las vísceras de los animales era uno más entre muchos (Figura 4). En el Museo

Figura 4. Imágenes tomadas de Wikipedia en español.



de Louvre, de París, hay una sala de “hígados y entrañas (intestinos) adivinatorios” y su mención está presente en la Biblia. Debemos señalar que en ella se rechazan reiteradamente estas prácticas adivinatorias.

Alejandro Magno y otros

Famosos personajes como Cimón de Atenas (510-450 a.C.), Agesilao II de Esparta (445-361 a.C.) y el gran Alejandro Magno de Macedonia (356-323

a.C.), recibieron ‘una advertencia’ sobre su final próximo, basados en esta práctica (Figura 5).

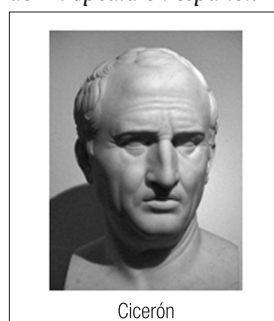
Aporte de Cicerón

El erudito romano Marco Tulio Cicerón (106-43 a.C.) llamó aruspicina al arte de interpretar las entrañas de las víctimas y limitó la aruspicina al *extispex*, es decir, al ‘observador de las entrañas de las víctimas’. Así lo diferenció del *fulgurator* o intérprete de los prodigios (Figura 6).¹

Figura 5. Imágenes tomadas de : <https://es.pinterest.com/andreasalidoser/siglo-v-siglo-de-pericles/>; <http://www.ancientgreekbattles.net/Pages/People/Leonidas%20I.htm> ; Wikipedia en español.



Figura 6. Imagen tomada de Wikipedia en español.



Cercano Oriente: Babilonios, Asirios, Hititas, Cananeos

En estas tierras se ponen los cimientos de la civilización moderna pues allí se crea la primera civilización verdadera del mundo. Han dejado sus testimonios en sus escrituras cuneiformes. Son ellos quienes marcan el final de la Prehistoria y el inicio de la Edad Antigua.

Ya desde el comienzo del II milenio a.C., en el pueblo babilonio o caldeo -acadios y sumerios- (en la Baja Mesopotamia) se obtenían presagios a partir de las vísceras del animal sacrificado para este fin. Algunos autores señalan el inicio de esta práctica en estas regiones y la remontan al V milenio a.C.²³

Los arúspices babilonios usaron una técnica particular analizando las partes anómalas del cuerpo. Los hititas (en la península de Anatolia), los cananeos en Ugarit (en el Levante Mediterráneo) y los

asirios (en la Alta Mesopotamia), utilizaron también la adivinación basándose en el examen de las vísceras de los animales sacrificados.

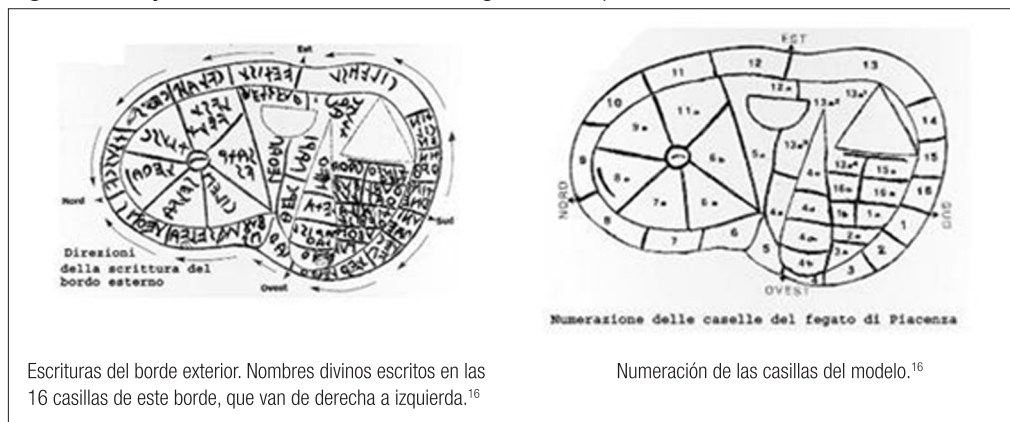
Se utilizaban “modelos” de hígado y de pulmones con inscripciones que mostraban la interpretación de los hallazgos, así quedaban establecidos criterios fijados de antemano. De esta manera, por cierto compleja, desarrollaban su actividad presagiando el futuro (Figura 7).

En excavaciones realizadas, sobre el terreno de lo que posiblemente fue la casa de un “sacerdote mágico”, se encontró la reproducción en arcilla de un “modelo de pulmón” de oveja. Igualmente se halló un “modelo de hígado” para las ‘prácticas de hepatoscopia’.¹⁸ Ambos probablemente utilizados en la enseñanza de dichas artes. Este último se guarda en el Museo Británico de Londres (Figura 8).

Figura 7. Molde de hígado de oveja de Babilonia hecho en yeso, Museo Británico de Londres.¹⁶



Figura 8. Esquema del molde de bronce de hígado de oveja etrusco (Museo Cívico de Piacenza).



Antiguo Egipto

Tal vez haya sido la egipcia la segunda civilización del mundo en constituirse, luego de la de los babilonios. Las poblaciones se asentaron a orillas del río Nilo. La medicina mágica religiosa también estuvo presente pero en menor medida y fue practicada por los sacerdotes y adivinos. Fue desplazada por la medicina empírica. En los papiros médicos se aprecia el avance que tuvieron con respecto a otros pueblos.⁸ Por otra parte, los embalsamadores religiosos, debieron haber tenido conocimientos de la anatomía.

Península Itálica: Etruscos y Antigua Roma

Los etruscos constituyeron la primera gran civilización itálica y fueron los precursores del pueblo romano. Se cree que provenían de Anatolia. En la religión etrusca, la aruspicina tuvo un papel preponderante, pues estas prácticas adivinatorias eran el instrumento que permitía al hombre conocer la voluntad de los dioses y así actuar en consecuencia.¹ Estos rituales fueron transmitidos luego a los romanos.^{3, 8} A tal punto que las autoridades del Imperio Romano tuvieron un “Colegio de sesenta arúspices etruscos” que consultaba antes de tomar decisiones y que tenía su asiento en la ciudad de Tarquinia, a unos 45 km al norte de Roma.^{3, 18}

Antigua Grecia

Fue la cuna de la civilización occidental y tuvo la característica de tener libertad de pensamiento y expresión.⁷ Con esa característica evolucionaron juntas la filosofía y la biología y ambas se enriquecieron mutuamente, buscando el misterio del origen y desarrollo de la vida.^{2, 8, 25}

Se practicaba la aruspicina: observación y descripción de vísceras animales con fines adivinatorios. Coexistía con otros métodos para realizar presagios. Se cree que los griegos la heredaron de los etruscos o de los babilonios.

Europa Céltica

Los celtas provenían de Anatolia y ocuparon el centro de Europa. Con sus migraciones la recorrieron casi completamente y llegaron hasta las islas británicas. La práctica de la aruspicina y de otras artes adivinatorias estaba a cargo de los Druidas, sacerdotes y educadores del pueblo celta. Se cree que la incorporaron de los etruscos.

Península Ibérica: Galaicos y Lusitanos

Para algunos historiadores ambos grupos provenían de los celtas. Eran comunes los sacrificios animales. Sus hechiceros preferían las vísceras intestinales para los presagios pero no las extraían del cuerpo sacrificado.

América aborigen

La prehistoria americana se extiende, en la mayor parte del continente, hasta la llegada de los europeos en el siglo XV, ya que desde esa fecha datan los primeros documentos escritos confiables.⁹ Aquí

las antiguas culturas (olmecas, teotihuacanos, zapotecas, toltecas, chibchas, etc.) tuvieron una evolución cultural más lenta que las del viejo mundo y no sobrepasaron cierta etapa ideológica.

Mientras que los conquistadores españoles estaban en la Edad Media (ya en finalización), los pobladores autóctonos de América estaban en su mayoría en el Paleolítico (es decir, en la Prehistoria), salvo los mayas, aztecas e incas que se encontraban en la Edad Antigua.¹⁰

Entonces, remarcamos que entre los aborígenes un grupo se destacó con una cultura más evolucionada que desarrolló una rica mitología, un sistema rudimentario de escritura (jeroglíficos) y un sistema de signos numerales muy completo: los mayas en la Península de Yucatán y sus alrededores (Guatemala, Honduras y El Salvador). Después, vinieron los aztecas, primero en la región central de México y luego se expandieron por todo México y hasta en la costa del Pacífico de Guatemala; y los incas, en la región del Perú y andina de Sudamérica. Aztecas e incas, superaron a las anteriores civilizaciones originarias de América. Para algunos historiadores, los mayas fueron los griegos del Nuevo Mundo y ejercieron una influencia con los aztecas comparable con la de los griegos respecto a los romanos.^{8, 9}

La medicina estaba constituida por una mezcla de prácticas mágicas y procedimientos empíricos. El objetivo de la medicina aborigen era expulsar siempre la causa del mal. Para ello, se utilizaban los sacrificios animales y los augurios; y así deducían el tipo y la evolución de la enfermedad.²¹ También realizaban embalsamamientos de los muertos, cuya técnica era parecida a la de los egipcios y entonces podemos inferir que poseían ciertos conocimientos de la anatomía.^{8, 15, 19, 20}

Oriente: India, China y Japón.

No hemos recopilado información sobre estas culturas en la Antigüedad. Nuestro trabajo se limita a Europa, Oriente próximo, Egipto y América aborigen.

Los modelos de hígado y su particular anatomía

El “hígado de Piacenza” (o hígado etrusco) es un modelo de bronce de hígado de oveja con inscripciones etruscas. Fue encontrado por un agricultor cuando araba en 1877, en la localidad de Gossolengo, en la provincia de Piacenza. Se ha guardado desde 1894 en el Museo Cívico de Piacenza, el Palazzo Farnese.¹⁸

Este pequeño objeto en bronce, que data del siglo I-II a.C., mide 126 x 76 x 23 mm y pesa 635 gr. Está grabado con cuarenta inscripciones, divididas en: dieciseis “regiones marginales” que representan la división del cielo (de acuerdo con los etruscos), cada uno con el nombre de una divinidad; y en veinticuatro “regiones del interior”, donde además de los dioses antes mencionados, también aparecen otros once nuevos. Así el hígado era el reflejo del cielo o el macro-cosmos y el

instrumento de vinculación con los dioses.^{14, 18} Llama la atención la observación detallada, exacta, sistemática y rigurosa que realizaban, propio de un espíritu que buscaba el camino a la investigación científica.

Los sacerdotes (adivinos) utilizaron estos modelos para la interpretación de las vísceras de los animales sacrificados para prever el resultado de la salud y del futuro.

Así, hechos con diferentes materiales (metales, maderas, piedras de yeso, arcilla, etc), se han encontrado modelos de hígados en: a) Hattusa (actual Bogazkoy), la capital de los hititas en Asia Menor (actual Turquía); b) en el valle de los ríos Tigris y Eufrates en Babilonia, la Mesopotamia (actual Iraq); c) en Italia, un hígado en alabastro se guarda en el Museo Etrusco Guarnacci en Volterra, región de la Toscana; etc (Figuras 8, 9, 10, 11).

Figura 9. Modelo de hígado de arcilla de Babilonia con escritura cuneiforme (Museo Británico de Londres) y esquema de las casillas del modelo traducido al italiano.¹⁶



Figura 10. Molde de hígado Hitita. Cara anterior y posterior (Museo de Berlín).¹⁶



Figura 11. Imágenes tomadas de Wikipedia en español.



Discusión

Aruspicina es una palabra de origen latino (haruspicina) y tiene como sinónimo *hieroscopia*, palabra de origen griego (*hieros*: sagrado; *skopeo*: examinar). *Arúspice* es aquel que practica la aruspicina o hieroscopia. Las tres están reconocidas por la Real Academia Española.⁵

También se usa otra palabra como sinónimo de este arte, la *extispicina*, palabra de origen latino no reconocida por la Real Academia Española. Así *extispicio* (*extispicem*) es el que la practica y queda como sinónimo de arúspice.⁵

La aruspicina, hieroscopia o extispicina fue quizás la técnica más compleja de todas las que conformaban la “adivinación inductiva”. Como contraparte estaba la “adivinación intuitiva o inspirada”. También se las conocía como “artificial” y “natural”, respectivamente.^{1, 12} La primera, que es la que nos ocupa en este artículo, tenía como característica la utilización de elementos externos (las vísceras de los animales) y requería de una habilidad racional y técnica.

El procedimiento, rudimentariamente científico, tenía elementos de disección primitiva y observación en un cadáver de animal; una especie de “necropsia”, palabra griega que significa “ver un cadáver” (examen *post-mortem*) pero sin los fines que persigue la misma, que es buscar la causa de enfermedades o de muerte en los órganos del animal. También era una especie de “disección anatómica” pero sin el propósito de estudio e investigación que le son propias. Necropsia, disección y profecías estaban ligadas, pero sus objetivos eran diferentes. Sin embargo, no hay duda de que la aruspicina fue una oportunidad para el conocimiento de la anatomía en aquella época.

Este método se basaba en la creencia según la cual los dioses intervenían de forma muy directa en la vida de los animales, no sólo en su comportamiento sino también en su anatomía. Por ello, a partir de los hallazgos anatómicos observados en ellos, los interpretaban para transmitirle al hombre los designios divinos, adivinando lo que ocurriría en la naturaleza y presagiando el futuro.¹

La amplia difusión geográfica que tuvo este procedimiento durante la extensa era pre-cristiana demuestra su aceptación en las civilizaciones antiguas. Además, las guerras de expansión territorial y su repercusión en la vida política favorecieron estas prácticas que además pretendían adivinar el futuro de los conflictos.

Es importante destacar que, por un lado, el hombre primitivo vivía en un mundo de magia rodeado de fuerzas misteriosas y de una multitud de dioses irritables que enviaban la enfermedad. Esto era habitual en la “mentalidad” de aquellos pueblos independiente de su *habitat* geográfico, ya sea el Viejo o el Nuevo Mundo. Quizás se trate del mismo fenómeno de “desarrollo ideológico primitivo” simultáneo y sin

comunicación alguna que tuvieron muchos pueblos en la Edad Antigua. Sin embargo, cada comunidad tuvo rasgos distintivos marcados por la evolución de su propia cultura.¹⁸ También la medicina primitiva tuvo características comunes en todas las latitudes. Queda demostrado que existían muchas analogías sobre estas prácticas entre estas civilizaciones. Historiadores, antropólogos (etnólogos, lingüistas, arqueólogos, etc), sociólogos y médicos continúan investigando estos fenómenos tratando de reconstruir estas culturas.

Por otra parte, el conocimiento anatómico que debió existir entre los que practicaban la aruspicina y su correspondiente terminología anatómica resultan para nosotros hoy desconocidos. Siguiendo esta hipótesis, es posible que ellos estuvieran entre los primeros en crear un lenguaje específico y popular, ubicándose tal vez junto con los primeros anatomistas de toda la historia.

La mayoría de los términos anatómicos fueron creados en tiempos antiguos y luego fueron adoptados por la comunidad científica internacional. El griego primero y el latín luego, como lenguas clásicas, le dieron a la anatomía la mayor parte de sus términos.^{4, 11}

Este legado científico-cultural oculto de aquellas civilizaciones antiguas, de un pasado muy remoto, extendidas por Europa, Egipto y Cercano Oriente, debería ser recuperado para la historia de la medicina, ya que forma parte de su evolución.

Es importante señalar que el hechicero primitivo, al igual que el médico moderno, luchaba con todas sus fuerzas contra la enfermedad²¹ y sería el primer personaje en la historia de la medicina que busca aliviar y curar. La enfermedad era el resultado de un “ataque” del mundo sobrenatural al hombre por alguna razón, término que seguimos usando actualmente pero sin su concepto original (por ejemplo, ataque al corazón, ataque epiléptico, ataque de pánico).

Por otra parte, debemos tener presente que quienes practicaron la aruspicina fueron contemporáneos de aquellos que ejercieron la medicina empírica, la de Hipócrates. Estos últimos dejaron sus conocimientos en varios libros que constituyeron “la Colección o Cuerpo Hipocrático”, donde aparecieron gran parte de los primeros términos médicos griegos. Se puede afirmar que la “medicina técnica” se concreta con esta obra.^{7, 11, 12, 17}

Sin embargo, al terminar la Edad Antigua ya no había dudas sobre cuál era el camino que debía seguir la medicina. La concepción mágica, mítica, divina o sobrenatural había sido superada por la concepción racional, empírica, pragmática o natural. Además, la aparición del cristianismo contribuyó también a poner fin a los distintos tipos de adivinación en aquella civilización pagana y panteísta.

Una última consideración: en la Edad Antigua recién comenzaba el conocimiento humano. Sabemos que la ciencia surge -más tarde- con la finalidad

de descubrir o revelar los diferentes misterios, dando la explicación o la razón a los fenómenos de la naturaleza. Además, su avance estará determinado en cada época de la humanidad por los límites racionales de cada una de ellas. Pero queda claro que -básicamente- lo que el hombre no comprende le parece misterioso; siendo la inteligencia y el misterio inherente a la condición humana. Creemos que la aruspicina abrió el camino a la ciencia, de una manera confusa y rudimentaria, gracias al hecho de haber ubicado la anatomía como base objetiva de aquélla. Le permitió al hombre acosado por lo desconocido tratar de entenderlo de una manera elemental y precaria.

Conclusiones

1. El *arúspice* o *extispicio* debió haber tenido cierto conocimiento de la morfología visceral. Esto le permitiría evaluar los hallazgos en las vísceras y determinar los presagios del futuro.

2. Debió haber existido una terminología anatómica propia y descriptiva de esos hallazgos.

3. No hay suficientes fuentes de información ni registros que hayan preservado aquellos términos anatómicos.

Bibliografía

- Aja Guardiola S, y col. La anatomía como base de la adivinación del futuro entre los antiguos. Archivos Históricos de la Medicina de Costa Rica. San José, Costa Rica. Agosto 2015; 1: 57-58.
- Asimov I. Breve historia de la biología. Eudeba. 3ª edición, Buenos Aires, 1975.
- Cabrero Piquero J, Fernández Uriel P. Historia Antigua II. El Mundo Clásico. Historia de Roma. Editorial UNED (Univ Nac de Educación a Distancia). Madrid, 2015.
- Cruz Gutiérrez R, Rodríguez Torres A, Prates JC, Losardo RJ, Valverde Barbato N. Simposios Ibero latinoamericanos de Terminología. Anatomía, Histología y Embriología. International Journal of Morphology 2010; 28(1): 333-336.
- Diccionario de la Real Academia Española. 22ª edición, Madrid, 2001.
- Diccionario Enciclopédico Ilustrado Larousse. Ed. Larousse. México DF, 2005.
- Jaramillo Antillón J. Historia y filosofía de la medicina. Editorial UCR (Univ Costa Rica). San José de Costa Rica, 2005.
- Kleiss E. Historia de la embriología y teratología en la antigüedad y épocas precolombinas. Universidad de los Andes, Facultad de Medicina, Mérida, Venezuela, 1964.
- Lehmann, H. Las culturas precolombinas. Eudeba. 9ª edición, Buenos Aires, 1973.
- López Pasquali L, Traetta E. Cerebro y mitos. Ediciones Peñafiel. Buenos Aires, 1999.
- Losardo RJ, Niegovich JR, Tolino MJ. Términos médicos anatómicos de origen griego: abdomen. International Journal of Morphology 2012; 30(3): 1233.
- Mendoza Vega J. Lecciones de historia de la medicina. Centro Universitario del Rosario. 2ª edición, Bogotá, 2003.
- Moncho R. Perfil anatómico del hombre prehistórico. Córdoba, 2001.
- Montero Herrero S. Neoplatonismo y aruspicina: historia de un enfrentamiento. Gerión: Revista de Historia Antigua 1988; 6: 69-84.
- Moscol González J. R El conocimiento anatómico en el Perú Pre-Incaico. Archivos Históricos de la Medicina de Costa Rica. San José, Costa Rica. Agosto 2015; 1: 79-83.
- Okka B, Demirci M, Vatanssev H. The curriculum and education of medicine in Alexandria after Galen. Analecta Histórico Médica 2013-2014; 11(1 y 2): 17-25.
- Outes DL, Orlando JC. Alcmeón de Crotona. El cerebro y las funciones psíquicas. Rev Arg Clínica Neuropsiquiátrica 15 (1): 34-49, 2008.
- Palmucci A. Aruspicina Etrusca ed Orientale a confronto. Patrocinio "Gruppo Archeologico Genovese" dei "Gruppi Archeologici d'Italia". Roma, 2010.
- Ramos Serrano DY. Iconografía y terminología anatómica en el Perú Pre-Hispánico. Archivos Históricos de la Medicina de Costa Rica. San José, Costa Rica. Agosto 2015; 1: 41.
- Ramos Serrano DY. Términos anatómicos en quechua, un legado Inca. Archivos Históricos de la Medicina de Costa Rica. San José, Costa Rica. Agosto 2015; 1: 50.
- Seggiaro LA. Medicina indígena de América. Eudeba. 2ª edición, Buenos Aires, 1971.
- Vázquez Hoys AM. Diccionario de símbolos y términos mágicos. Editorial UNED (U19niv Nac de Educación a Distancia). Madrid, 2009.
- Veiga P. Hepatoscopia. Jornal Portugues de Gastrenterologia 2011; 18(3): 143-144.
- Viesca Treviño C. Galeno y el conocimiento clínico. Archivos Históricos de la Medicina de Costa Rica. San José, Costa Rica. Agosto 2015; 1: 36.
- Villee CA. Biología. Eudeba. Buenos Aires, 1972.

Neuroética. Ética de la neurociencia

Dr Humberto Oscar Chade

Profesor Emérito, Universidad Nacional de Cuyo, Universidad del Aconcagua. Mendoza, Argentina.

Resumen

Actualización del extenso y variado concepto de la neuroética. Se discute la responsabilidad profesional, tanto de médicos como de otros profesionales vinculados con las diversas ramas de la neurociencia, relacionados con la salud y la enfermedad de los pacientes afectados de un proceso que comprometa al sistema nervioso central o periférico. Se analiza el espectro amplio de la neurociencia y su vinculación con la neurotecnología. Se enumeran los diversos tipos de iatrogenia. Descripción de cuatro pacientes en estado vegetativo y muerte cerebral. Se plantea la actitud y responsabilidad del profesional médico analizando y discutiendo el enfoque terapéutico correspondiente. Se recuerdan las desviaciones de la neuroética durante el período nazi, antes y durante la Segunda Guerra mundial. Se mencionan situaciones médicas especiales que plantean aspectos neuroéticos.

Palabras claves. Neuroética, neurociencia, neurotecnología, iatrogenia, estado vegetativo crónico persistente.

Neuroethics. Ethics of neuroscience

Summary

Update of broad concept of neuroethics. The liability of different members related to neuroscience connected to health and disease of the central and peripheral nervous system are discussed. The importance of neuroethics with neurotechnology. Different types of iatrogenic disturbances are mentioned. Four patients with vegetative state and cerebral death, and the medical responsibility in the therapeutic approach are analyzed. Deviations of neuroethics during the nazi period and the second world war are described. Some especial medical situations with neuroethics aspects are commented.

Key words. Neuroethics, neuroscience, neurotechnology, iatrogenics, chronic vegetative state.

Introducción

La neuroética está relacionada con diversos aspectos vinculados con la neurociencia.

No existe una definición universalmente aceptada; se considera que hablar de neuroética implica el reconocimiento de todas las situaciones relacionadas con la responsabilidad de los profesionales vinculados con las neurociencias en su actividad diaria. Sus orígenes datan desde el nacimiento de la neurociencia. Es el razonamiento para entender distintas situaciones vinculadas con el sistema nervioso y su efecto sobre el comportamiento del ser humano.¹

En el año 2003, el periodista político William Safire, *Chairman* de la Fundación Charles A Dana, acuñó el término de neuroética.^{2,3} La definió como el campo de la filosofía que discute lo bueno y lo malo del tratamiento o del incremento de las funciones del cerebro humano.

La Fundación DANA es una organización privada filantrópica en los Estados Unidos para la investigación cerebral avanzada y para la educación de la población de forma responsable acerca del potencial de la investigación. Esta fundación se estableció en 1950 por Charles A Dana y su esposa Eleanor Taylor con el fin de apoyar a la ciencia y la educación. Según Racine,⁴ se debe a la médica Anneliese A Pontius de Harvard, quien en 1973 se refirió al concepto de neuroética con respecto a las intervenciones precoces para acelerar la marcha en el recién nacido, lo cual podría provocar consecuencias perjudiciales a largo plazo.

Estas medidas desconocían la neurofisiología normal del neonato. Esta actitud se adapta al evaluar las tentativas para acelerar la adquisición de un comportamiento definido (sería un incremento del desempeño del individuo). Ronald Cranford, neurólogo de los EE.UU., fue quien usó en 1980 el término de neuroeticista o consultor en neuroética³ para describir los problemas clínicos y éticos en la práctica diaria neurológica.

El campo de la neuroética es complejo, pluralístico, multifacético y variable en la perspectiva y en el enfoque. Este nuevo campo está basado en las contribuciones de la neurociencia, especialidades médicas como neurología, psiquiatría y neurocirugía; en la ley, la filosofía, la religión y campos aliados vinculados con la salud.⁴

Las neurociencias abarcan variados aspectos del saber:

Correspondencia. Dr Humberto Oscar Chade
Correo electrónico: hochade@gmail.com

Neurociencias

- *Neuroantropología*

Estudio de la cultura y el cerebro que comprende los efectos interactivos de la cultura y la biología en el desarrollo y comportamiento humano.

- *Neurobiología*

Estudio biológico del sistema nervioso.

- *Neuroteología*

Estudio de las actividades neuronales relacionadas con experiencias subjetivas de espiritualidad.

- *Neuroestética*

Rama de la filosofía que tiene por objeto la percepción de la belleza, la creatividad y el amor.

- *Neuromarketing*

Aplicación de técnicas de la neurociencia al ámbito del marketing.

- *Neurojusticia*

Rama de la neurociencia aplicada a la violencia y el cerebro.

- *Biotecnología*

La tecnología que estudia los mecanismos e interacciones biológicas de los seres vivos.

- *Neuroinformática*

Ciencia que estudia métodos, técnicas, procesos con el fin de almacenar, procesar y transmitir información y datos.

- *Neurotecnología cognitiva*

Estudios científicos de los mecanismos biológicos subyacentes a la cognición.

- *Neurogenética*

Rama vinculada con el proyecto del genoma humano.

- *Nanotecnología*

Investigación a nanoescala y su aplicación en medicina.

- *Neuroetología*

Analiza el comportamiento animal y el funcionamiento del sistema nervioso que produce ese comportamiento.

- *Neuropolítica*

Importancia del reflejo especular en la actividad cerebral del ciudadano, elector o activista en política.

- *Neurosociedad*

Rama que estudia la influencia de la sociedad en el desarrollo de redes neuronales.

- *Neuroprótesis*

Estudio de prótesis neuromotoras para el control voluntario de pacientes paráliticos con posibilidad futura de neurotransplantes.

- *Neurofilosofía*

Estudio de la conciencia y la mente en función de la actividad encefálica.

- *Transhumanismo*

Es un concepto filosófico y un movimiento intelectual internacional que apoya el empleo de las

nuevas ciencias y tecnologías a fin de transformar y mejorar las capacidades mentales y físicas como corregir lo indeseable o innecesario de la condición humana. Los pensadores transhumanos proponen que los seres humanos se transformen en seres que expandan sus capacidades hasta devenir en post-humanos (seres superiores).

- *Desarrollo, maduración e involución del sistema nervioso*
Estudio desde la concepción, etapas embrionarias, fetal, recién nacido, niño, adolescente, adulto y la senilidad.

- *La neurología clínica y quirúrgica*

Consiste en el examen integral del paciente aplicando los conocimientos científicos de la neurociencia para un adecuado diagnóstico, enfoque terapéutico y rehabilitación.

- *Neuropsicología*

Evaluación de las funciones superiores, en especial las cognitivas.

- *La psiquiatría*

Aporte de las neurociencias en el estudio y tratamiento del paciente psiquiátrico.

Análisis de las distintas áreas de la neuroética

Diferenciación de las distintas áreas de la neuroética:⁴

- *Neuroética en la Investigación.* Relacionada con una conducta responsable en la investigación en neurociencia.

- *Neuroética Clínica.* Incluye los desafíos éticos en la entrega de la asistencia de la salud a los pacientes neurológicos y psiquiátricos. Los profesionales de la salud están ligados a códigos deontológicos.

- *Neuroética Cultural.* Basada en la comunicación y comprensión del público de condiciones neurológicas y psiquiátricas.

- *Neuroética Teórica.* Es el fundamento teórico y epistemológico de la neuroética y el impacto de la investigación en neurociencia. Roskies⁵ la llama la neurociencia de la ética.

Gazzaniga hace énfasis en los aspectos éticos del encéfalo, analizando los conceptos de normalidad, supervivencia, calidad, estilo de vida y la muerte.⁶ Opina que la neuroética implica un concepto más amplio porque incluye los aspectos sociales de la enfermedad, la normalidad, la mortalidad, el estilo de vida y la filosofía de la vida como resultado de nuestra comprensión de los diversos mecanismos cerebrales involucrados. Las interrelaciones entre la mente, el sistema nervioso y el organismo permiten un enfoque integral de las distintas situaciones que enfrenta el hombre dentro de su hábitat. El avance en los conocimientos científicos permite vincular los trastornos cognitivos, del estado de ánimo, los trastornos caracterológicos, el comportamiento, con disfunciones o lesiones anatómo-funcionales de redes neuronales, de diversas estructuras nerviosas y su interrelación con todo el organismo.

El sistema nervioso interviene en el comportamiento y en la toma de decisiones: la corteza prefrontal, en las regiones orbitofrontal ventromedial, dorsolateral y la corteza cingular (Figuras 1 y 2). A nivel subcortical se incluyen el tálamo, el hipotálamo, la amígdala, el área tegmental ventral, el cerebro medio, el núcleo *accumbens*. Algunas de estas estructuras constituyen el circuito de Papez como parte del sistema límbico (Figuras 3, 4 y 5).⁶⁻⁹

El sistema límbico controla el procesamiento emocional. Consiste en estructuras corticales y subcorticales que incluyen la circunvolución cingular anterior y posterior, la amígdala, hipocampo, núcleo *accumbens* y el *locus ceruleus*.⁹ El cingulado anterior cumple un importante papel en mejorar el procesamiento cognitivo y afectivo cuando se toman decisiones (Figuras 4 y 5). La amígdala es una estructura subcortical localizada profundamente dentro del lóbulo temporal que regula las emociones primitivas como el temor y el reconocimiento facial de las emociones. Tiene proyección al hipotálamo y a los lóbulos frontales. Interviene en la respuesta al *stress* y en mantener la homeostasis (Figura 3).⁹

Nuestra capacidad para pensar y actuar moralmente no dependen de un área cerebral definida; no

existe un centro moral en el cerebro.⁹ Hay una integración entre la corteza prefrontal ventro-medial con conexiones múltiples al lóbulo límbico, al tálamo y al tronco cerebral.¹⁰ El daño en la corteza frontal ventro-medial está bien descrito en el caso de Phineas Gage en 1848.^{7,10} La lesión sufrida no le alteró su marcha, su memoria, su palabra su razonamiento y sus funciones, pero sí se alteró su personalidad.¹¹ El perfil clínico asociado a daño de la corteza frontal ventromedial fue descrito por Saper y Damasio.¹² Los resultados de su investigación fueron:

Lesión de la corteza frontal ventromedial¹²

Perfil clínico

- Juicio moral no afectado.
- Marcada alteración en su capacidad de actuar efectivamente en situaciones éticas, donde el componente moral era importante.
- Presencia de defectos en su funcionamiento límbico. No mostraba respuesta ante situaciones éticas.
- Ausencia o atenuación de la afectividad en situaciones que pueden producir emoción en sujetos normales.

Figura 1. Cara externa del hemisferio cerebral izquierdo.

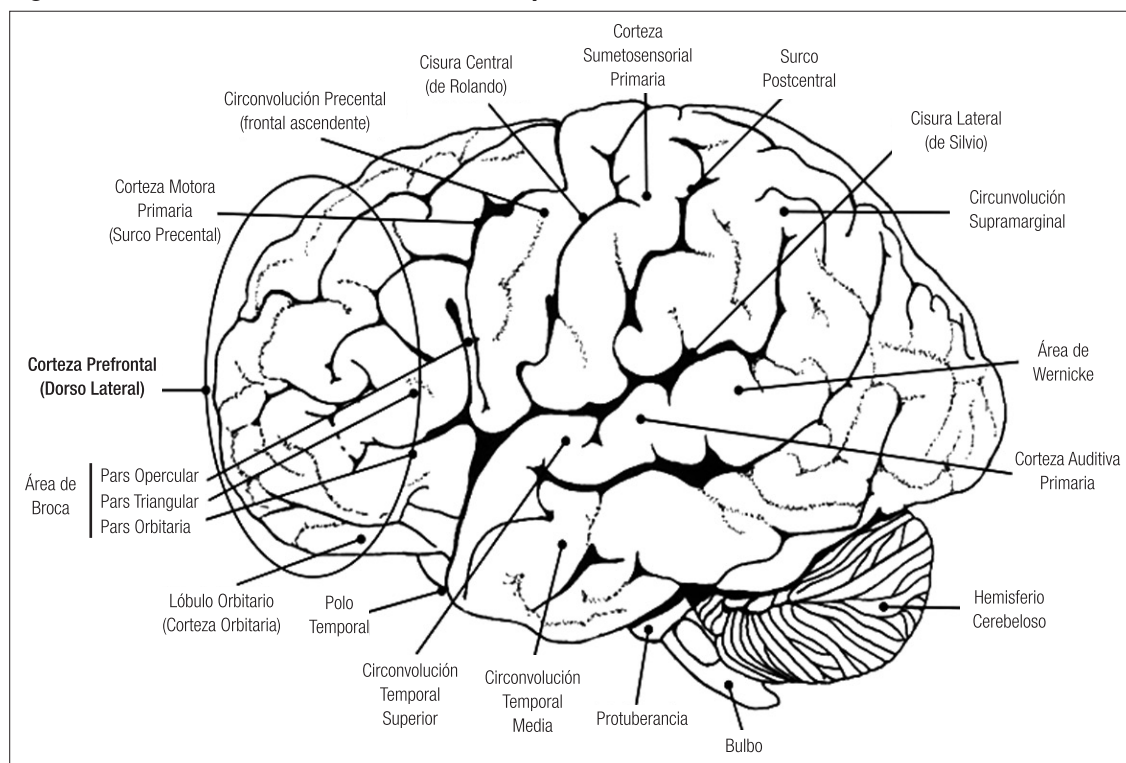


Figura 2. Cara interna del hemisferio cerebral derecho.

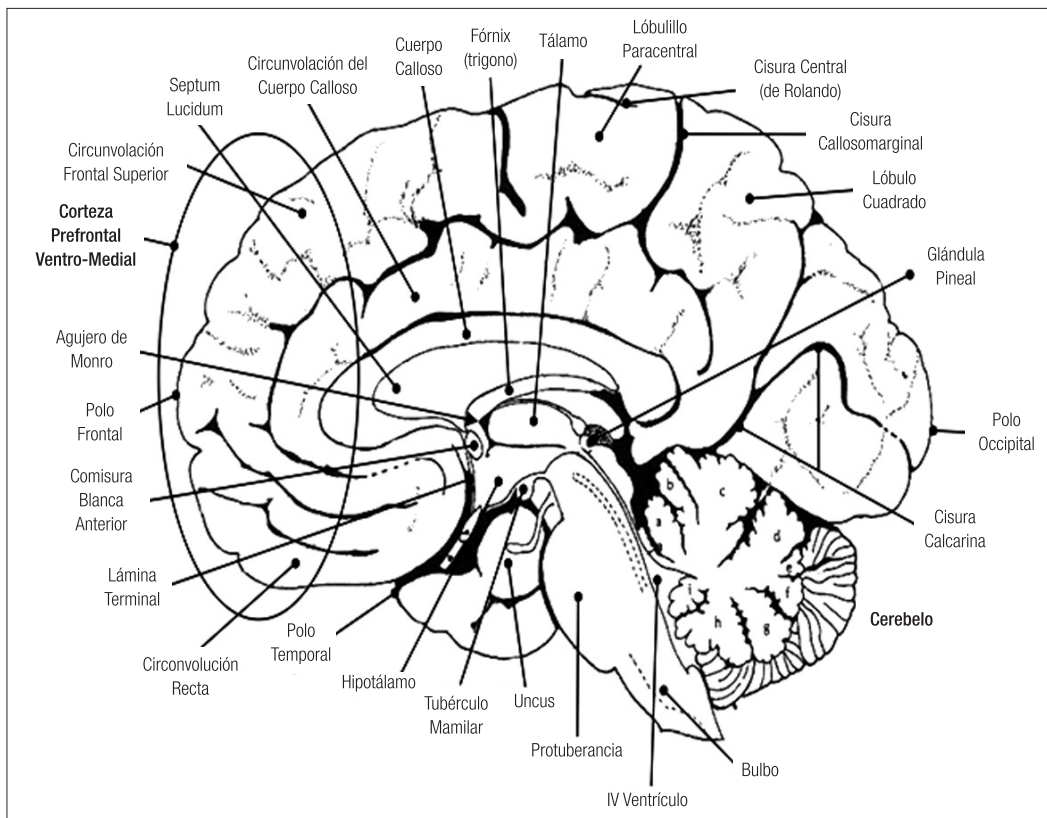


Figura 3. Núcleos subcorticales y tronco encefálico.

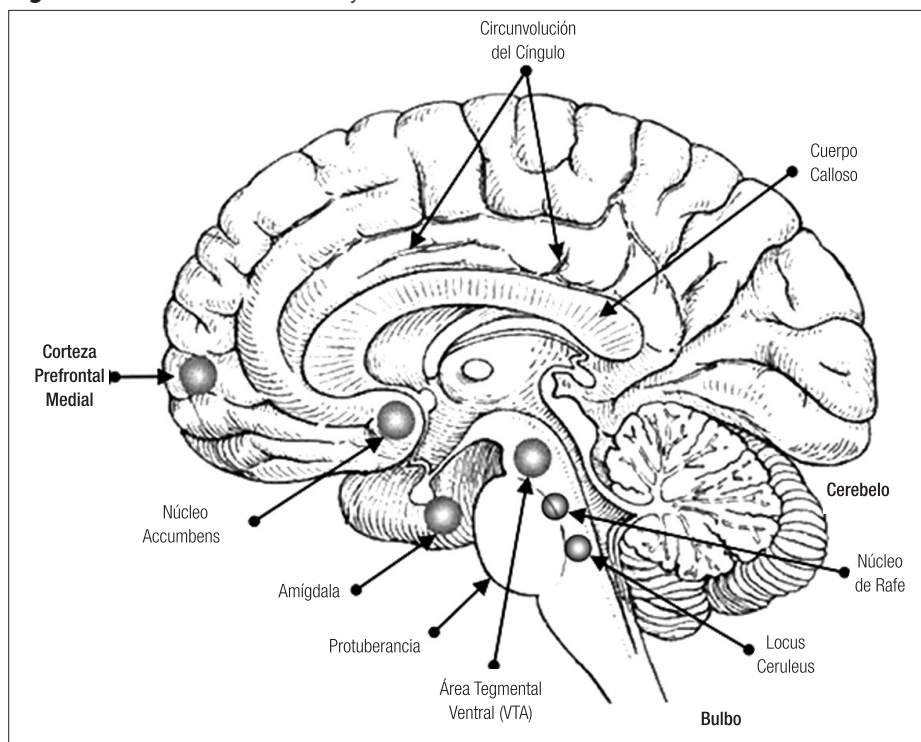


Figura 4. Sistema límbico.

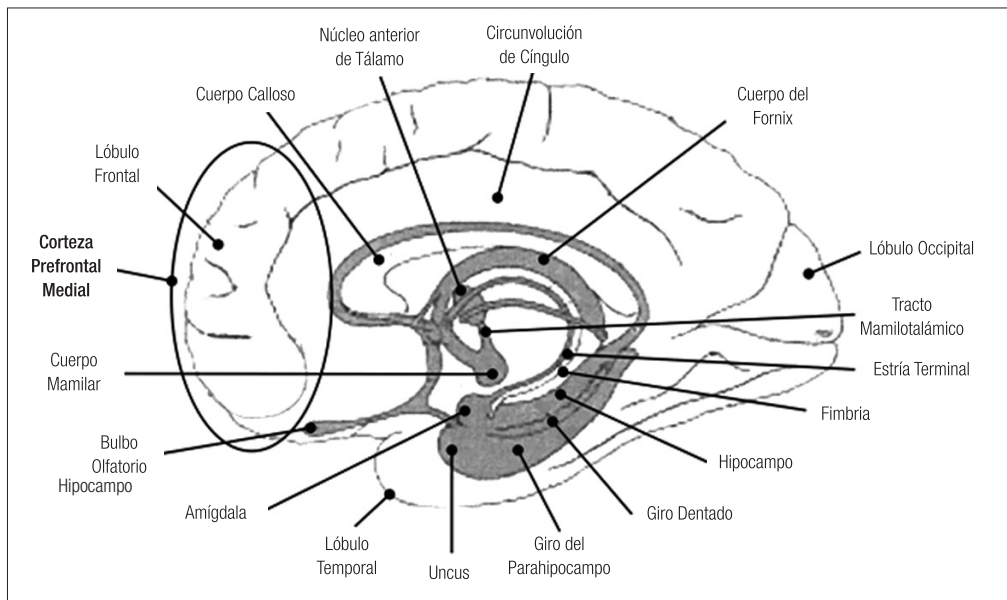
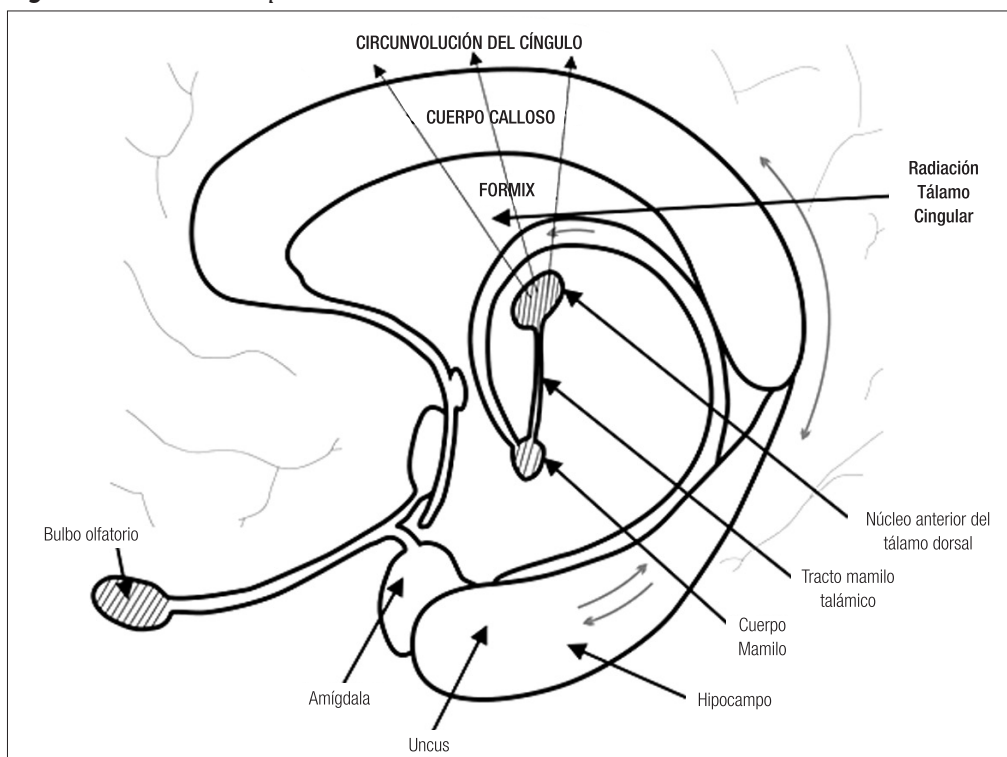


Figura 5. Circuito de Papez.



Pierde así consistencia el concepto de Descartes del dualismo entre espíritu y materia.⁷ El dualismo cartesiano plantea que existen dos clases fundamentales de sustancias: la materia con la cual se cons-

truye todo el mundo físico y la sustancias (mente o alma y materia).^{2,9} En este aspecto existe el concepto de la cognición corpórea o encarnada donde la mente no sólo está conectada al cuerpo, sino que

el cuerpo influye en la mente, todo en contraste al dualismo de Descartes. El hombre está compuesto de una amalgama de estos dos elementos. No se puede entender que la materia piensa y es conciente. El ser humano es racionalmente conciente.²

La biología evolucionaria y la neuroetología son aspectos que no confirman el dualismo de Descartes. Los conceptos actuales indican que la mente depende de la materia.² Nuestras capacidades morales se preparan durante el desarrollo embriológico pero no están totalmente configuradas en el nacimiento.⁶ Estas capacidades son reguladas en el mundo social y cultural que vivimos hasta alcanzar la adultez. Es el resultado de la interacción del organismo con su medio ambiente físico y social.⁷

Los códigos y normas que regulan el comportamiento en la sociedad, complementan la interacción entre los conocimientos anatómo-funcionales con las funciones superiores que caracterizan al hombre en su totalidad y lo distingue en el reino animal. Hay una interacción entre los datos anatómicos, la función del encéfalo y las normas de la sociedad en la cual estamos inmersos.¹³ Las funciones encefálicas superiores implican una actividad holística de todas las estructuras encefálicas que nos diferencian como seres humanos siguiendo el concepto integrador de las unidades funcionales de Luria.^{15, 16}

Funciones encefálicas superiores¹⁶

Lenguaje

Capacidad de comprender y expresarse.

Atención

Selección de un estímulo para su ulterior procesamiento.

Memoria

Almacenamiento y evocación de una información.

Praxia

Ejecución de movimientos aprendidos.

Gnosia

Reconocimiento o identificación de un objeto.

Calculia

Capacidad de hacer un cálculo matemático.

Esquema corporal

Toma de conciencia espacial de su propio cuerpo.

Lectoescritura

Capacidad de leer y escribir.

Grafismo

Capacidad de producir lenguaje escrito.

Toma de decisiones

Proceso de planificar acciones y comportamientos.

La persona es una unidad bio-psico-socio-espiritual. Dentro de sus funciones se incluyen la capacidad para generar conciencia, integrar y regular los sistemas de comunicación, el flujo aferente y las respuestas eferentes desde y hacia todo el organismo. Interactuar adaptativa y conductualmente con

el medio externo. Todas estas funciones se integran como un todo, dado el carácter unitario de la persona humana.^{17, 18}

Según Gazzaniga,¹⁹ el desarrollo del cerebro se manifiesta entre las semanas 8 y 10 de vida intrauterina. En la fase embrionaria el óvulo fecundado es un cúmulo de células sin cerebro. Los procesos que empiezan a generar un sistema nervioso no se inician hasta después del día 14. Luego de las semanas 20-24, la vida es sostenible y el feto puede sobrevivir y desarrollarse.

El concepto de persona se iniciaría a partir de ese período. Según los códigos civiles de Argentina, Chile y México, se reconoce la existencia de la persona humana desde el momento de la concepción en el seno materno. En España se exigen dos requisitos: que se haya producido el entero desprendimiento del seno materno y que haya vida tras ello.

La mente, el encéfalo y el cuerpo humano

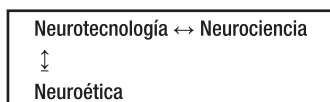
- La interrelación entre la mente y el sistema nervioso.
- Los trastornos mentales tienen causas biológicas.
- Alteraciones mentales debidas a disfunción del sistema nervioso.
- Los sistemas cerebrales que regulan los trastornos mentales.
- La mente es reflejo de una interacción entre neuronas, el medio interno del cuerpo que incluye los sistemas inmunes, endócrinos, autonómicos y el medio ambiente externo. Éstas son las bases de la psiconeuro-inmunoendocrinología.
- La neurofilosofía es una disciplina que actúa en la problemática cerebro-mente desde dos direcciones opuestas: la especulación y el conocimiento empírico.
- La neurociencia trata de explicar científicamente el comportamiento del ser humano y sus reacciones ante distintas situaciones ambientales.

La neuroética incluye no solamente los profesionales médicos sino también toda persona vinculada con el estudio, diagnóstico, tratamiento, asesoramiento, apoyo, cuidados y rehabilitación de los procesos y enfermedades que comprometan al sistema nervioso. El concepto de neuroética no implica hablar solamente de los médicos neurólogos o neurocirujanos, psiquiatras, clínicos o gerontólogos. Sabemos la importancia que tiene el equipo médico de salud, en este caso, vinculado con las patologías del sistema nervioso. Toda persona integrante de este equipo está incluida dentro de las responsabilidades, deberes y funciones que encierra el concepto de la neuroética. No es simplemente una subdivisión de la bioética. En este aspecto se destacan los conocimientos actuales de las conexiones íntimas entre el sistema nervioso y nuestro comportamiento habi-

tual así como la particular relación entre el encéfalo y nosotros mismos.

La neuroética plantea un trabajo mancomunado entre el neurocientífico, el eticista, el periodista, la filosofía de la mente, la teología, el jurista dentro del contexto de la justicia y de las ciencias sociales.¹⁰ Todo ser humano es capaz de deliberar y elegir una acción determinada que le produzca un estado de ánimo positivo como placer, alegría y satisfacción. El sistema nervioso toma decisiones en todos los actos de su vida. Toda decisión incluye una evaluación de las eventuales probables consecuencias que conlleva esta reacción. Las complejas redes neuronales dentro del encéfalo explican las emociones, el estado de ánimo, las motivaciones y las experiencias adquiridas en el curso de la vida que ayudan a tomar una decisión determinada ante una situación en la cual el sujeto es parte de la misma. Todo esto hace al individuo responsable por sus acciones en la práctica diaria. La atención plena (*mindfulness*), a diferencia de su ausencia (*mindlessness*), está relacionada con la autoregulación de la atención y toma de conciencia de una realidad necesaria para la toma de decisiones. Los avances en la medicina moderna, con la alta tecnología y las infraestructuras de última generación, incluyen también diversos aspectos vinculados con esta situación, lo que constituye la neurotecnología.

Dentro de la neurotecnología se incluyen los estudios funcionales por neuroimagen, los exámenes neurofisiológicos, la investigación tanto experimental como humana en neurociencias, la biología molecular, la neuroinmunología, la manipulación genética, el estudio del genoma humano y la nanotecnología. En este aspecto, la nanotecnología es la disciplina en la que las investigaciones se realizan a nanoescala y su aplicación en las neurociencias contribuye al diagnóstico y tratamiento de procesos nosológicos a nivel neuronal, tales como las enfermedades neurodegenerativas, vasculares, desmielinizantes o de otra naturaleza.



Deben ser encarados en forma dinámica todos los aspectos, ya sean médicos o filosóficos, relacionados con la salud dentro de la sociedad. Tenemos que diferenciar la estructura del carácter, la personalidad y la constitución psicofísica del individuo, y relacionarlo con los conocimientos actuales que se tienen sobre el funcionamiento del sistema nervioso.

Hay influencia de factores ambientales a tener en cuenta, pero la biotecnología ha influido notoriamente en los diversos cambios tanto en el desarrollo del individuo, la postura del mismo en el micro y macrocosmo en el cual se desempeña, así como los

diversos mecanismos no ambientales que puedan alterar el curso de la vida misma. En este aspecto, los avances neurotecnológicos están permitiendo no solamente modificar la vida del individuo sino también influir en su comportamiento. Surge así una situación que sería la manipulación del cerebro o de la mente, con las implicancias éticas correspondientes. En este aspecto se deben considerar los posibles beneficios o daños probables.¹⁸

Todo esto genera situaciones éticas, en este caso de la neuroética, que deben ser conocidas, estudiadas y evaluadas en función de las distintas situaciones en las cuales se encuentra el profesional vinculado con las enfermedades del sistema nervioso. El estudio y tratamiento de un enfermo neurológico abarca la existencia de implicancias sociales, legales, morales y religiosas que pueden hacer pensar en una manipulación del sistema nervioso aunque el fin último sea la mejoría, la curación o la desaparición de sus síntomas. La neuroética y la neurotecnología tienen que estudiarse en forma conjunta, para permitir conocer las interrelaciones entre ambas ciencias y tomar una postura sobre los beneficios o daños que puedan ocasionar.

Siguiendo a A Roskies,⁵ se diferencian dos ramas principales de la neuroética. La ética de la neurociencia y la neurociencia de la ética.

Neuroética

- La ética de la neurociencia.
- La neurociencia de la ética.

La **ética de la neurociencia** desarrolla una estructura ética para regular la conducta de la investigación neurocientífica y la aplicación del conocimiento neurocientífico (ver también referencia número 2). Las nuevas tecnologías plantean problemas éticos en las diversas patologías dentro de la neurología clínica.¹⁰ Se la subdivide en:

- La ética de la práctica. Las consideraciones y consecuencias que deben plantearse en el curso del diseño y ejecución de estudios neurocientíficos.
- Las implicancias éticas de la neurociencia. Evalúa el impacto ético y social que los resultados de esos estudios deben tener sobre las estructuras existentes sociales, éticas y legales.

La **neurociencia de la ética** está relacionada con el conocimiento creciente sobre las bases neurales de la moral y de los razonamientos éticos.¹⁰ Esto puede implicar un compromiso de la libertad de voluntad, la capacidad de conocer nuestra mente para reasegurar lo que significa un ser humano responsable. Sirve para poder controlar nuestras acciones y el por qué perdemos el control de las mismas. Las acciones benefician a las personas cuando son consistentes o satisfacen sus intereses. Las acciones dañan a las personas cuando son inconsistentes o van contra sus intereses. El beneficio o daño de una acción está

relacionado si la acción es obligatoria, prohibida o permisible. Una acción es obligatoria si está apoyada por una reacción ética, es prohibida si no hay una reacción ética para hacerla y es permisible cuando no hay reacciones en contra de esa acción.

En ocasiones una persona puede realizar una serie de acciones complejas y automáticas en un estado no siempre de conciencia plena,² por ejemplo, el sonambulismo, en el curso de una crisis epiléptica focal compleja o en un cuadro conmocional leve. En este sentido las neuronas espejo se activan replicando distintas conductas en especial motoras.¹² Las neuronas motoras se activan sólo ante la percepción de las acciones que realiza otra persona sin que medie ningún movimiento.²¹

Dentro de las acciones automáticas² diferenciamos la existencia o no de un control consciente, de tener o no la capacidad de inhibir una respuesta automática y debemos diferenciarlas de los automatismos.

Acciones automáticas

Sujeto normal

- Hay poco o ningún control consciente sin esfuerzo previo.
 - Las reacciones inteligentes y racionales sin esfuerzo previo son expresión de nuestros valores como humanos.
 - Hay estrecha relación con conocimiento y experiencias previas.
 - Las respuestas son rutinarias o estereotipadas, no reflejan sus valores o intenciones conscientes.
-

Sujeto dañado

- No hay adecuado control consciente.
 - Responden en forma automática a situaciones ambientales.
 - No pueden inhibir sus respuestas automáticas ante estímulos de diversa naturaleza.
-

Automatismos

- Realización de series complejas de acciones en un estado semejante a la inconciencia.
 - Sonambulismo.
 - Las reacciones que realizan son rutinarias o estereotipadas.
 - Hay ausencia de intención consciente de las acciones.
-

Los pensamientos conscientes son producidos en parte por mecanismos inconcientes que son procesados y transformados en conscientes para realizar un acto ante un evento o situación determinada.

Las acciones automáticas son inducidas y desencadenadas por mecanismos no conscientes que son modificadas y adaptadas (en el boxeo al realizar o responder un golpe del adversario, en un deporte cuando el acto a realizar es automático como respuesta rápida,) pero luego de un procesamiento interior (al jugar al golf, al patear la pelota en el fútbol, también en otros deportes).

Todo el sistema nervioso con sus redes neuronales responde automáticamente en forma conciente o no conciente, sin olvidar el componente emocional asociado.² Se destaca además el conocimiento que disponemos de las neuronas espejo para explicar el comportamiento ante una situación determinada.¹¹

Situaciones especiales

Situaciones especiales dentro de la neuroética:

La tecnología del ADN recombinante (ingeniería genética)²² tiene numerosas aplicaciones. Consiste en un intercambio de genes entre dos cromosomas. Esta terapia génica es prometedora para algunas enfermedades neurológicas de base genética.

La manipulación del comportamiento humano con la extensa, variada y polifacética medicación psicofarmacológica y anticonvulsivante, plantea aspectos neuroéticos de importancia, donde pueden haber situaciones de daño eventual-beneficio potencial. La optimización del funcionamiento cognitivo en sujetos sanos (intensificación cognitiva), en especial de la memoria, de la atención, del estado de ánimo, de la cognición, de funciones vegetativas que incluyen el sueño, el apetito, la actividad sexual y la toma de decisiones mediante fármacos plantea diversos problemas éticos.^{23, 24}

No se conocen con exactitud los efectos adversos inmediatos y mediatos con el empleo de diversas sustancias medicamentosas y de la estimulación magnética cortical. Las investigaciones de la nanotecnología, de prótesis neuronales y la problemática de los *ciborgs* humanos para sobrevivir en entornos extraterrestres, vinculado a la evolución futura del hombre.

Los sistemas reguladores de control y de comunicación entre las personas y las máquinas, concepto de la cibernética, deben ser tenidos en cuenta. Es importante distinguir entre intensificación de las funciones cognitivas en sujetos normales y terapia de las funciones superiores en casos de enfermedad del sistema nervioso.^{3, 25} El realce cognitivo en personas sanas no está vinculado con la responsabilidad del profesional médico. Este enfoque no corresponde a las normas médicas. No actúan sobre la enfermedad o discapacidad de un sujeto.^{25, 26}

Se deben considerar el esfuerzo personal, la capacidad de superación y la autonomía de un individuo sano que no necesita medicación para su superación.

Las tecnologías de avanzada actúan sobre distintas estructuras del sistema nervioso mejorando algunas en detrimento de otras. Se plantean acá aspectos vinculados con la neuroética de la ciencia y su relación con la neurotecnología.

Los estudios vinculados con el cerebro dividido (*split brain*) pueden plantear situaciones conflictivas entre los estudios específicos realizados y su eventual utilización para solucionar o modificar parámetros conductuales alterados.

También podemos analizar si es ético modificar un individuo con la ayuda de neurotecnología, de

neuropsicología, de drogas o de actitudes en procesos que pueden estar genéticamente determinados.

La relación médico-paciente es fundamental en el quehacer médico y forma parte de la ética. El apoyo que recibe el paciente, el sentirse comprendido y respetado, influyen notoriamente en el éxito y buen resultado del tratamiento indicado. Pero esta relación puede ser negativa si el profesional no está adecuadamente preparado para afrontar la patología del paciente y en este caso la dialéctica y la capacidad del examinador puede influir incluso negativamente sobre el curso posterior del enfermo.

Esto plantea aspectos neuroéticos pues se está influyendo, a sabiendas o no, del curso posterior de una patología definida. Podría en este caso hablarse también de una falla neuroética importante. En este contexto se discute también hasta qué punto es ético comunicar al paciente en forma pormenorizada la evolución de su enfermedad hasta el desenlace fatal como sería el caso de la esclerosis lateral amiotrófica o, eventualmente, una miastenia gravis en su fase IV. Es importante el consentimiento informado y la participación del paciente en una eventual toma de decisiones sobre su vida, sobre su futuro inmediato y mediano.

Aspectos como la eugenesia, eutanasia, el paciente crítico, la esclerosis lateral amiotrófica, el estado de conciencia mínima y el estado vegetativo crónico persistente, por ejemplo, plantean situaciones que comprometen no solamente el saber científico y la actitud médica sino también aspectos morales y religiosos muy importantes. Debe primar ante todo el derecho a la vida. Los cuidados paliativos al final de la vida y las decisiones a tomar.²⁶ Estas situaciones se presentan en pacientes con un accidente cerebrovascular agudo, una lesión post-traumática, una encefalopatía post-anóxica luego de un paro cardíaco. Se plantea en estos casos el mantenimiento o la suspensión de tratamientos que mantienen la vida.²⁷ Estas decisiones tienen en cuenta discusiones que incluyen el pronóstico, la actitud y enfoque del profesional médico, las preferencias del paciente en casos que existieran y las normas de las instituciones y de la sociedad en general.

Aproximación para las decisiones de la finalización de la vida²⁷

1. Evidencia acerca del pronóstico, beneficios y cargas de un tratamiento definido.
2. Compartir la información con la familia.
3. Evaluación crítica sobre la toma de decisiones.
4. Recomendación compartida.
5. Evaluar la actividad médica y el adecuado seguimiento del paciente.

El enfoque del paciente en coma, de la muerte vital, muerte cerebral o muerte encefálica. ¿Hasta qué punto el concepto de muerte encefálica implica la muerte de todo el individuo y la suspensión de

todas las medidas tecnológicas? La muerte cerebral constituye la muerte de una persona. El criterio de cesación de la función cardiorrespiratoria no es suficiente para decretar la muerte del individuo.²⁹ No debe haber una manipulación de la mente cuando los principios biológicos definen la irreversibilidad del proceso.²⁸ Se han descrito situaciones con una preparación del paciente en estado vegetativo o de conciencia mínima tiene activación cerebral que refleja un cierto grado de alerta y cognición.³⁰

No debe haber una manipulación de la muerte cuando los principios biológicos definen la irreversibilidad del proceso.²⁹

Se describen cuatro situaciones que han planteado controversias sobre estos conceptos en pacientes con estado crónico vegetativo persistente:

- Paciente Karen Ann Quinlan

En 1975 luego de una ingesta importante de alcohol y Diazepam, se la encuentra inconsciente. Se le diagnosticó una anoxia prolongada siendo puesta en un respirador artificial, quedando luego en estado vegetativo. Sus padres quisieron que se le retirara el respirador, pero al realizar este acto, la paciente siguió respirando de forma no asistida. Vive alimentada artificialmente por nueve años. Fallece por neumonía en 1985, pesaba 36 kg.³¹

- Paciente Terri Schiavo

Sufre un paro cardíaco desencadenado por una extrema hipopotasemia ocasionada por un trastorno alimentario. Como resultado se desarrolló una encefalopatía hipóxico-isquémica severa, sin evidencia de función cortical superior en el curso posterior. TAC con severa atrofia, EEG plano. Se diagnostica un estado vegetativo persistente con períodos de vigilia alternando con sueño, algunas respuestas reflejas a la luz. Ruidos y reflejo deglutorio, sin signos de emoción, actividad voluntaria o cognición.

La familia, en discordancia con el esposo de la enferma, no aceptó el diagnóstico pensando que su condición podía mejorar con terapia rehabilitativa. La paciente fallece trece días después que se retira la sonda de alimentación. Se planteó una discusión ética, legal y familiar sobre la actitud adoptada por la situación de irreversibilidad total.³²

- Paciente Jahi McMath

Adolescente de 13 años a quien se le efectúa una amigdalectomía en 2014, adenoidectomía y remoción de tejido sinusal como tratamiento de su apnea del sueño. Luego de la intervención quirúrgica, la paciente sufre una severa hemorragia nasal que termina con su vida. En esa oportunidad se le diagnostica muerte cerebral.³² Se consideró suspender la terapia de soporte. Hubo una severa respuesta de la familia, quien afirmaba que la niña no estaba muerta. El corazón latía y se movía al tacto por lo que confiaban en un milagro divino para su recuperación. Se realizaron numerosas protestas de líderes religiosos, redes fundamentalistas, red vida y esperanza (creada en 2005 por los familiares de Terri

Schiavo), los medios periodísticos, etc. La paciente continúa conectada a respiración artificial. La familia inició medidas para que no fuera desconectada a pesar de acciones legales que autorizaban la suspensión del soporte respiratorio.

- *Paciente Ayala*

Paciente de sexo femenino de 60 años. Accidente automovilístico. Sentada en el asiento trasero sin cinturón de seguridad, el auto se desplaza hacia los costados al embestir a otro vehículo. La paciente realiza movimientos bruscos de lateralización que la dejan inconciente. Al ingreso hospitalario paciente en coma profundo con midriasis paralítica bilateral. Se estabilizan sus signos vitales y queda en un estado vegetativo persistente durante nueve años. En el curso de la enfermedad, no presenta lesiones tróficas cutáneas. Abre y cierra los ojos sin fijar la mirada. Tiene ritmo sueño-vigilia. Al examen hay hipertonia muscular generalizada con signos de frontalización. Una TAC realizada en su oportunidad muestra una hidrocefalia interna normotensiva, por lo que se le coloca un drenaje ventrículo-peritoneal Pudenz-Heyer. Una última resonancia magnética nuclear de cerebro muestra una desaparición de los surcos corticales de la convexidad por atrofia. Fallece luego de complicaciones respiratorias.

El pronóstico de la paciente fue planteado a sus familiares desde el inicio. La familia que dedicó su vida al cuidado riguroso de la paciente, con respecto a la rotación corporal, cuidado del trofismo cutáneo, nutrición parenteral, atención de sus trastornos esfinterianos.³⁴ De común acuerdo se decidió continuar con todas las medidas médicas correspondientes mientras hubiera un adecuado funcionamiento de la actividad cardíaca. Esta situación refleja claramente lo importante del conocimiento por parte de los familiares de la situación, pronóstico de la paciente y la aceptación por parte de ellos de mantenerla viva mientras no exista claudicación de su actividad cardiovascular. Se adapta al concepto de la teoría de la mente en cuanto a la habilidad de comprender y predecir la conducta de otras personas.^{3, 14, 35}

Iatrogenia

Es un daño no intencionado como consecuencia de un estudio diagnóstico, de medidas profilácticas o terapéuticas y/o lesiones accidentales. Se debe a un manejo inadecuado de un método o medicación. Se debe diferenciar la autoiatrogenia de la heteroiatrogenia. Es necesario tener en cuenta que el sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico y el músculo esquelético son tejidos muy vulnerables a trastornos metabólicos, tóxicos, infecciosos, vasculares y de otra naturaleza. Existen diversos padecimientos iatrogénicos con repercusión en el campo de las neurociencias donde el profesional médico o las instituciones de la salud están incluidos en este concepto.³⁶

Ivan illich describe tres niveles de iatrogenia:³⁷

Iatrogenia Clínica

Incluye el daño que los médicos infligen con la intención de diagnosticar, prevenir, curar y aliviar al paciente. Dentro de este concepto se encuentran los prejuicios de protección del médico contra un posible juicio por mal ejercicio profesional.

Iatrogenia Social

Es una consecuencia indirecta de la práctica médica, mediada por la sociedad. Designa todas las lesiones a la salud que se deben a las transformaciones socioeconómicas del sistema de salud imperante. En este aspecto se incluye la sobre y la subprestación.

Iatrogenia Cultural

Incluye el tratamiento y la prevención de diversos problemas o situaciones, sean o no nosológicamente definidos tales como el sufrimiento o un dolor ante un problema sentimental o laboral, etc. Gozar de buena salud no significa sólo enfrentar con éxito la realidad sino también disfrutar el éxito.

Gonorasky menciona el concepto de neuroiatrogenia.³⁸ Se trataría de la iatrogenia producida en ocasión de la prevención y/o atención de problemas neurológicos reales o supuestos, por profesionales médicos, sean o no neurólogos.

Durante el período nazi, previamente y durante la Segunda Guerra mundial, se empleó la eutanasia eugenésica para destruir (matar) a todo sujeto, niño o adolescente con defectos congénitos y que luego se aplicó a distintas razas (judíos, gitanos y otros). Fue en 1939 que Hitler autoriza el comienzo del programa Aktion T-4 de eutanasia de niños menores de tres años con defectos congénitos, que en 1941 se ampliará a menores de 17 años y en 1943 a niños judíos y de otras razas.^{39, 40} En estas decisiones existía ausencia de juicios éticos y de dilemas morales.³⁵

Una situación especial es el análisis de la enfermedad de Hallervorden-Spatz.^{41, 42} Julius Hallervorden era, al comenzar la Segunda Guerra mundial, el patólogo del *Brandenburg State Hospital* que incluía la institución de cuidados crónicos en Brandenburg-Görden. Éste fue uno de los seis centros de eliminación establecidos bajo el programa de eutanasia y de higiene racial conducida por la Alemania nazi. Con este programa se transfería a los pacientes institucionalizados de toda Alemania a una revisión secreta de cuestionarios basados en sus historias clínicas evaluados por un comité central de médicos. Después de un período de observación para verificar el diagnóstico, los pacientes eran eliminados con monóxido de carbono.

Adolf Hitler decía que había que garantizar una muerte sin sufrimiento a aquellos juzgados como enfermos incurables. Se mataron así 70.273 personas desde 1939 a 1941. Esto le permitió a Hallervorden estudiar casos raros en una escala inimaginable. El mismo Hallervorden seleccionó y examinó una cantidad de pacientes vivos antes de removerles personalmente su cerebro en el centro de muerte. Así pudo publicar Hallervorden 12 artículos científicos,

incluyendo el efecto de la exposición al monóxido de carbono sobre el cerebro fetal. Hallervorden tenía una indiferencia moral notable; aceptó estudiar los cerebros diciendo que “no era de su incumbencia el origen de los mismos”.⁴³

La no vigencia de la neuroética mostró la cara atroz de la sociedad totalitaria del régimen nazi.

El neurólogo alemán G Schaltenbrand inyectaba suero o LCR por vía cisternal o endovenosa de pacientes y monos enfermos con esclerosis múltiple.⁴¹ Todas éstas son actitudes alejadas de la ética en la profesión médica.

El planteo ético reside en la dificultad que tienen los profesionales de la salud en pronosticar cómo será o quedará el estado físico, mental y emocional de un paciente y si el grado de secuela dejará al paciente con una discapacidad parcial o total. La extensión de la misma (prolongada, permanente).⁴⁴ En todas estas situaciones existen controversias que no han podido ser todavía contestadas con claridad.

Los cambios en estos enfoques y avances no deben modificar la postura neurótica, la cual debe ser única, holística y segura en sus precisiones.

La neuroética debe regular, planificar y ampliar nuestro comportamiento como profesionales y personas en general. El concepto de ayudar, apoyar, mejorar, consolar, estimular, incentivar entre otras metas, debe ser el estímulo que guíe nuestro diario accionar en la vida profesional y en la vida personal.

Conflictos de interés. No hay conflictos de interés.

Bibliografía

- Marcus SJ. Neuroethics: Mapping the field. The Dana Press New York 2002.
- Levy N. Neuroethics. Challenges for the 21st Century. Cambridge University Press Cambridge, New York, Melbourne 2007.
- Bernat JL. Ethical issues in Neurology. Wolters Kluwer Lippincott Williams Wilkins Philadelphia Baltimore 2008.
- Racine E. Pragmatic Neuroethics. Improving Treatment and Understanding of the Mind-Brain. The MIT Press. Cambridge Massachusetts London 2010.
- Roskies A. A case study of neuroethics: the natural of moral judgment En J. Ellis. Neuroethics. Oxford University Press 2006; (17-32).
- Gazzaniga MS. Facts, fictions and the future of neuroethics. En Neuroethics, edited by Judy Illes Oxford University Press 2006.
- Churchland PS. “Moral decisión-making and the brain”. En Neuroethics, edited by Judy Illes Oxford University Press 2006; (3-16).
- Churchland PS. “Toward a cognitive neurobiology of the moral virtues” en Giordano JJ y B Gordijn. Scientific and Philosophical Perspectives in Neuroethics. Cambridge University Press Cambridge New York Melbourne 2010; 146-171.
- Damasio A. El error de Descartes, Editorial Andres Bello 1994. Santiago. Chile
- Glannon W. Bioethics and the Brain. Oxford University Press Oxford New York 2007.
- Álvarez-Díaz. Neuroética como neurociencia de la ética. Rev Neurol 2013; 57(8): 374-382.
- Álvaro-González LC. Neuroética (II): circuitos morales en el cerebro patológico. Rev Neurol 2014; 58(6): 268-276.
- Saper JL y Damasio AR. Preserved access and processing of social knowledge in a patient with acquired sociopathy due to ventromedial frontal damage. Neuropsychologia 1991; 29:1241-1249.
- Álvaro-González LC. Neuroética (I): Circuitos morales en el cerebro normal. Rev Neurol 2014; 58(5): 225-233.
- Luria AR. Higher Cortical Functions in Man. Basic Books, Inc. New York 1966.
- Chade HO. Neurología Paso a Paso. Editorial de la Universidad del Aconcagua. Mendoza. 2008.
- García OD. El concepto de persona y su fundamentación neurológica. Rev Neurol 1998; (26)154: 1073.
- García OD. La neurología y el concepto de salud. Rev Neurol 1998; (26)154: 1074.
- Gazzaniga MS. El cerebro ético. Paidós. Madrid 2006.
- Evers K. Neuroética. Cuando la materia se despierta. Katz Editores. Conocimiento. Buenos Aires 2010.
- Iacoboni M. Las neuronas espejo. Katz Editores Buenos Aires. Madrid 2012.
- González Fraguera MG. Consideraciones bioéticas de la ingeniería genética. Rev Neurol 2002; 35: 701-704.
- Slachevsky A. La neuroética: ¿Un neologismo infundado o una nueva disciplina? Rev Chil Neuro-Psiquiat 2007; 45(1): 12-15.
- Farah MJ. Neuroethics. An Introduction with Readings. The MIT Press Cambridge Massachusetts London 2010.
- Merkel R, G Boer y JM Fegert. Ethics of science and technology Assessment. Springer Verlag Berlin 2007.
- Farah MJ. Emerging ethical issues in neuroscience. Nature neuroscience 2002; 5(11): 1123-1128.
- Bernat JL, ML Goldstein y KM Viste. The neurologist and the dying patient. Neurology 1996; 46: 598-599.
- Geurts M, MR Macleod, GJM van Thiel y col. End-of-life decisions in patients with severe acute brain injury. Lancet Neurol 2014; 13: 515-524.
- Ramos-Zúñiga R. La neuroética como una nueva perspectiva epistemológica en neurociencias. Rev Neurol 2014; 584: 145-146.
- Monti MM y col. Willfull Modulation of Brain Activity in Disorders of Consciousness. N Eng J Med 2010; 362(7): 579-589.
- Ibañez Isabel. La balada triste de Karen Quinlan. El correo.com. 06.10.2015.
- Quill TE. Terry Schiavo. A tragedy compounded. N Eng J Med 2005; 352: 1630-1633.
- Burkle CM, RR Sharp y EF Wijdicks. Why brain death is considered death and why there should be no confusion. Neurology 2014; 83: 1464-1469.
- Chade HO. Persistent vegetative state after 9 years. World Congress of Neurology. Vancouver, Canadá 1993.
- Tirapu-Ustárroz, G Pérez-Sayes, M. Erekatxo-Bilbau y C. Pelegrín-Valero. ¿Qué es la teoría de la mente? Rev Neurol 2007; 44: 479-489.
- Shigetomi-Medina J, J Sáncvhez Aguiler y I Rodríguez Leiva. Padecimientos iatrogénicos con repercusión en el campo de la neurología. Rev Mex Neuroci 2005; 6(1).
- Illich I. Némesis Médica. La expropiación de la salud. Ed. Joaquín Mortiz/Planeta, México 1984.

38. Gonorazky SE. Neuroiatrogenia. ¿Es necesario un enfoque crítico de las consecuencias de la actividad de los neurólogos? En *La Neurología y los Neurólogos Argentinos*. JC Ortiz de Zárate, AL Famulari, HD Fraiman. Sociedad Neurológica Argentina. Buenos Aires 1998; (68-80).
39. Goikoetxea MJ. Introducción a la bioética. Cuadernos de Teología Deusto. Universidad de Deusto. Bilbao 1999.
40. Drobniowski F. Why did Nazi doctor break their "Hippocratic" oaths? *J. Royal Soc. Medicine* 1993; 86: 541-543.
41. Leach JP. Reviews. Personal views. Lest we forgive. *BMJ* 1999; 319-459.
42. Leach JP. Hallervorden and History. *N Engl J Med* 2003; 348(3-4): 1725-1726.
43. Strous RD y MC Edelman. Eponyms and the Nazi Era: Time to Remember and Time for Change. *IMAJ* 2007; 9: 207-214.
44. Matchar DB. Decision Making in the Face of Uncertainty: The Case of Carotid Endarterectomy. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 756-760.

Los eosinófilos: ¿sólo parasitosis y alergia?

Dr Ángel Alonso

División Alergia, Hospital de Clínicas. 2da Cátedra de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Sociedad Científica Argentina. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Se presentan las propiedades biológicas del eosinófilo a la luz de novedosos hallazgos relacionados con su preponderante papel en muchas otras patologías más allá de las clásicas. Su participación como célula inflamatoria vinculada estrechamente con la inmunidad innata o connatural queda demostrada.

Palabras claves. Eosinófilo, reparación, inmunorregulación, neuropatología.

¿Eosinophils only in allergy and parasitosis?

Summary

Novel aspects of eosinophil functions are exposed. They are closely related to several pathologies that were not taken into account in the past. Their role as an inflammatory cell in innate immunology is reinforced.

Key words. Eosinophil, repair, immune-regulation, neuropathology.

Introducción

Desde nuestros años como estudiantes de medicina y nóveles profesionales del arte de curar se nos grabó el concepto según el cual la presencia de los eosinófilos estaba estrechamente relacionada con las enfermedades alérgicas y/o parasitarias. Así, toda eosinofilia sanguínea nos movía a investigar acerca de una diátesis alérgica o bien una parasitosis intestinal, aunque no hubieran manifiestos signos o síntomas relacionados con ambas. Luego, aprendimos que su papel podría estar vinculado con

otras patologías, respiratorias o generales, pero de escasa aparición. Sin embargo, estos conceptos se han modificado notoriamente con el advenimiento de las nuevas técnicas de Biología Molecular que posibilitan analizar más puntillosamente la fisiopatología de todas nuestras células. Así, los eosinófilos, en los textos clásicos de Hematología, aparecen como responsables de 3 funciones principales: 1): ser células citotóxicas inespecíficas; 2): ser un marcador de excelencia en el infiltrado celular del pulmón del asmático, y 3): ser una célula con una función de “anti-helmíntico” omnipresente y polivalente.

En la actualidad, se acepta que los eosinófilos son importantes actores en la inmunidad innata o connatural, en la adquirida, en la regulación entre ambas, en la reparación tisular y en numerosos procesos de regulación y equilibrio homeostático. Estos granulocitos bilobulados que se tiñen con May-Grünwald-Giemsa, expresan citoquinas del tipo Th2, o las proinflamatorias agudas como las IL-3, IL-5, GM-CSF, eotaxina, PAF, IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , leucotrieno C4, óxido nítrico, histaminasa, proteína básica mayor, proteína catiónica y neurotoxina, y las inhibitorias del sistema inmune, como las IL-10 y el TGF- β . Como era de esperarse, también exponen receptores específicos para estas citoquinas, lo cual motiva una actividad autocrina/paracrina. Por otro lado, poseen moléculas del CMH de clases I y II, permitiéndoles estas últimas, comportarse ocasionalmente como células presentadoras de antígenos. A través del CD80/86 y de los ligandos Notch, son capaces de modificar la actividad de los LT.

En el caso de la inmunidad connatural, los eosinófilos poseen patrones de reconocimiento para diversos patógenos, como los Toll-1, 5, 7 y 9, los dominios 1 y 2 para la oligomerización de los nucleótidos, la dectin-1, y los receptores para PAMP y DAMP. También modulan la expresión de quimioquinas, moléculas de adhesión, receptores para factores del sistema complemento y de las lipoproteínas.¹⁻⁶

Aspectos generales. Remodelación y reparación

Estos procesos son de una gran dinámica e incluyen a la matriz extracelular, la trans-diferenciación celular, como por ejemplo, el cambio de fibroblasto a miofibroblasto, de las células claras a células es-

Correspondencia. Dr Ángel Alonso
Correo electrónico: alehclin@fmed.uba.ar

pumosas, de la apoptosis a necrosis, de toda proliferación y alteración de la activación celular, que son debidas a la participación de numerosas citoquinas (IL-3, IL-5, GM-CSF, factores C3a, C5a, C6, C7), quimioquinas, enzimas (peroxidasa, fosfatasa ácida, arilsulfatasa B, hidrolasas, histaminasa), mediadores lipídicos (leucotrienos B4 y D4) y factores dependientes de ROS. Estos factores inducen a la fibrosis, la angiogénesis, la descamación y metaplasia epiteliales, la hipertrofia de la fibra muscular lisa y la vasodilatación capilar supletoria. El papel de los neuropéptidos, el NGF (factor del crecimiento neural) y las IL-1 β e IL-6, parece ser trascendente en las etapas finales de este proceso.⁷⁻⁹

Eosinófilos y plasmocitos: ¿aliados?

El extraordinario papel de los plasmocitos en la inmunidad adquirida no admite controversia pues la síntesis de anticuerpos contra los patógenos es esencial para nuestra supervivencia. Sin embargo, estudios experimentales recientes demostraron que en ratones deficientes de eosinófilos (razas PHIL o Δ dblGATA1) o por la inoculación de anticuerpos anti-SiglecF, el número de plasmocitos era inferior a los ratones normales. Los eosinófilos de la médula ósea producen IL-6 y APRIL contribuyendo a la supervivencia y bienestar de los plasmocitos residentes. Por otro lado, se observó que a mayor cantidad de eosinófilos in situ era mayor la cantidad de anticuerpos específicos sintetizados. También ayudan en la remodelación y reparación de la médula ósea (*vide supra*), presumiblemente a través de las IL-4 e IL-6. Si bien restan pasos por esclarecer en esta interacción, esta alianza podría ser de importancia en la síntesis desmedida de anticuerpos como en las enfermedades autoinmunes o en el mieloma múltiple.¹⁰⁻¹²

Eosinófilos y desarrollo tímico: ¿una entelequia?

Se localizaron en el timo en 1970 y se comprobó que alcanzan su acmé a las 2 semanas de vida en el ratón y a los 3 años en el hombre. Su presencia en las zonas córticomédular y medular sugiere que participan directamente en la selección de LT y pueden ayudar en la eliminación de células muertas de la selección negativa, y que, serían portadores de CD-11c^{int}, CD11b^{hi} y CD44^{hi} con expresión de IL-4, IL-13 y TGF- β . En una publicación donde se extrajeron quirúrgicamente los timos de niños menores de 10 años, los eosinófilos del timo expresaban IL-4, IL-13 e IDO, todos los cuales disminuían con la edad. Se sugiere que la presencia de IDO contribuye al fenotipo Th2 induciendo apoptosis de los Th1 mediante la depleción del triptófano. Otra función muy importante de los eosinófilos tímicos fue la de ser ayudantes de los macrófagos en la fagocitosis de las células apoptóticas inducidas por la radiación- γ . Por todos estos hallazgos, se supone que los eosinófilos podrían tener algún tipo de función en la maduración de los timocitos hacia los LT maduros.¹³⁻¹⁶

Eosinófilos y síndrome metabólico

Desde que algunos estudios experimentales valoraron el papel del eosinófilo en este síndrome, merece destacarse su papel en algunos pasos de la actividad del macrófago en el manejo del mismo. Así, insta a transformar al macrófago en un tipo M2 y no M1 para un mejor manejo del tejido adiposo, los niveles de insulina y de la glucosa. Podría decirse que el eosinófilo tiende a preservar la homeostasis y prevenir el desarrollo de la diabetes del tipo 2.¹⁷⁻²⁰

Eosinófilos y sistema reproductivo femenino

Las funciones fisiológicas de este sistema en los mamíferos están reguladas, en parte, por eventos de remodelación de la matriz extracelular inducidos por los leucocitos residentes. Los eosinófilos se hallan durante el desarrollo del ovario, y más marcadamente, en la fase pre-ovulatoria de los folículos, posiblemente atraídos por la eotaxina o el RANTES. Se encuentran en la placenta y en el útero, con notable desgranulación en el cérvix. Los autores señalan que los eosinófilos facilitarían así la dilatación pre-parto y la remodelación post-parto; si bien se mantienen ausentes durante el ciclo menstrual, su número se incrementa durante la menstruación, la cual es considerada como una respuesta inflamatoria aguda, o crónica si ocurre en lugares ectópicos, dando lugar a una endometriosis. En este caso, se ha probado que los eosinófilos juegan un papel destacado en el proceso inflamatorio, en la remodelación y en la fibrosis ulterior. En la mama, están relacionados con la morfogénesis canalicular y ductal por influencia de la eotaxina-1, al igual que los macrófagos lo hacen en el modelo murino de desarrollo mamario. En este caso, la IL-5 proveniente de los LT juega un papel muy destacado al generar una hipereosinofilia que modifica el desarrollo mamario de las ratas.²¹⁻²³

Eosinófilos y trasplante de tejidos

La participación de estas células puede ser deletérea o beneficiosa, pues ellas juegan un papel importante en la GVHD (*graft-versus-host-disease*), así como en la remodelación post-trasplante tratando de mantener la homeostasis del órgano. De manera llamativa, infiltrados de eosinófilos intactos y desgranulados fueron hallados en riñones y corazones humanos que fueron rechazados. Esta sorpresa sugiere la participación de los LT-CD4-Th2 así como en los modelos murinos con deficiencia del Th1-IL-17, la infiltración eosinofílica es el rasgo predominante. Por otra parte, en aquellos experimentos en que se emplearon anticuerpos contra la IL-5, se observó una atenuación del rechazo aún en animales incompatibles desde el punto de vista del CMH. Todas estas nóveles observaciones llevan a concluir que la participación de los LT-CD4-Th2, los eosinófilos y la IL-5, podrían participar en la reducción del colágeno y el depósito de la elastina en el post-trasplante,

tratando de mantener la homeostasis del órgano o bien colaborar con el rechazo como consecuencia del proceso de remodelación y reparación donde los eosinófilos son hábiles participantes. Parecería prudente que, en aquellos sujetos transplantados se valore la eosinofilia sanguínea, los LT-CD4-Th2 y los niveles de la IL-5.²⁴⁻²⁷

Eosinófilos e inflamaciones crónicas del intestino

Tanto la colitis ulcerosa como la enfermedad de Crohn son ejemplos de inflamaciones crónicas persistentes con remodelación y reparación continua y formación de úlceras y cicatrices. Este proceso se acompaña de graves signos y síntomas clínicos que desmejoran notablemente al paciente. Si bien el eosinófilo se encuentra en toda la mucosa digestiva desde el esófago hasta el recto, en estas enfermedades su número se encuentra dramáticamente elevado. En los modelos animales parangonables con el humano, también los LT-CD4-Th2 y la IL-5 parecen jugar un papel importante en las lesiones. En los humanos, la existencia de la flora microbiana residente complica más aún la interpretación de todos los hallazgos puesto que los eosinófilos cumplen con su actividad antibacteriana por efecto de las enzimas que lo componen.²⁸⁻³⁰

Eosinófilos y distrofia muscular de Duchenne

Esta enfermedad, que está vinculada con el cromosoma X y es recesiva, surge de una mutación del locus Xp 21.2 del gen DMD de la distrofina, que conecta a los filamentos de actina con la matriz extracelular y transforma al tejido muscular en adiposo. En la mutación no hay distrofina, y por ende, no hay conexión de la actina con la matriz. El gen DMD, que es el más grande del genoma humano, destina 79 exones para la distrofina. En el Duchenne se presentan 60-70% de deleciones, 10% de duplicaciones y 20-30% de errores en la escritura genómica, lo que conduce a una injuria muscular acompañada por una infiltración de leucocitos activados. Esta ominosa condición se acompaña de fibrosis tisular, que a la postre, induce insuficiencia cardíaca irreversible. Lo que ha llamado la atención por décadas es el abundante infiltrado eosinofílico muscular y su correlación con la severidad de la enfermedad. Wehling-Henricks demostró en un modelo murino (*dmx^{-/-}*) que la proteína básica mayor jugaba un papel importante en la alteración muscular y en la fibrosis ulterior. Estos hallazgos permiten especular que el eosinófilo podría tener, en el Duchenne, una participación agravante si se considera la mejoría transitoria que se logra con el tratamiento farmacológico con glucocorticoides.^{31, 32}

Eosinófilos e interacciones neuronales

Esta estrecha relación fue demostrada tanto en los modelos experimentales animales (cobayos)

como en las biopsias humanas de los tejidos bronquial y muscular. En ambos casos, se observó una vinculación cercana entre los eosinófilos y las terminales de las fibras parasimpáticas, ocasionando aquéllos con sus enzimas y gránulos, una perturbación en la unión de la acetilcolina a su receptor. Por otra parte, la eotaxina liberada por las neuronas promueve la expresión de neuropéptidos, neurotrofinas y sus receptores en los eosinófilos circundantes. En la dermatitis por contacto, los eosinófilos desgranulados se localizan muy cercanamente a las fibras nerviosas incentivando así la severidad de la dermatitis, incrementando los síntomas, especialmente, el ardor y el prurito intenso. Análogo papel juegan en la mucosa bronquial agravando el cuadro, como se verá más adelante.³³

Eosinófilos en la esclerosis múltiple y en la neuromielitis óptica

Ambas son enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central con progresiones, recaídas y recurrencias a intervalos irregulares. La primera es una enfermedad autoinmune del cerebro y la médula espinal con un modelo Th1/Th17, en el cual, la mielina se destaca como el auto-antígeno involucrado en la misma. Sin embargo, en los modelos experimentales en animales (ratón, cobayo, conejo) inmunizados con péptidos de la mielina, generan una respuesta inflamatoria del tipo Th2, con abundante expresión de las IL-4 e IL-5, y eosinófilos, cuyo papel se presta para la discusión académica. La neuromielitis óptica es una autoinmune donde el auto-antígeno es la aquaporin-4 y afecta a la médula espinal y al nervio óptico. Curiosamente, los eosinófilos son las células que predominan en las lesiones ópticas y en el líquido cefalorraquídeo de estos pacientes se valoran citoquinas del tipo Th2 y enorme cantidad de gránulos y enzimas de los eosinófilos.³⁴⁻³⁶

Eosinófilos y neoplasias

Independientemente del tipo de carcinoma, tanto sólidos como epiteliales, los infiltrados eosinófilos son una regla en la histopatología consecuente. El reclutamiento de estas células propias de la inmunidad connatural puede ser una consecuencia del gatillo iniciado por la apoptosis/muerte de las células tumorales, el deseo de reparar los tejidos y de circunscribir la lesión maligna y también de limitar su expansión. Otra especulación señala que podrían actuar como estimulantes de los LT-CD4 y LT-CD8, y que la presencia de IDO induciría la liberación de gránulos tóxicos anti-tumorigénicos mientras que la IL-5 sería pro-tumorigénica. No obstante, los hallazgos en los modelos animales y en las biopsias humanas instan a no desvalorizar el papel del eosinófilo en el infiltrado inflamatorio que rodea a la lesión neoplásica.

Eosinófilos y patología pulmonar

Muchas condiciones clínicas que afectan al tejido broncopulmonar están vinculadas con la parti-

cipación del eosinófilo. Así, las virosis respiratorias, desde los pioneros trabajos de Kim en la década del 60, empleando una vacuna inactivada del virus respiratorio sincicial (VRS) en los niños, constató la producción de una importante eosinofilia sanguínea y en las secreciones. Años más tarde, Welliver, con similar modelo detectó la síntesis de una IgE específica anti-VRS, e involucró ambos elementos en la clínica de los episodios respiratorios agudos de los niños afectados por dicho patógeno. Los modelos animales realizados para certificar un mecanismo comparable fueron todos positivos aunque el exacto papel del eosinófilo en la inflamación Th2-dependiente generada es materia de discusión académica. Se sostiene que las proteínas de los gránulos, la ribonucleasa, la peroxidasa y la proteína básica mayor, desplegarían actividades antivirales, especialmente, anti-ARN-virus de cadena simple, donde los receptores Toll, jugarían un papel importante al constituirse en ligandos de las moléculas virales. Sería ésta una expresión más de la inmunidad connatural o innata. Su participación en el síndrome rinitis/asma, con importantes infiltrados celulares en las mucosas naso-sinusales y traqueo-bronco-pulmonares, ha sido motivo de innumerables trabajos científicos, que sería interminable repetir. La RENA o rinitis eosinofílica no-alérgica constituye un paradigma que puede ser comprobado fácilmente con un hisopado nasal y una coloración de May-Grünwald-Giemsa al frotis realizado. La abundancia de eosinófilos no requiere más pruebas diagnósticas, y, quizás debería ser practicado con más frecuencia ante cuadros respiratorios superiores que dejan numerosas dudas en la anamnesis. El asma bronquial humana, atópica o no, evidencia ricos infiltrados celulares donde abundan los mononucleares, polinucleares y los eosinófilos, lo cual la transforma en una inflamación crónica de la mucosa respiratoria, vinculada o no con aero-alérgenos ubicuos del hábitat. Los síndromes de hipereosinofilia, que requieren de toda nuestra astucia y dedicación para desentrañar la presunta etiología, con manifestaciones cutáneas (v.g. dermatitis atópica, larva migrans cutánea, fascitis eosinofílica y exantemas por fármacos o farmacodermias), con expresiones pulmonares (neumonía eosinofílica crónica, ABPA o aspergilosis broncopulmonar alérgica, neumonías inducidas por fármacos, síndrome de Löffler y eosinofilia pulmonar tropical por filarias), con repercusión cutánea y pulmonar (los síndromes de Churg-Strauss y de Job y las reacciones por fármacos), y por fin, las multisistémicas, como la leucemia eosinofílica, el linfoma de Hodgkin, la mialgia-eosinofílica, la hipereosinofilia idiopática, la del SIDA y la de las parasitosis migrantes. El corazón no escapa a la agresividad del eosinófilo, pues participa en la fibrosis endomiocárdica, en algunas cardiomiopatías y en la fibrosis cardíaca "allograft". En todos estos casos, los valores de los eosinófilos en la sangre, en el lavado broncoalveolar y en las biopsias de mucosas o tejidos, están marcadamente

aumentados. La hipertensión pulmonar se caracteriza por la restricción de la sangre arterial dentro de los pulmones induciendo un deficiente intercambio de oxígeno. Weng empleó un modelo murino deficiente de una citoquina segregada por el adipocito (la adiponectina) para demostrar la relación entre ella, la hipertensión pulmonar y los eosinófilos. Esos ratones deficientes de adiponectina y de eosinófilos, no sufrían de hipertensión ni de remodelación vascular. Los hallazgos sugieren que los eosinófilos liberan factores angiogénicos, TGF- β y VEGF (factor del crecimiento endotelial vascular) para remodelar tanto la matriz extracelular como el endotelio vascular.

El advenimiento del anticuerpo monoclonal EPX-mAb y los equipos de ELISA para detectar proteínas de los gránulos de los eosinófilos, permitirán investigar y diagnosticar con mayor precisión el papel del eosinófilo en muchas más patologías que el asma bronquial y las parasitosis. Así, se podrá clarificar el papel de las IL-3, IL-5, GM-CSF, el PAF, el LTB₄, el C5a, el RANTES, la eotaxina y su CCR3, el MCP-4, la proteína básica mayor (inhibida por la calmodulina), la catiónica (codificada en el cromosoma 14), la neurotoxina, la peroxidasa, el LTC₄, el LTD₄, el 15-oxo-HETE, la PGE₂, el TXB₂, la IL-8, el MIP-1- α , la IL-1- α , la IL-2, la IL-4, la IL-6, la IL-10, la IL-13, la IL-16, la IL-25, el TGF- α , el IFN- γ , el FNT- α y el PDGF- β , en la fisiopatología de muchas de ellas donde el eosinófilo dejó de ser un "espectador inocente".

Por otro lado, el eosinófilo sufrió el "agravio" de comportarse como una célula agresiva y destructiva de numerosos tejidos; sin embargo, su papel parece más complejo y reconfortante. Así, en numerosos modelos animales, se probó que los eosinófilos intervienen activamente en la proliferación y activación de los LT y de las células dendríticas, transformándose en células co-estimuladoras para los LT *naive*. Más aún, podrían ser presentadoras de antígenos en el contexto de las moléculas de tipo II del CMH e inducir la producción de citoquinas desde los LT-CD4+Th2 (IL-4 e IL-25), suprimiendo la respuesta Th1, y en especial, la Th-17 (por la IL-10, laIDO o indolamina-2-3-dioxigenasa y el TGF- β). Quizás los corticoides inhalados, el anti-IL-5, el mepolizumab y el benralizumab, empleados en el asma humana, y en los modelos murinos de asma, ejerzan su efecto beneficioso por bloquear la regulación inmune producida por el eosinófilo, más que por una acción directa sobre su "agresividad".

Eosinófilos y parásitos

Sus infiltrados perilesionales siempre fueron considerados benéficos para matar a los parásitos, adjudicándose esa propiedad a su proteína básica mayor, a las enzimas y a las ROS. No obstante, recientes experimentos en animales infestados con *Trichinella spiralis*, podrían demostrar que más que un efecto deletéreo para el parásito, el eosinófilo podría desarrollar una actividad benéfica para el mis-

mo, prolongando su sobrevivencia en el hospedero. Un estadio larvario de la *Trichinella* emplea a un mio-cito como una especie de célula "nurse" que es rodeada por macrófagos constituyendo así pequeños granulomas que facilitan la sobrevivencia prolongada del parásito en el músculo. En ausencia de eosinófilos, el número de células "nurse" es ínfima, pero es importante el infiltrado de macrófagos del tipo M1, que expresan iNOS, y que son muy agresivos contra las larvas. Curiosamente, la presencia de eosinófilos, inductores de las citoquinas LT-CD4+Th2 (IL-4 e IL-13), inducen la actividad de macrófagos M2, que protegerían la persistencia de las larvas en las células "nurse". Es decir que, por su activa función en la inmunidad innata o connatural, regulando la funcionalidad de los LT y de los macrófagos, los eosinófilos pueden ser parasiticidas, y al mismo tiempo, "protectores" de la evolución biológica y clínica de las parasitosis, manteniendo su importancia como indicador inflamatorio en los hemogramas o en los histopatológicos de rutina.³⁷

Bibliografía

- Meesusen E N. Do eosinophils have a role in the killing of helminth parasites? *Parasitol Today*, 2000; 16 (3): 95-101.
- Lee J J. Eosinophils in health and disease: the LIAR hypothesis. *Clin Exp Allergy*, 2010; 40 (4): 563-575.
- Jacobsen E A. Eosinophils: singularly destructive effector cells or purveyors of immunoregulation? *J Allergy Clin Immunol*, 2007; 119 (6): 1313-1320.
- Spencer L A. Human eosinophils constitutively express multiple Th1, Th2 and immunoregulatory cytokines that are secreted rapidly and differentially. *J Leukoc Biol*, 2009; 85 (1): 117-123.
- Shamin R. Eosinophils in innate immunity: an evolving story. *Cell Tissue Res*, 2011; 343 (1): 57-83.
- Paap U. A new paradigm of eosinophil granulocytes: neuroimmune interactions. *Exp Dermatol*, 2008; 17 (9): 731-738.
- Nassim Ben Efraim A H. Tissue remodeling and angiogenesis in asthma: the role of the eosinophil. *Ther Adv Respir Dis*, 2008; 2 (3): 163-171.
- O'Connell A E. Major basic protein from eosinophils and myeloperoxidase from neutrophils are required for protective immunity to *Strongyloides stercoralis* in mice. *Infect Immun*, 2011; 79 (7): 2770-2778.
- Swartz J M. *Schistosoma mansoni* infection in eosinophil ablated mice. *Blood*, 2006; 108 (7): 2420-2427.
- Sebresselasie N G. Eosinophils preserve parasitic nematode larvae by regulating local immunity. *J Immunol*, 2012; 135 (1): 417-425.
- Padigel U M. Eosinophil can function as antigen-presenting cells to induce primary and secondary immune responses to *Strongyloides stercoralis*. *Infect Immun*, 2006; 74 (6): 3232-3238.
- Jacobsen E A. Eosinophils regulate dendritic cells and Th2 pulmonary immune responses following allergen provocation. *J Immunol*, 2011; 187 (11): 6059-6068.
- Yang D. Eosinophil-derived neurotoxin acts as an alarmin to activate the TLR2-MyD88 signal pathway in dendritic cells and enhances Th2 immune responses. *J Exp Med*, 2008; 205 (1): 79-90.
- Ghazi A. Benralizumab, a humanized mAb to IL-5R α with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, a novel approach for the treatment of asthma. *Expert Opin Biol Ther*, 2012; 12 (1): 113-118.
- Chu V T. Immunization induces activation of bone marrow eosinophils required for plasma cell survival. *Eur J Immunol*, 2012; 42 (1): 130-137.
- Wu D. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. *Science*, 2011; 332 (6026): 243-247.
- Timmons B C. Temporal changes in myeloid cells in the cervix during pregnancy and parturition. *J Immunol*, 2009; 182 (5): 2700-2707.
- Blumenthal R D. Degranulating eosinophils in human endometriosis. *Am J Pathol*, 2000; 156 (5): 1581-1588.
- Kim H W. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol*, 1969; 89 (4): 422-434.
- Rodríguez S R, Alonso A. Fronteras de inmunidad connatural. Edic de los autores. Buenos Aires. 2015.
- Phipps S. Eosinophils contribute to innate antiviral immunity and promote clearance of respiratory syncytial virus. *Blood*, 2007; 110 (5): 1578-1586.
- Alonso A. Temas de Inmunoalergia. Tomos I al VI, Edit CTM. Buenos Aires, 1998-2006.
- Davoine F. Virus-induced eosinophil mediator release requires antigen-presenting and CD4+ cells. *J Allergy Clin Immunol*, 2008; 122 (1): 69-77; e61-e62.
- Nagase H. Expression and function of Toll-like receptors in eosinophils: activation by Toll-like receptor 7 ligand. *J Immunol*, 2003; 171 (8): 3977-3982.
- Puxeddu I. The role of eosinophil major basic protein in angiogenesis. *Allergy*, 2009; 64 (3): 368-374.
- Meleg-Smith S. Abundance of interstitial eosinophils in renal allografts is associated with vascular rejection. *Transplantation*, 2005; 79 (4): 444-450.
- Alegre M L. Cellular mechanisms underlying acute graft rejection. *Curr Opin Immunol*, 2007; 19 (5): 563-568.
- Lampinen M. Different regulation of eosinophil activity in Crohn's disease compared with ulcerative colitis. *J Leukoc Biol*, 2008; 84 (6): 1392-1399.
- Masterson J C. CCR3 blockade attenuates eosinophilic ileitis and associated remodeling. *Am J Pathol*, 2011; 179 (5): 2302-2314.
- Vieira A T. Treatment with a novel chemokine-binding protein or eosinophil lineage-ablation protects mice from experimental colitis. *Am J Pathol*, 2009; 175 (6): 2382-2391.
- Linch S N. Mouse eosinophils possess potent antibacterial properties in vitro. *Infect Immun*, 2009; 77 (11): 4976-4982.
- Costello R W. Eosinophils and airway nerves in asthma. *Histol Histopathol*, 2000; 15 (3): 861-868.
- Foster E L. Eosinophils increase neuron branching in human and murine skin and in vitro. *PLoS One*, 2011; 6 (7): e22029.
- Jarius S. Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: results from 211 lumbar punctures. *J Neurol Sci*, 2011; 306 (1): 82-90.
- Astigliano S. Eosinophil granulocytes account for indoleamine 2,3-dioxygenase-mediated immune escape in human non-small cell lung cancer. *Neoplasia*, 2005; 7 (4): 390-396.
- Simson L. Regulation of carcinogenesis by IL-5 and CCL11: a potential role of eosinophils in tumor immune surveillance. *J Immunol*, 2007; 178 (7): 4222-4229.
- Jacobsen E A. The expanding role(s) of eosinophils in health and disease. *Blood*, 2012; 120 (19): 3882-3890.



Asociación Médica Argentina

Av. Santa Fe 1171 - (C1059ABF), Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Teléfono: 5276-1040 y líneas rotativas / Fax: (54-11) 4811-1633

E-mail: info@ama-med.org.ar

Página web: <http://www.ama-med.org.ar>