



Perspectivas en Investigación

Revista Oficial de PRODICI (Programa Pfizer para el Desarrollo de la Investigación y la Ciencia)
2012; 3(1):1-32

- Uso inteligente de medicamentos
- Estudio descriptivo de vigilancia epidemiológica de las infecciones nosocomiales en el Hospital Nacional de Geriatría y Gerontología durante el periodo 2008 a 2010
- La fibrilación atrial como un problema de salud pública: ¿nuevas opciones para la prevención del ictus?
- Comentemos sobre los aspectos que hacen ética una investigación en que participen seres humanos



PRODICI

Programa Pfizer para el Desarrollo
de la Investigación y la Ciencia





Indice

Créditos

PRODICI
Programa Pfizer
para el Desarrollo de
la Investigación y la Ciencia

Comité Editorial

Dr. Genaro Cuesta Ramírez
Director Médico
Pfizer América Central y Caribe

Dr. Pedro Lovato Gutiérrez
Gerente Médico Franquicia
Vacunas - Antiinfecciosos
Pfizer América Central y Caribe

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

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

Mónica Solórzano Lobo
Coordinadora de
comunicación y
Relaciones públicas
Pfizer América Central y Caribe

Editorial:

Uso inteligente de medicamentos 3

**Estudio descriptivo de vigilancia epidemiológica
de las infecciones nosocomiales
en el Hospital Nacional de Geriatría y Gerontología
durante el periodo 2008 a 2010 8**

**La fibrilación atrial como un problema
de salud pública: ¿nuevas opciones
para la prevención del ictus? 13**

**Comentemos sobre los aspectos que hacen ética
una investigación en que participen seres humanos 23**

Actividades PRODICI 26

Lecturas de interés 28

Eventos recomendados 28

Instrucciones para el autor 29

Notas Editoriales

Esta publicación puede ser reproducida en todo o en parte , siempre
y cuando se cite la fuente como

Perspectivas en Investigación 2012; 3(1):1-32.

Esta es una publicación privada, dirigida exclusivamente al destinatario.

Los lectores deberán evaluar por cuenta

y riesgo propio la conveniencia o inconveniencia del

uso de esta información para la toma de decisiones.

Las opiniones expuestas en los artículos o comentarios de esta publicación
son de exclusiva responsabilidad de sus autores.

La redacción se reserva el derecho de editar artículos.



Uso inteligente de medicamentos

Lovato-Gutiérrez Pedro, MD MPH¹

El uso irracional de medicamentos es una preocupación en salud pública que debería ser compartida por todos los sistemas de salud. La polimedición, el diagnóstico y los medicamentos no guardan relación con el ejercicio terapéutico y la atención óptima al paciente. La valoración costo efectiva o costo beneficio es cada vez más necesaria, en especial si se pretende lograr una maximización de los recursos disponibles para tecnologías en salud, como los medicamentos. La prescripción del medicamento apropiado, en dosis adecuada y por el tiempo necesario, resulta vital. Esta revisión tiene como objetivo exponer un punto de vista sobre el uso inteligente –o como algunos autores dicen, racional– de los medicamentos. Tal perspectiva puede evitar alteraciones y desórdenes biológicos en la salud de los pacientes, así como un ahorro de recursos en el sistema sanitario.

Introducción

En la actualidad, el tema del uso irracional de medicamentos es más una preocupación, es un problema que requiere un plan de resolución sanitaria a nivel universal. Estudios realizados en países desarrollados y en vías de desarrollo ratifican la persistencia en la polimedición, el uso de medicamentos que no guardan relación con el diagnóstico, los costos añadidos, y un factor que empieza ya a ser un problema con repercusión comunitaria: la resistencia bacteriana por uso inapropiado de antibióticos¹. Para lograr el uso racional, es preciso que se prescriba el medicamento apropiado, que se disponga de este oportunamente y en cantidades adecuadas, que tenga un precio accesible para la mayoría de la población, que se despache en las condiciones debidas y que se tome en las dosis indicadas y en los intervalos y el tiempo prescrito.

El medicamento ha de ser eficaz, de calidad y seguridad probadas². Los medicamentos son importantes en los sistemas de atención de salud. Son elementos que en muchos casos determinan una mejora en la calidad de vida y en la expectativa de esta. En consecuencia, su aprovechamiento debe estar asegurado. El consumo de medicamentos en forma no racional causa un sinnúmero de alteraciones y desórdenes biológicos con serias consecuencias en la salud de los pacientes³.

Métodos de valoración del uso y prescripción de medicamentos

No es posible valorar el uso y la prescripción racional de los medicamentos sin un método de medición y una norma de referencia. Por ejemplo^{4,5}:

- Promedio de medicamentos prescritos por consulta.
- Porcentaje de medicamentos prescritos con el nombre genérico o sustancia activa.
- Porcentaje de consultas con la prescripción de un antibiótico.
- Porcentaje de consultas con la prescripción de un inyectable.
- Porcentaje de medicamentos prescritos de la lista de medicamentos esenciales, o que se encuentran en el listado básico o en formulario básico.

Indicadores de la asistencia al paciente, como por ejemplo^{4,5}:

- Tiempo medio de consulta.
- Tiempo medio de dispensación.
- Porcentaje de medicamentos realmente dispensados.
- Porcentaje de medicamentos debidamente etiquetados.
- Conocimiento, por parte del paciente, de la posología correcta.

Indicadores del establecimiento o servicio de salud, como por ejemplo^{4,5}:

- Disponibilidad del cuadro básico de medicamentos, listado básico, formulario.
- Disponibilidad de la guía terapéutica o protocolos de atención
- Disponibilidad de medicamentos primordiales o que deben tener prioridad.
- Disponibilidad de un comité de farmacia activo.

Normas de referencia, como por ejemplo^{4,5}:

- Disponibilidad de protocolos terapéuticos acordados o lista de opciones terapéuticas.
- Normativas de farmacovigilancia.

Características generales de la prescripción de medicamentos

En varios países hay un porcentaje de prescripciones formuladas por los médicos que distan de responder a los criterios establecidos por las ciencias terapéuticas^{1,5}. Los motivos son variados y complejos. A continuación, se exponen los más frecuentes:

1. Prescripción excesiva (polifarmacia): El número de medicamentos por prescripción aumentó en un 22% durante los últimos años de la década del noventa. Mientras en los países desarrollados se reporta un máximo de tres medicamentos, en los países en vías de desarrollo son más de tres^{6,7}. Es importante que los profesionales de la salud estén informados sobre este tema y se mantengan en un proceso de actualización continua. La desinformación médica, la carencia de medios de diagnóstico apropiados, la prescripción múltiple innecesaria (cierto número de medicamentos en la misma receta) con la esperanza de acumular eficacia y el riesgo de interacción son elementos presentes en la polifarmacia, algunas de cuyas consecuencias son:

- Costo adicional e innecesario con impacto en los fondos públicos y privados.
- Uso inadecuado de fármacos por la población en general.
- Mayor riesgo de ocurrencia de efectos secundarios (por ejemplo, la incidencia en Escocia es 15% y en Estados Unidos 26%)¹².

2. Prescripción en cantidades insuficientes: No siempre se dispone de la cantidad de medicamentos necesarios; en otros casos, su accesibilidad se encuentra limitada. La falta de disponibilidad del medicamento se relaciona con administración insuficiente, lo que no permite lograr resultados terapéuticos y en muchos

casos –como sucede con los antibióticos– puede favorecer el desarrollo de resistencia bacteriana¹.

3. Prescripciones incorrectas: Constituye probablemente la forma más común de prescripción irracional. O bien el medicamento prescrito es ineфicaz o de dudosa eficacia para la afección que se trata, o bien se administra en circunstancias que no son adecuadas. Otras formas incorrectas de prescripción son la administración indebida de antibióticos, en especial para las infecciones respiratorias de origen viral que no responden a antibióticos, y los tratamientos prescritos que no están de acuerdo con el diagnóstico.

Varios estudios revelan muchas anomalías de prescripción; en ellos se encontró el mismo principio activo en varios medicamentos: unos contenían sustancias antagonistas (estimulantes y sedantes) y otros señalaban prescripciones de varias preparaciones vitamínicas que contenían los mismos ingredientes^{1,8}.

Características de la inobservancia de la prescripción por parte del usuario

De poco sirve un buen diagnóstico y una prescripción adecuada si el paciente no sigue las instrucciones médicas. La bibliografía describe que la tasa de cumplimiento de la prescripción varía del 30 al 50%¹. Algunos pacientes toman solo una parte de los medicamentos prescritos, mientras que otros no los toman en las dosis indicadas o los usan indebidamente. Un alto porcentaje de estos errores pueden causar daño, si los pacientes no observan en forma debida las indicaciones prescritas; el resultado será el fracaso del tratamiento curativo o preventivo e, incluso, pueden presentarse efectos negativos para el paciente y la sociedad. Por ejemplo, en el caso de los antibióticos, pueden desarrollarse

cepas resistentes y, a la vez, elevarse el costo económico por intervenciones añadidas en razón de un tratamiento inadecuado. Existen algunos factores que influyen en el incumplimiento de las instrucciones médicas^{4,8}: la enfermedad, la forma en que se administra el medicamento, el número de dosis que se han de tomar diariamente, el grado de información otorgada por el profesional. El cumplimiento de las instrucciones aumenta cuando el médico facilita una amplia información.

Causas que impiden la prescripción racional y el uso inteligente de medicamentos

- La influencia de la formación profesional de los médicos en terapéutica.
- La existencia de escuelas o hábitos terapéuticos que crean ciertas diferencias regionales o nacionales.
- La falta de conocimiento y perfeccionamiento en el uso terapéutico apropiado de los medicamentos.
- El desarrollo insuficiente de farmacología clínica en la cátedra universitaria que sirve de puente entre la farmacología básica y la terapéutica^{1,4}.
- Los conocimientos del estudiante de medicina sobre la reglamentación farmacéutica podrían ser insuficientes, lo mismo que su información sobre economía en medicamentos, sobre el concepto de medicamentos esenciales; igualmente, sus pocas habilidades para comunicar a los pacientes en lenguaje sencillo cómo usar en forma correcta los medicamentos y cuáles son los riesgos de la automedicación.
- Los medicamentos que no añaden valor terapéutico, que tienen costo elevado y que a veces son de menor eficacia.
- La falta de utilización de la denominación común internacional (DCI) en la prescripción de los medicamentos.
- Un mayor control de las autoridades de salud

para evitar la libre venta de medicamentos sujetos a prescripción obligatoria.

- La falta de centros de información farmacéutica y farmacológica para la notificación de reacciones adversas provocadas por los medicamentos (RAM).
- La publicidad farmacéutica no regulada y fuera de un marco ético y veraz.
- El uso de patrones distintos para los países desarrollados y en desarrollo en la publicidad de medicamentos.
- La escasa o nula vigilancia que se ejerce sobre la información relacionada con los formularios terapéuticos o vademécum financiados mediante la publicidad y que se distribuyen gratuitamente a los médicos.
- La inexistencia de boletines periódicos de tipo farmacéutico o farmacoterapéutico para médicos y otros profesionales de la salud, emitidos por las autoridades sanitarias sobre las reacciones adversas^{1,4}.
- El no cumplimiento, por parte del profesional farmacéutico, de su rol como informante autorizado a los pacientes durante la dispensación de los medicamentos.
- La suspensión de la toma del medicamento, por parte del paciente, cuando empieza a sentirse mejor.
- La automedicación, que se da en todas las sociedades y que tiende a aumentar en los países desarrollados.

¿Cómo se puede racionalizar el uso de los medicamentos?

El problema de uso racional de los medicamentos concierne a todos: autoridades de salud, universidad, industria farmacéutica, gremios médicos y consumidores. La mayoría de los intentos para superarlo se han orientado hacia el control de la prescripción y uso de medicamentos, mediante medidas reglamentarias, legislativas

o con la persuasión. Se describen algunas de dichas medidas:

- Control de los medicamentos: los organismos de control han de asegurarse de que el mercado de medicamentos satisfaga las necesidades básicas y que cumplan requisitos de calidad, inocuidad, eficacia y precio.
- Control en farmacias de la venta de medicamentos de prescripción obligatoria.
- Fomento de la prescripción de los medicamentos esenciales a nivel institucional y el uso de la denominación común internacional en dichas prescripciones.
- Actualización del formulario terapéutico de la institución con base en el Cuadro o Formulario Básico de Medicamentos.
- Adopción de medidas para mejorar la práctica de la prescripción, mediante la elaboración de protocolos o guías terapéuticas donde sea posible y sin que estas signifiquen una adopción de conductas terapéuticas ajenas a la realidad de las enfermedades más prevalentes. Ciertos seguros médicos privados y estatales en Estados Unidos y Francia ejercen un control cualitativo sobre las prescripciones o fijan anticipadamente la cantidad máxima de medicamentos que se puede despachar¹. El límite de las prescripciones está dado por el formulario terapéutico de la institución respectiva. Estas restricciones, aunque pueden ser eficaces, satisfacen muy poco a los médicos que ven en ellas una restricción a su libertad de prescripción. Se requiere crear un comité de vigilancia farmacológica, terapéutica y de uso efectivo a nivel institucional que permita identificar errores de prescripción o prescripción irracional, así como notificar, registrar y evaluar en forma sistemática las reacciones adversas a los medicamentos².
- Adición de aspectos básicos de farmacología clínica en el currículo universitario y durante el ejercicio de la profesión en forma de actualizaciones. Hay un abismo entre la

farmacología y su aplicación a la terapéutica práctica y la estrategia educativa mencionada constituiría una de las formas más rentables de racionalizar las prácticas de prescripción.

- Explicación a los estudiantes de medicina, de la importancia de las distintas fuentes de información, así como del conocimiento y práctica del Formulario Nacional de Medicamentos. Los estudiantes deben comprender la economía de la prescripción y de la educación al paciente sobre el uso racional de los medicamentos.
- Asesoramiento, por parte de los farmacéuticos, sobre el uso de los medicamentos prescritos y sobre el riesgo de la automedicación. Estos profesionales deberán actualizarse en farmacia clínica, farmacia hospitalaria y farmacia informativa.
- Utilización de criterios éticos en la publicidad de los medicamentos inspirados en los recomendados por la Organización Mundial de la Salud. Estos criterios, entre otros, deberían ser los siguientes^{1,11}:

1. Utilizar solo la información aprobada por las autoridades sanitarias.
2. No permitir publicidad que inspire temor, zozobra o que haga pasar por infalibles los resultados terapéuticos. Evitar también que la publicidad insinúe supuestas recomendaciones de la profesión médica u odontológica.
3. Difundir información sobre medicamentos prohibidos, retirados, sometidos a restricciones rigurosas o no aprobadas por razones de seguridad.❖

1. Gerente Médico Franquicia Vacunas-Antiinfecciosos, Pfizer America Central y Caribe
pedro.lovato@pfizer.com

REFERENCIAS

1. Uso racional de los medicamentos. Informe de la conferencia de expertos. Nairobi. OMS. Ginebra. 1985
2. Pérez Rúa Y. Uso racional del medicamento. Boletín Informativo de Medicamentos (BIM). N° 38. Bolivia.1998
3. Vera Carrasco O. La prescripción racional. Boletín Informativo de Medicamentos (BIM). N°48. Bolivia 2000.
4. Chew, R. Teeling Smith, G and Wells,N. Pharmaceuticals in seven nations. Londres. 1985.
5. Worlock, A. Pharmaceuticals in developing countries. Londres. Oficina de Economía Sanitaria. 1982.
6. Model guide to good prescribing. Action Progamme on Essential Drugs. WHO. Ginebra. 1991.
7. Vera Carrasco O. Sistema Racional de Farmacovigilancia. Boletín Informativo de Medicamentos (BIM). N°36. Bolivia. 1996
8. Medawar, C. The wrong kind of medicine? Londres. Asociación de consumidores. Hodder & Stoughton. 1984.
9. Acción para la salud. Criterios éticos para la promoción de medicamentos. OMS. Perú. S.f.
10. Hudec R, Modified problema based learning in pharmacology. Bratisl Lek Listy 2009;110:732-735.
11. Hilmer SN, Do medical courses adequately prepare interns for safe and effective prescribing in New South Wales public hospitals?. Intern Med J 2009;39:428-434.
12. Rodriguez-Carranza R, The teaching of pharmacology in medical schools: current status and future perspectives. Gac Med Mex 2008; 144:463-472

Estudio descriptivo de vigilancia epidemiológica de las infecciones nosocomiales en el Hospital Nacional de Geriatría y Gerontología durante el periodo 2008 a 2010

Leandro Gustavo, MD ^{1,2}

Resumen

Introducción: Las infecciones nosocomiales son un problema de salud pública que representan un elevado costo de la atención y un aumento en la morbilidad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) hace referencia a una incidencia de entre 5 y 10%¹. La principal infección nosocomial para la población general es la infección urinaria, siendo la Escherichia coli el principal germe involucrado. El objetivo de este estudio es caracterizar las infecciones nosocomiales en el Hospital Nacional de Geriatría y Gerontología, en el periodo 2008-2010, con el fin de conocer la situación actual de un centro de atención especializado.

Metodología: Se realizó un estudio descriptivo de las infecciones nosocomiales ocurridas en los años 2008, 2009 y 2010. Se tomó como definición de caso cualquier persona mayor de 60 años admitida en el Hospital Nacional de Geriatría y Gerontología, que no presentaba una infección, ni la tenía en periodo de incubación al momento del ingreso, pero que la desarrolló luego de 48 horas de la admisión, en el periodo de enero de 2008 y diciembre de 2010. La información se obtuvo de las bases de datos del Comité de Infecciones y de Estadística. Se calcularon frecuencias relativas y absolutas, tasas y proporciones para los tipos, servicios y gérmenes. Se utilizó el programa Microsoft Office Excel 2007 y la base del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la institución (SISVE).

Resultados: Se documentaron 6.336 pacientes egresados, 904 eventos de afección nosocomial y una tasa de incidencia de 14.8%. El promedio de edad fue de 82.1 años y predominaron los casos en el sexo femenino. Las infecciones de vías respiratorias superiores fueron la principal infección nosocomial, siendo el Staphylococcus aureus el principal germe relacionado. Durante el periodo de estudio hubo un brote de diarrea por Clostridium difficile. En los servicios de geriatría agudos fue donde se presentó el mayor número de casos.

Conclusiones: Las tasas encontradas no están dentro de la referencia indicada por la Organización Mundial de la Salud para la población general, aunque no hay datos específicos para la población en estudio. Las infecciones de vías respiratorias son las afecciones más comunes, siendo el Staphylococcus aureus el germe más frecuente.

Palabras claves: infección nosocomial, tipos, microorganismos, servicios, geriatría.

Introducción

Las infecciones nosocomiales representan un reto a los sistema de salud pública a nivel mundial por el elevado costo económico derivado de la atención de la misma y sus complicaciones, la prolongación de las estancias hospitalarias, el incremento de la morbilidad, y por el impacto en la calidad de vida del paciente y su familia. Lo anterior ha hecho que se considere a las infecciones nosocomiales como un verdadero problema de salud pública cada vez mayor.

La Organización Mundial de la Salud ha encontrado en los países desarrollados y en los que están en vías de desarrollo una incidencia de 8.7%¹; sin embargo, hay reportes que van desde 1%, como en el norte de Europa hasta 40% en el continente africano². Los sitios más comunes de infecciones nosocomiales reportados para la población general en diversos estudios incluyen las infecciones del tracto urinario (36%), infección del sitio quirúrgico (20%), neumonías (11%) e infecciones sanguíneas (11%)³. Respecto a las muertes asociadas, en orden descendente están las neumonías, las bacteremias, las infecciones urinarias y las del sitio quirúrgico.

Dentro del contexto de las infecciones nosocomiales, se encuentran patógenos selectos que han emergido como una amenaza de salud pública –*Staphylococcus aureus* meticilino resistente, *Enterococcus vancomicina* resistente, bacilos Gram negativos, beta lactamasas de amplio espectro y *Clostridium difficile*.

Las medidas diseñadas para prevenir las infecciones nosocomiales que van desde las más baratas pero más efectivas, como el lavado de manos, hasta las complejas y caras, como los sistemas de aislamiento, tratan de disminuir los eventos; sin embargo, la controversia se da por

el incumplimiento de las más básicas por parte del personal de salud de los nosocomios.

El Hospital Nacional de Geriatría y Gerontología es un centro especializado que atiende personas mayores de 60 años; cuenta con un total de 140 camas distribuidas en un área de internamiento para casos agudos y/o estudios, un área de Rehabilitación y una Unidad de Cuidado Intermedio para casos con mayor compromiso hemodinámico.

El objetivo de este estudio es caracterizar las infecciones nosocomiales en el Hospital Nacional de Geriatría y Gerontología, en el periodo 2008-2010, con el fin de conocer la situación actual de un centro de atención especializado.

Metodología

Se realizó un estudio descriptivo de las infecciones nosocomiales ocurridas en los años 2008, 2009 y 2010 en el Hospital Nacional de Geriatría y Gerontología Dr. Raúl Blanco Cervantes. Se tomó como definición de caso cualquier persona mayor de 60 años, admitida en el Hospital Nacional de Geriatría y Gerontología que no presentaba una infección, ni la tenía en periodo de incubación al momento del ingreso, pero que la desarrolló luego de 48 horas de la admisión, en el periodo entre enero de 2008 y diciembre de 2010.

El estudio abarca todos los eventos que se presentaron en el servicio de hospitalización, incluyendo los servicios de geriatría, cuidados intermedios y rehabilitación, que fueron reportados por medio de la boleta de vigilancia epidemiológica del Ministerio de Salud al Comité de Infecciones o a Estadística.

Las variables incluidas son edad, sexo, tipo infección, fecha de reporte, germen asociado y servicio de reporte.

La información se obtuvo de las bases de egreso hospitalario, los expedientes clínicos, las boletas VE01 y las bases de datos del Comité de Infecciones y de Estadística. Se calcularon frecuencias relativas y absolutas, tasas y proporciones para los tipos, servicios y gérmenes. Se utilizó el programa Microsoft Office Excel 2007 y la base del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la institución (SISVE).

Resultados

En el periodo de estudio entre los años 2008 y 2010, se documentaron 6.336 pacientes egresados, 904 eventos de infección nosocomial y una tasa de incidencia de 14.8%. (Cuadro 1).

CUADRO 1: DISTRIBUCIÓN DE EGRESOS HOSPITALARIOS E INFECCIONES NOSOCOMIALES POR AÑO, DURANTE EL PERÍODO 2008 A 2010, EN EL HOSPITAL NAC. DE GERIATRÍA Y GERONTOLOGÍA.				
Año	2008	2009	2010	Total
No. Egresos	2158	1974	2204	6336
No. Eventos	179	356	405	940
Tasa Incidencia	8.3	18.6	18.4	14.8

Fuente: CIIH-HNGG

La información disponible en cuanto a la edad abarca los años 2009 y 2010; no se cuenta con base real del año 2008. El promedio de edad para el año 2009 fue de 81.7 años, con un rango entre 62 y 102 años, mientras que para el año 2010 el promedio de edad fue de 82.6 años, con rango entre 61 y 99 años. La razón de feminidad para los años del periodo de estudio fue de 1.15, 1.34 y 1.06, respectivamente.

Se documenta un incremento en el número de afecciones en el transcurrir del periodo de

estudio. En forma general, las dos afecciones de mayor incidencia son las de vías respiratorias inferiores (37,6%) y las del tracto urinario (33.3%). Hubo un aumento en el número de infecciones del tracto gastrointestinal en el año 2009, que corresponde a un brote de diarrea por Clostridium difficile. (Cuadro 2)

CUADRO 2: DISTRIBUCIÓN DE INFECCIONES NOSOCOMIALES SEGUN SITIO DURANTE EL PERÍODO 2008 A 2010, EN EL HOSPITAL DE GERIATRÍA Y GERONTOLOGÍA.

Año	2008	2009	2010	Total
IVRI	79	111	163	353
ITU	65	85	163	313
ITGI	30	152	32	214
Pielmucosa	3	6	46	55
Bacteremia	2	2	0	4
Oseo	0	0	1	1
TOTAL	179	356	405	940

Fuente: CIIH-HNGG
IVRI: infección tracto respiratorio inferior
ITU: infección tracto urinario
ITGI: infección tracto gastrointestinal

Según la distribución de eventos por los diferentes servicios de hospitalización en el periodo de estudio, se encontró que la mayoría de los casos fueron en el Servicio de Geriatría 1 y 2, seguido de cerca de Geriatría 3. Un 7.3% del total de casos se presentan en la Unidad de Cuidados Intermedios. (Cuadro 3)

CUADRO 3: DISTRIBUCIÓN DE INFECCIONES NOSOCOMIALES POR SERVICIO DE INTERNAMIENTO, DURANTE EL PERÍODO 2008 A 2010, EN EL HOSPITAL DE GERIATRÍA Y GERONTOLOGÍA.

Año	2008	2009	2010	Total
1 y 2	44	161	76	281
3	44	64	141	249
4	42	62	90	194
5 y 6	30	34	83	147
UCI	19	35	15	69
Total	179	356	405	940

Fuente: CIIH-HNGG

**CUADRO 4: DISTRIBUCIÓN POR GERMEN AISLADO DE LAS INFECCIONES NOSOCOMIALES
SEGÚN SITIO DE PRESENTACIÓN, DURANTE EL PERÍODO 2008 A 2010,
EN EL HOSPITAL DE GERIATRÍA Y GERONTOLOGÍA.**

GERMEN	Tracto Respiratorio	Tracto Urinario	Tracto Gastrointestinal	Total
Clostridium difficile	1	0	213	214
Staphylococcus aureus	113	43	0	156
Escherichia coli	33	103	0	136
Klebsiella pneumoniae	61	50	0	111
Pseudomonas aeruginosa	59	23	0	82
Proteus mirabilis	0	34	0	34
Acinetobacter baumanii	21	3	0	24
Enterococcus faecalis	0	13	0	13
Total	288	269	213	770

Fuente: CIIH-HNGG

Respecto a los gérmenes causantes de las principales afecciones nosocomiales se encontró que la Escherichia coli es la principal causa de las infecciones urinarias, el Staphylococcus aureus de las infecciones de vías respiratorias y el Clostridium difficile para las del tracto gastrointestinal. (Cuadro 4)

Ánalysis

La incidencia encontrada en el presente estudio es mayor a lo reportado a nivel mundial, lo que se explica por ser una población de riesgo, no solo por la edad sino por la múltiple comorbilidad, la severidad de las enfermedades y la disminución del sistema inmunológico que incrementa la susceptibilidad del paciente. No hay reportes internacionales específicos de centros de atención especializados.

La principal afección nosocomial encontrada fue las de vías respiratorias, muy por encima de lo reportado en la literatura, que es la infección de vías urinarias; esto se justifica en parte en el hecho de que muchos de los casos corresponden a pacientes con afección neurológica, incluyendo eventos cerebrovasculares, demencias y disfagia

neurológica, que predisponen de manera importante al desarrollo de las infecciones de vías respiratorias inferiores.

El porcentaje de infecciones urinarias es semejante a lo reportado nivel mundial, y muchos eventos se relacionan con el uso de catéter urinario.

Un hecho relevante fue el aumento en la incidencia de infecciones del tracto gastrointestinal en el año 2009, debido a un brote por enfermedad diarreica por Clostridium difficile, que tuvo una trascendencia importante.

La distribución de infecciones fue mayor en los salones de internamiento agudo; un menor número se presentó en la Unidad de Cuidado Intermedio, proporcional al número de camas, contrario a lo publicado, lo que representa que el paciente adulto mayor es una población de riesgo diferente por su compleja comorbilidad.

Al igual que lo que dice la literatura, el principal germen asociado a las infecciones urinarias fue Escherichia coli, muy por encima de los restantes gérmenes. Respecto a las infecciones

de vías respiratorias, el *Staphylococcus aureus* es el principal germen, seguido por las enterobacterias, lo cual resulta muy similar a lo reportado a nivel internacional.

Conclusiones

Las tasas encontradas no están dentro de la referencia indicada por la Organización Mundial de la Salud para la población general, pero no hay datos específicos para la población en estudio.

Las infecciones de vías respiratorias inferiores son las afecciones nosocomiales más frecuentes, siendo el *Staphylococcus aureus* el principal germen identificado; el segundo lugar lo ocupan las infecciones del tracto urinario con *Escherichia coli*, el principal germen identificado. Se presentó un brote de diarrea por *Clostridium difficile*, en 2009.

Los Servicios de Agudos son los sitios del hospital donde se presentaron mayor número de casos.

Se recomienda mantener estrategias para la prevención de afecciones nosocomiales, por la alta repercusión que representan para el usuario y el sistema de salud.

La población atendida en el hospital es considerada de riesgo por la comorbilidad asociada y los cambios inmunológicos que inciden en el desarrollo de las infecciones en este grupo etario; por lo tanto, se debe tener especial cuidado a la hora de atender a estas personas.

Se debe mejorar el reporte de afecciones nosocomiales por parte de los funcionarios de salud responsables de la atención de los usuarios.

Se recomienda continuar con la elaboración de futuros estudios nacionales en el tema de infecciones nosocomiales, pero en especial en la población geriátrica. ♦

-
1. Hospital Nacional de Geriatría y Gerontología, Caja Costarricense de Seguro Social.
 2. Coordinador Comité de Infecciones Nosocomiales, Hospital Nacional de Geriatría y Gerontología
gleandroa@yahoo.com
-

REFERENCIAS

1. Mofee RB. Nosocomial or Hospital-acquired Infections: an overview. Dis Mon 2009;55:422-438
2. Klevens RM, Edwards JR, Richards CL et al. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. Pub Health Rep 2007 March-April;122:160-6
3. CDC. NNIS system. National nosocomial infectious surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992-June 2003. Issued August 2003. Am J Infect Cnt 2003;31:481-98.
4. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. Am J Resp Crit Care Med. 2005(171):388-416.
5. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-Acquired Infections due to Gram-Negative Bacteria. N Engl J Med 2010;363:1804-13.
6. Prevención de las infecciones nosocomiales, guía práctica. Organización Mundial de la Salud. 2003
7. Mouton CP, Bazaldua O Common Infections in Older. Am Fam Physician 2001;63:257-68.
8. Htwe TH, Mushtaq A, Robinson SB et al. Infection in the elderly. Infect Dis Clin N Am 21(2007):711-743.
9. Barsanti MC, Woeltje K. Infection prevention in the intensive care unit. Infect Dis Clin N Am. 23(2009):703-725.
10. Infecciones Hospitalarias. Legislación en América Latina. Organización Panamericana de la Salud. Área de Vigilancia Sanitaria. 2007
11. Multidrug-resistant organisms in healthcare settings. 2006 Center for Disease Control and Prevention.

La fibrilación atrial como un problema de salud pública: ¿Nuevas opciones para la prevención del ictus?

Ana Marcela Salazar, MD^{1,2}

Introducción

La fibrilación atrial (FA) es un problema de salud pública a nivel mundial. Para los próximos 40 años, la prevalencia de FA se duplicará y solo en los Estados Unidos de América, aproximadamente 6 millones de personas la padecerán².

Esta condición constituye la disrritmia cardíaca tratada más frecuente y que afecta desproporcionadamente a la población adulta mayor; su incidencia se duplica con cada diez años de aumento en la edad (alrededor del 9% de los adultos mayores de 80 años padecen de FA). Afecta más al sexo masculino (prevalencia de 1.1% vs 0.8%). La FA ha sido relacionada con un aumento en la mortalidad, exacerbaciones de insuficiencia cardíaca e ictus²⁻¹⁰.

Su prevalencia aumenta con la edad; en la población en general es de 0,4-1% y de un 9% en mayores de 80 años. Se ha estimado que 2.2 millones de personas en América y 4.5 millones de personas en la Unión Europea padecen de FA paroxística o persistente. La edad media es alrededor de los 75 años y aproximadamente 70% se encuentra entre los 65 y 85 años. La prevalencia entre hombres y mujeres es similar, pero aproximadamente el 60% de los pacientes con FA mayores de 75 años son mujeres. La FA es menos común en pacientes afroamericanos que en caucásicos con insuficiencia cardíaca⁴.

De acuerdo con Miyasaka et al., se estima que en 2050 habrá 12.1 millones de adultos con FA en los Estados Unidos, asumiendo que no haya un crecimiento en la incidencia por edad de FA después del año 2000. Con el crecimiento continuo en la incidencia, se proyecta que para el 2050 habrá 15.9 millones de adultos con FA en los Estados Unidos¹⁰. (Figura 1)

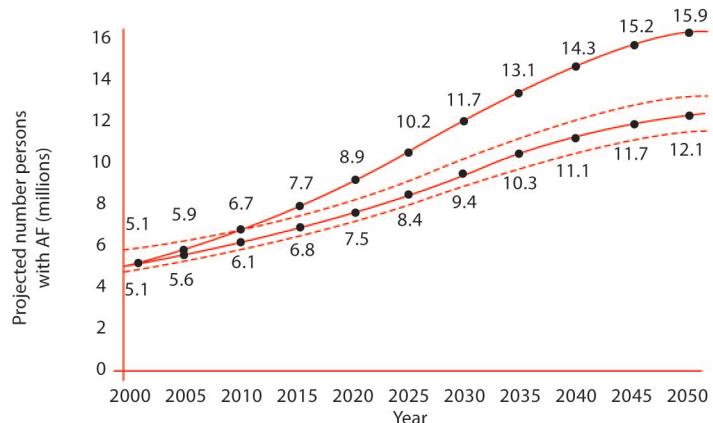
Especificamente, la FA aumenta 5 veces el riesgo de sufrir un ictus cardioembólico (cerca de 4.5% por año) y es asociada con un embolismo sistémico (0.8% por año) y muerte¹¹⁻¹⁴.

Se trata de una taquiarritmia supraventricular caracterizada por una activación atrial no coordinada, con un deterioro de la función mecánica atrial y ventricular. Puede ocurrir de manera aislada o asociada con otras arritmias, más común con flutter atrial o taquicardia atrial¹.

El inicio y la perpetuación de una taquiarritmia requieren la existencia de unos desencadenantes y un sustrato para su mantenimiento.

La FA está relacionada con factores de riesgo muy bien identificados, los cuales se describen en el Cuadro 1.

FIGURA 1. NUMERO PROYECTADO DE PERSONAS CON FA EN USA DEL 2000 AL 2050.



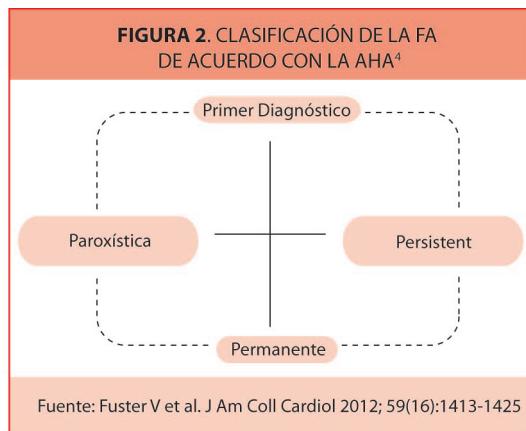
Fuente: Miyasaka Y et al. Circulation. 2006; 114: 119–2510

CUADRO 1. FACTORES DE RIESGO

Envejecimiento	Pérdida y aislamiento del miocardio auricular dependiente de la edad Trastornos de conducción asociados a ello
Hipertensión	Factor de riesgo de incidencia y complicaciones
Insuficiencia Cardiaca	Presente en 30% de los pacientes con FA
Valvulopatías	En 30% de los pacientes
Miocardiopatías	Riesgo aumentado de FA, especialmente en pacientes jóvenes
Comunicación Interauricular	10-15% de los pacientes con FA
Cardiopatía isquémica	Presente en más del 20% de la población con FA
Disfunción tiroidea	Puede ser la única causa de FA y puede predisponer a complicaciones
Obesidad	En 25% de los pacientes con FA
Diabetes Mellitus	Se encuentra en 20% de los pacientes con FA
Enfermedad pulmonar crónica	Presente en 10-15% de los pacientes con FA
Apnea de sueño	Debido a los aumentos en la presión y el tamaño auricular
Enfermedad renal crónica	Presente en 10-15% de los pacientes con FA

Adaptado de Camm et al. Rev Esp Cardiol 2010; 63(12):1483.e1-e83

Existen varios sistemas de clasificación propuestos para la FA. Se puede clasificar en recurrente, paroxística, persistente, permanente, valvular, no valvular, primaria o secundaria. En la FA recurrente, el paciente presenta dos o más episodios. La paroxística es aquella que termina de manera espontánea; la persistente es la que permanece de manera sostenida por más de siete días, como se observa en la Figura 2.⁴



La FA no valvular: En ausencia de enfermedad reumática mitral o válvula protésica, la FA puede ser secundaria a infarto de miocardio, cirugía cardíaca, pericarditis, miocarditis, tromboembolismo pulmonar, hipertiroidismo, neumonía, etc.

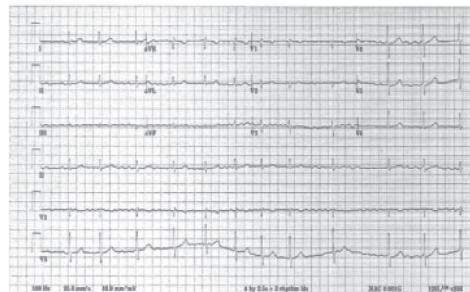
La FA progresiva desde episodios cortos e infrecuentes a ataques más frecuentes y prolongados; muchos pacientes con el tiempo adquieren formas más persistentes.

La fibrilación atrial aislada es aquella en la que no se encuentra evidencia clínica de enfermedad cardiopulmonar (incluyendo hipertensión arterial). Se presenta por lo general en personas jóvenes menores de 60 años, con un pronóstico favorable⁴. Tienen un riesgo de accidente cerebro vascular muy bajo, calculado en un 1,3% a los 15 años¹.

Diagnóstico de FA

Electrocardiográficamente, la FA presenta las siguientes características: intervalos R-R irregulares, no siguen un patrón repetitivo, no hay ondas P definidas, la longitud del ciclo auricular suele ser variable y por lo general mayor a 300 lpm. (Figura 3)¹

FIGURA 3. ELECTROCARDIOGRAMA QUE MUESTRA FIBRILACIÓN ATRIAL.



Las ondas P son reemplazadas por ondas fibrilatorias; la respuesta ventricular es completamente irregular⁴

Fuente: Fuster V et al. J Am Coll Cardiol 2012; 59(16):1413-1425

Los cambios anatomo-patológicos más frecuentes en la FA son fibrosis y pérdida de masa atrial muscular¹. El examen histológico del tejido atrial revela parches de fibrosis yuxtapuestos con fibras atriales normales, las cuales son responsables por la no homogeneidad de la conducción. Es difícil distinguir los cambios producidos por la fibrilación atrial de los ocasionados por enfermedad cardíaca, pero la fibrosis precede el inicio de la FA⁴.

Clínicamente, hasta un 40% de los pacientes pueden ser asintomáticos. Las principales manifestaciones son: ansiedad, palpitaciones, disnea, mareos, debilidad y fatiga. La FA puede manifestarse inicialmente como un accidente cerebrovascular isquémico (ACV) o un ataque isquémico transitorio⁴.

Las Guías europeas para el manejo de fibrilación atrial¹ recomiendan como primer paso para establecer el diagnóstico realizar un ECG de 12 derivaciones. En algunas ocasiones, cuando el ritmo ventricular es rápido, la maniobra de Valsalva, el masaje carotideo o la administración intravenosa de adenosina pueden ayudar a desenmascarar la actividad auricular¹.

Cuando se sospecha arritmia u otros síntomas, se debe considerar la monitorización Holter u otros sistemas externos de grabación de eventos.

Para el diagnóstico de la enfermedad es importante una historia clínica detallada. En el examen físico se pueden encontrar algunos hallazgos como pulso irregular, pulsación venosa yugular irregular.

Es de gran valor realizar pruebas de función tiroidea, recuento sanguíneo completo, determinación de creatinina sérica y análisis de proteinuria, determinación de la presión arterial y una prueba de diabetes mellitus^{1,4}.

El ecocardiograma transtorácico es el estándar para el diagnóstico. Permite identificar patología valvular, el tamaño atrial y ventricular, la función del ventrículo izquierdo y enfermedad pericárdica, aunque no puede excluir la presencia de trombo en la aurícula izquierda⁴.

El ecocardiograma transesofágico no es parte de la investigación estándar inicial que se le hace al paciente. Puede ser necesario para detectar trombos en la aurícula izquierda; provee imágenes de la estructura y función cardíaca. Es más sensible y específico para

detectar fuentes y mecanismos potenciales de embolismo cardiogénico¹.

La fibrilación atrial y el ictus

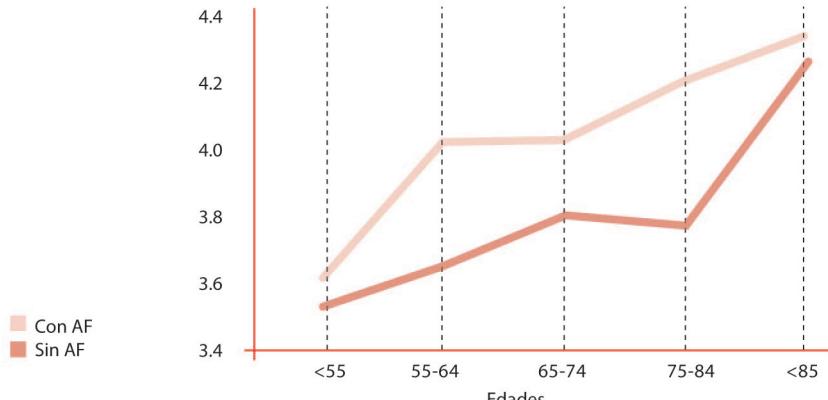
La FA es responsable del 15-20% de los ACV isquémicos, los cuales se definen como un episodio agudo de isquemia focal cerebral con duración mayor a 24 horas. El ictus hemorrágico ocurre en 13% y el isquémico en un 87%. También puede producir episodios de isquemia cerebral transitoria, que se define como la presencia de signos y síntomas neurológicos con duración menor de 24 horas, sin producir daño neurológico permanente.

De acuerdo con las Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular, de la Sociedad Europea de Cardiología, publicadas en el año 2011, la FA aumenta 5 veces el riesgo de ACV y 1 de cada 5 ACV se atribuye a esta arritmia. Cuando se asocia a ACV isquémicos, a menudo son fatales, y los pacientes que sobreviven quedan discapacitados¹.

En los pacientes con FA, el apéndice atrial predispone a estasis sanguínea. Este es el sitio más común de formación de trombos. La FA promueve la dilatación de la aurícula izquierda ampliando el potencial de estasis. La pared atrial presenta edema y transformación fibrinosa; los monocitos estimulan al factor tisular y se producen concentraciones anormales de leucotrienos y PCR. Estos pacientes presentan concentraciones anormales de protrombina^{1,2}, aumento del Fvw y del dímero D, promoviendo un estado protrombótico².

Además, se ha evidenciado que los accidentes cerebrovasculares isquémicos asociados con la FA son más graves que los que se producen por otras etiologías. (Figura 4)²⁰

FIGURA 4. GRAVEDAD DE ICTUS ASOCIADO CON FA



Fuente: Dulli Da et al. Neuroepidemiology 2003; (22)2: 118-123²⁰

El esquema más simple de evaluación de riesgo de ACV es la clasificación CHADS2 (Cuadro 2). Este surgió a partir de los criterios de los investigadores del "AF Investigators and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF)" y se basa en un sistema de puntuación en el que se asigna 2 puntos o 1 punto, de acuerdo con cada condición. En pacientes con un resultado ≥ 2 , se recomienda tratamiento de anticoagulación oral crónico, a menos que esté contraindicado¹.

CRITERIO CHADS2	PUNTUACIÓN
Ictus o accidente isquémico transitorio previo	2
Edad > 75 años	1
Hipertensión Arterial	1
Diabetes Mellitus	1
Insuficiencia Cardiaca	1

Cuadro 2. Escala CHADS2 para establecer el riesgo embólico en pacientes con FA.¹

Fuente: Camm et al. Rev Esp Cardiol 2010; 63(12):1483.1e-e83

Otro esquema es el CHA2DS2-VASc (Cuadro 3), que toma como base un sistema de puntuación en el que se da 2 o 1 punto a

cada una de las siguientes condiciones. Este esquema amplía el CHADS2, considerando factores adicionales de ACV que pueden influir en la decisión de anticoagular o no¹.

FACTOR DE RIESGO	PUNTUACIÓN
Insuficiencia cardiaca congestiva/ disfunción ventricular izquierda	1
Hipertensión	1
Edad > 75	2
Diabetes mellitus	1
Accidente cerebrovascular/AIT/tromboembolia	2
Enfermedad vascular	1
Edad 65-74 años	1
Categoría de sexo (es decir, sexo femenino)	1
Puntuación Máxima	9

Cuadro 3. Escala CHA2DS2-VASC para establecer el riesgo embólico en pacientes con FA.¹

Fuente: Camm et al. Rev Esp Cardiol 2010; 63(12):1483.1e-e83

FA y el tratamiento anticoagulante para la prevención del ictus

Según las Guías europeas, el esquema CHADS2 se debe utilizar como una herramienta inicial simple y fácil de recordar, de evaluación de

riesgo de ACV, especialmente adaptada para los médicos de atención primaria y no para especialistas. Para los pacientes con una clasificación ≥ 2 , se recomienda un tratamiento crónico con anticoagulantes orales con dosis ajustadas¹.

En pacientes con una clasificación CHADS2 de 0-1, o que requieran una evaluación más detallada del riesgo de ACV, se recomienda un enfoque integral, basado en los factores de riesgo, que incorpore factores adicionales para tromboembolia. El enfoque basado en los factores de riesgo puede expresarse también como un sistema de puntuación CHA2DS2-VASc. En pacientes con una clasificación CHA2DS2-VASc de 1 (por ejemplo, mujeres <65 años) se puede considerar el tratamiento con aspirina en vez de anticoagulación oral¹.

De acuerdo con las Guías para el Manejo de FA, de la Asociación Americana de Cardiología:

- La terapia antitrombótica está recomendada para todos los pacientes con FA, excepto para aquellos con FA aislada o contraindicaciones⁴.
- La selección del agente antitrombótico se debe basar en el riesgo absoluto de ACV y sangrado en cada paciente⁴.
- La anticoagulación con un antagonista de la vitamina K está recomendada para pacientes con más de 1 factor de riesgo moderado (edad >75 años, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus y fracción de eyeción 35% o menos)⁴.
- La aspirina 81-325mg diarios, se recomienda como una alternativa a los antagonistas de vitamina K, en los pacientes de bajo riesgo o en aquellos con contraindicaciones para la anticoagulación oral⁴.

- El patrón de FA generalmente no influye en el método o grado de la terapia anticoagulante.
- El uso de antiarrítmicos no necesariamente reduce la necesidad de anticoagulación.
- El riesgo de tromboembolismo aumenta después de la cardioversión.
- La terapia anticoagulante está recomendada para todos los pacientes con FA, excepto para aquellos con FA aislada, o que tengan alguna contraindicación.
- La elección del anticoagulante depende de los factores de riesgo para ictus y sangrado.

Las guías de la AHA/ACCF/HRS recomiendan la anticoagulación con warfarina en pacientes con FA paroxística y persistente, con factores de riesgo para ictus o embolismo sistémico. A pesar de los beneficios de la warfarina, solo entre 25-50% de los pacientes con FA la reciben, debido al riesgo de sangrado, la necesidad de monitorizar, la variabilidad de la dosis y las interacciones con otros medicamentos y con las comidas⁴.

Se recomienda anticoagulación oral en todos los pacientes mayores de 75 años hombres o mujeres, mayores de 65 años con diabetes mellitus o enfermedad coronaria, mayores de 65 años con insuficiencia cardíaca, pacientes con enfermedad cardíaca reumática o válvula cardíaca protésica y antecedente de tromboembolismo⁴.

Antagonistas de la vitamina K

Los antagonistas de la vitamina K tienen un inicio de acción lento. De inicio producen un estado de hipercoagulabilidad, por lo que es necesario dar tratamiento concomitante con

CUADRO 4. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE LOS INHIBIDORES DIRECTOS DE TROMBINA E INHIBIDORES DEL FACTOR XA.

	DABIGATRAN ETEXILATE	RIVAROXABAN	APIXABAN	EDOXABAN
Mecanismo de acción	Inhibidor selectivo FIIa	Inhibidor selectivo directo FXa	Inhibidor selectivo directo FXa	Inhibidor selectivo directo FXa
Biodisponibilidad oral, %	6.5	80-100	50	62
Vida Media, h	12-17	5-13	8-15	6-11
Eliminación renal, %	85 66 (36 metabolitos inalterados y 30 inactivos)	27	50	
Tiempo inhibición máxima, h	0.5-2	1-4	1-4	1-2
Potenciales interacciones medicamentosas metabólicas	Reducir dosis con inhibidores de P-gp y verapamil ; evitar uso con dronedarone y con inductores potentes de P-gpt.	Evitar uso con inhibidores potentes de CYP3A4 y P-gp; usar con precaución con los inductores potentes del CYP3A4 y P-gp.	Evitar con inhibidores potentes del CYP3A4 y P-gp; usar con precaución con inductores potentes del CYP3A4 y P-gp.	Reducir dosis con inhibidores potentes del P-gp; evitar uso con inductores potentes de P-gp.
Fuente: Adaptado de De Caterina R et al. J Am Coll Cardiol 2012; 59(16): 1413-25 3				

heparina. Está asociada a múltiples reacciones adversas, como sangrado gastrointestinal, hemorragia y hematomas intracraneales. El riesgo de sangrado está aumentado en pacientes con antecedente de ictus, insuficiencia renal o anemia. Se da interacción con múltiples drogas como: atorvastatina, esomeprazol antibióticos (cloranfenicol, claritromicina, tetraciclinas, penicilina G, metronidazol), aines, paracetamol y aspirina. Se debe evitar comer brócoli, repollo, espinacas, hojas verdes, hígado, té verde y aceites vegetales.

Nuevos anticoagulantes orales

Los nuevos anticoagulantes presentan ventajas notables sobre los antagonistas de la vitamina K, incluyendo efectos anticoagulantes predecibles, pocas interacciones con otras drogas y alimentos; no hay necesidad de

monitorizar. Además, poseen propiedades farmacológicas para aumentar el número de pacientes elegibles para el tratamiento con anticoagulantes orales. (Tabla 1)³

Dabigatran etexilate

Dabigatran es un inhibidor oral directo de la trombina. Se elimina sin cambios, principalmente por vía urinaria, por lo que las concentraciones plasmáticas incrementan en los pacientes con insuficiencia renal moderada.

Está aprobada en Estados Unidos para la prevención de ictus y de tromboembolismo en pacientes con FA en una dosis de 150mg dos veces al día. El estudio RE-LY incluyó 18.133 pacientes con diagnóstico de FA con, al menos, un factor de riesgo para ictus, y una edad promedio de 71.5 años. Se comparó

Dabigatran etexilate 150mg bid o 110 mg bid con una dosis ajustada de Warfarina (INR 2-3) durante 2 años. En este estudio, la presencia de ictus o embolismo sistémico se dio, por año, en 1,71% de los pacientes tratados con Warfarina; en 1,54% de los tratados con Dabigatran 110mg y en 1,11% de los pacientes tratados con Dabigatran 150mg.

El sangrado mayor se presentó en 3,57% de los tratados con Warfarina; en 2,87% de los que utilizaron Dabigatran 110mg y en 3,32% de los tratados con Dabigatran 150mg. Dabigatran presentó más casos de dispepsia y descontinuación de tratamiento en 1 año 3.

Rivaroxaban

El Rivaroxaban es un inhibidor oral reversible y selectivo del Factor Xa, y es administrado una vez al día. Es metabolizado vía hepática. En el estudio ROCKET-AF participaron 14.264 pacientes, con diagnóstico de FA y al menos un factor de riesgo para ictus, y una edad promedio de 73 años. Se comparó Rivaroxaban 20mg cada día vs. una dosis ajustada de Warfarina (INR 2-3). Este estudio demostró que Rivaroxaban no es inferior para la prevención de ictus y embolismo sistémico que Warfarina. No hubo diferencia significativa en el riesgo de sangrado mayor³.

Apixaban

Apixaban es un inhibidor oral, altamente selectivo, directo del Factor Xa. La dosis usual recomendada para la prevención de ictus en FA es de 5mg dos veces al día³. En el estudio AVERROES participaron 5.599 pacientes de 522 centros en 36 países, mayores de 50 años, con diagnóstico de FA persistente y permanente, con al menos 1 factor de riesgo para ictus. En este estudio, la prevalencia de ictus, tromboembolismo, infarto agudo del

miocardio, muerte por enfermedad vascular y sangrado mayor fue menor con Apixaban, en comparación con la aspirina. Además, por cada 1.000 pacientes tratados con Apixaban durante 1 año, se previene: 21 ictus, 33 hospitalizaciones cardiovasculares, 9 muertes, con tan solo 2 sangrados mayores².

El estudio ARISTOTLE incluyó 18.201 pacientes con FA y al menos un factor de riesgo para ictus. Se comparó Apixaban 5mg vs. una dosis ajustada de Warfarina. Apixaban redujo significativamente el riesgo de ictus o embolismo sistémico en un 21%, en comparación con Warfarina y en un 31% el riesgo de sangrado mayor y mortalidad en un 11%. Por cada 1.000 pacientes tratados en 1,8 años con Apixaban, en comparación con Warfarina, se previene 6 ictus, 15 sangrados mayores y 8 muertes⁵.

Edoxaban

Edoxaban es también un inhibidor oral selectivo, directo del Factor Xa. La dosis usual es de 30mg una vez al día o 60mg una vez al día. Su uso para la prevención de ictus en pacientes con fibrilación atrial, comparado con Warfarina, está siendo valorado en el estudio ENGAGE AF-TIMI 48. Se trata de un estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, doble simulación, con un diseño de no inferioridad, que tiene como meta la inclusión de 21.107 participantes con FA no valvular y con una clasificación CHADS2 >2.

Los resultados de este estudio se esperan para la segunda mitad de 2012.

Conclusiones

Queda claro que la fibrilación atrial es un problema de salud pública, sobre todo por las complicaciones que puede acarrear, principalmente el ictus, y resulta necesaria la

búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas para tratar de prevenir estas condiciones.

Según el artículo de De Caterina et al., sobre la base de los resultados individuales de los estudios con los nuevos anticoagulantes orales, Apixaban posee características que superan a la Warfarina y aspirina para la prevención del ictus en pacientes con FA, con un perfil de eficacia y seguridad balanceado. Dabigatran ha demostrado ser más eficaz que la Warfarina y la aspirina; sin embargo, se asocia a efectos adversos específicos como dispepsia y sangrado gastrointestinal. Por otra parte, Rivaroxaban también ha superado a la Warfarina y la aspirina en eficacia; todavía se debe probar su seguridad pues, de los tres agentes, es el que ha presentado más problemas de sangrado en los estudios clínicos³.

En una comparación indirecta realizada por Lip et al., no se encontraron diferencias significativas en eficacia entre Apixaban, Dabigatran y Rivaroxaban. Solo un estudio de comparación directa demostrará las diferencias de eficacia y seguridad entre los nuevos anticoagulantes⁷.

La disponibilidad de 3 nuevos medicamentos como alternativa para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación atrial no valvular es un paso importante hacia un mejor pronóstico en el resultado y la calidad de vida de estos pacientes³.

También es necesario considerar el costo de estos nuevos medicamentos desde la perspectiva de los pacientes, aunque todo indica que el costo-efectividad para la sociedad puede ser razonable, en comparación con otros medicamentos recientemente aceptados en los diferentes sistemas de salud.

Definitivamente, los nuevos anticoagulantes orales presentan ventajas notables sobre

los tradicionalmente utilizados, antagonistas de la vitamina K, como las mencionadas en esta revisión. El poseer estos propiedades farmacológicas para aumentar el número de pacientes con FA elegibles para el tratamiento anticoagulante, hace pensar en un cambio de paradigma en la forma en que actualmente se previene el ictus en los pacientes con FA, lo que ya está reflejándose en las guías de manejo clínico de las diferentes organizaciones y asociaciones a nivel internacional. ♦

1. Pfizer América Central y Caribe.
2. Programa de Formación en Medicina Farmacéutica, Universidad Latina de Costa Rica Latina de Costa Rica.
anamarcela.salazar@pfizer.com

REFERENCIAS

1. Camm et al. Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular. Rev Esp Cardiol. 2010; 63(12): 1483.e1-e83.
2. Connolly SJ et al. AVERROES Steering Committee. N Engl J Med. Feb 10, 2011.
3. De Caterina et al. New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndromes. J Am Coll Cardiol 2012; 59 (16): 1413-1425.
4. Fuster et al. Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2011; 123:e269-e367.
5. opes RD et al. Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. Am Heart J. 2010 Mar; 159(3):331-9.
6. Watson T. et al. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. Lancet. 2009; 373 (9658): 155-166.
7. Lip et al. Indirect Comparisons of New Oral Anticoagulant Drugs for Efficacy and Safety When Used for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Journal of the American College of Cardiology. 2012; 60(2).

8. Piccini JP et al. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011; 25(6):561-570
9. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *JAMA*. 2001;285:2370-5.
10. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006; 114: 119-25.
11. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke*. 1991; 22: 983-8.
12. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham heart study. *JAMA*. 1994; 271: 840-4.
13. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham heart study. *Circulation*. 2004;110:1042-6.
14. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart study. *Circulation*. 2003; 107: 2920-5.
15. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba follow-up study. *Am J Med*.1995; 98: 476-84.
16. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Old and new oral anticoagulants for thromboembolism and atrial fibrillation: a review of literature. *Thromb Res* 2012; Jan 19. Epub ahead of print.
17. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 546S-92S.
18. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns J, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 349-55.
19. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention in nonrheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342: 1255-62.
20. Dulli Da et al. Atrial fibrillation is associated with severe acute ischemic stroke. *Neuroepidemiology* 2003; 22(2):118-123

Comentemos sobre los aspectos que hacen ética una investigación en que participen seres humanos

Bustos- Montero Daniel, MD ^{1,2}

Cuando se habla de actividades de investigación en las que participan seres humanos, surgen grandes inquietudes con respecto a las implicaciones éticas. Inequívocamente, la sociedad actual ha visto la necesidad de generar regulaciones tendientes a promover la protección de los participantes en las investigaciones, al tiempo que permitan la ejecución de los proyectos.

Es aquí donde aparecen los fantasmas de las dudas sobre cómo debe desarrollarse una investigación para ser considerada éticamente aceptable. Si consultáramos qué hace ética una investigación con seres humanos, los investigadores, bioeticistas o profesionales de la salud en general contestarían, sin siquiera pensarlo, que la presencia de un consentimiento informado bastaría para cumplir con el requerimiento moral de las investigaciones.

Sin embargo, en el año 2000, Emanuel Ezequiel presentó en su artículo ¿Qué hace que una investigación clínica sea ética?¹, con mucho tino, siete (7) elementos clave en el campo de la investigación que deben respetarse en todas aquellas actividades investigativas. Dicho autor describe estos elementos como lo vemos en la Tabla 1. (Pag. 24)

Estos 7 elementos, lejos de ser una forma aséptica de encarar los dilemas éticos que puede acarrear una investigación que involucra seres humanos, constituyen una guía para la conducción de estudios de una manera éticamente adecuada, aunque necesitan ajustarse y balancearse según las circunstancias dadas en cada investigación³⁻¹⁵.

Sin embargo, esta guía puede presentar discrepancias en 3 formas: a) diferencias en la interpretación de los requisitos; b) necesidad de requerimientos adicionales y c) forma de aplicarse a cada investigación en su particular desarrollo¹.

Como señala Emanuel EJ et al, estos requerimientos son como una constitución, donde cada uno de ellos puede ser reinterpretado, refinado y revisado con los cambios que experimente la ciencia y la experiencia. Lo que sí es definitivo, es que todos ellos deben ser tomados en cuenta en todos los casos, para asegurar que una investigación, donde quiera que se realice, sea ética. ♦

1. Gerente Médico Franquicia Cardiometabólica Pfizer América Central y Caribe.

2. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Latina de Costa Rica
daniel.bustos@pfizer.com

TABLA 1: REQUERIMIENTOS PARA DETERMINAR SI UNA INVESTIGACIÓN ES ETICA

REQUERIMIENTO	EXPLICACIÓN	VALOR ETICO JUSTIFICANTE	EXPERTISE PARA LA EVALUACION
Valor social o científico	Evaluación de un tratamiento, intervención, o teoría que mejoraría la salud y el bienestar o aumentaría el conocimiento existente	Escasos recursos y no explotación de los participantes	Conocimiento científico; entendimiento ciudadano de las prioridades sociales
Validez científica	Uso de principios y métodos científicos aceptados, incluyendo técnicas estadísticas para producir datos válidos y confiables	Escasos recursos y no explotación de los participantes	Conocimiento científico y estadístico; conocimiento de la condición y de la población
Selección justa de participantes	Selección de los participantes, de modo que las personas estigmatizadas o vulnerables no sean incluidas en investigaciones peligrosas mientras que las personas socialmente poderosas no sean favorecidos con las investigaciones potencialmente beneficiosas	Justicia distributiva	Conocimiento científico; conocimiento ético y legal
Balance riesgo beneficio favorable	Minimización de los riesgos; realce de los potenciales beneficios; los riesgos son proporcionados con los beneficios para el participante y para la sociedad	No maleficencia, beneficencia y no explotación	Conocimiento científico; entendimiento ciudadano de los valores sociales
Revisión independiente	Revisión del diseño de la investigación; la población propuesta y la relación riesgo beneficio por parte de individuos no afiliados con la investigación	Responsabilidad pública; minimizar la influencia de los potenciales conflicto de interés	Investigadores intelectuales y financieramente independientes; conocimiento científico y ético
Proceso de consentimiento informado	Proveer de información a los participantes sobre el propósito de la investigación, procedimientos, riesgos potenciales, beneficios esperables y alternativas, para que los individuos puedan entender esta información y puedan decidir, voluntariamente, si participan o continúan en el estudio.	Respeto por la autonomía del participante	Conocimiento científico; conocimiento ético y legal
Respeto por los participantes potenciales y enrolados	Respeto por los participantes: 1. Permitir el retiro del estudio 2. Protección de la privacidad mediante la confidencialidad 3. Informarle sobre nuevos riesgos o beneficios 4. Informarle sobre los resultados del estudio 5. Mantener su bienestar	Respeto por la autonomía y el bienestar de los participantes	Conocimiento científico, conocimiento ético, legal y de la población particular

Fuente: Adaptado de Emanuel EJ et al. JAMA 2000;283:2701-2711

REFERENCIAS

1. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA* 2000; 283:2701-2711
2. WHO. Guías operativas para los comités de ética que evalúan investigación biomédica. 2002
3. The Nuremberg Code. *JAMA* 1996;276:1691.
4. World Medical Association. Declaration of Helsinki. 1997; 277:925-926
5. National Commission for the Protection of Human subjects of biomedical and behavioral research. The Belmont Report. Washington DC: US Government. Printing Office; 1979.
6. Council for International Organizations of Medical Sciences; International Ethical Guidelines for Biomedical Research involving human subjects. Geneva, Switzerland: CIOMS. 1993
7. Brody BS. The ethics of biomedical research. New York, Ny: Oxford University Press; 1998 chap. 9
8. Fluss S. International guidelines on bioethics. Geneva, Switzerland: European forum on good Clinical Practice/ CIOMS;1998.
9. Sugarman J et al. Research with human subjects. Frederick ,MD: University Publishing;1998
10. World Health Organization. Guidelines for good clinical practice for trial on pharmaceutical products. In: The use of essential drugs. Appendix 3. Geneva, Switzerland: WHO; 1995.
11. Council of Europe (directorate of Legal Affairs). Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of Biology and Medicine. Strasburg, France. Council of Europe; 1996.
12. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Good Clinical Practice: consolidated guidance, 62 Federal Registry 25692 (1997).
13. European Forum for Good Clinical Practice. Guidelines and Recommendations for Europeans Ethics Committees. Leuven, Belgium: EFGCP;1997.
14. Medical Research Council (UK). Guidelines for Good Clinical Practice in Clinical Trials. London, England:MRC;1998.
15. Uganda National Council of Science and Technology (UNCST). Guidelines for the Conduct of Health Research involving human subjects in Uganda. Kampala, Uganda: UNCST;1998.
16. Medical Research Council of Canada, Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada, and Social Sciences and Humanities Research Council of Canada. Tri-Council Policy Statement. Ottawa, Ontario: Public Works and Government; 1998.
17. National Health and Medical Research Council. National Statement on Ethical Conduct in Research involving humans. Canberra, Australia: NHMRC; 1999.
18. Macklin R. Against relativism. New York, NY: Oxford University Press, 1999.

Actividades Prodici

Bustos-Montero Daniel, MD^{1,2}

Durante el periodo 2011-2012, el Programa Pfizer para el Desarrollo de la Investigación y la Ciencia (PRODICI) apoyó la ejecución de varias actividades tendientes a mejorar la capacidad de investigación en América Central y el Caribe. Entre ellas destacan las siguientes:

- Curso Introducción a la ética en investigación, 29-30 abril 2011, Universidad Latina, San José, Costa Rica.
- Curso introducción a la ética en investigación, 9-10 de junio 2011, Universidad Católica de Honduras, Campus San Pedro Sula.
- Curso Fundamentos de Investigación con Seres Humanos, 4-5 noviembre 2011, San Salvador, El Salvador.
- Curso Introducción a la ética en investigación, 09-10 febrero de 2012, Fundación Blue Science, República Dominicana.

Para el periodo 2012 y por medio del Programa de Colaboración para la Educación

Continua, PRODICI está apoyando las siguientes actividades de capacitación, para impulsar a los profesionales de la región en la consecución de nuevas metas académicas. De esta manera, el programa beneficiará a las siguientes personas:

- Dr. Enrique Giraldo Ho (Panamá), Pasantía en Reumatología, Hospital Belvitge, Universidad de Barcelona, España.
- Dr. Fabricio Arguedas Monge (Costa Rica), Pasantía Patología Oncológica y Reconstructiva, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina.
- Dra. Marlene Hurley (Panamá), Pasantía Departamento de Psiquiatría de Enlace, Hospital de la Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dr. José Pablo Muñoz Espeleta (Costa Rica), Pasantía Servicio de Ortopedia Arnold Palmer Children´s Hospital, Orlando, Florida, Estados Unidos de América.

Además, por medio del Fondo Centroamericano y del Caribe para la promoción de investigación en salud, PRODICI colaboró en el 2011 con el estudio Prevalencia de demencia y factores asociados en adultos mayores de las zonas de influencia de los médicos en el servicio social, dirigido por el Dr. Manuel Sierra Santos, investigador de la Unidad de Investigación Científica de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional Autónoma de Honduras. Este estudio se encuentra en proceso de desarrollo y se espera que sus resultados apoyen la implementación de las estrategias de salud en la población adulta mayor de Honduras.

En el año 2012, PRODICI colaborará con la ejecución de las siguientes investigaciones:

- Niveles de hemoglobina glicosilada y su relación con el grado de disfunción erétil en pacientes masculinos de Jamaica.

Investigador principal: Dra. Belinda Morrison, University of West Indies, Jamaica.

- Establecimiento de protocolos para la evaluación a nivel celular y molecular de la

inducción y quimioprevisión del cáncer de piel utilizando un modelo de fotocarcinogénesis in vitro. Investigador principal: Dr. Miguel Rojas, Instituto Tecnológico de Costa Rica.

- Depresión en la demencia vascular.
Investigador principal: Dra. Rose Nina, Centro Médico Bellas Artes, República Dominicana.

Con esto, PRODICI sigue con su misión de promover una cultura basada en investigación, en los países de América Central y el Caribe.

Para obtener más información sobre los requisitos para acceder a estos fondos, así como las fechas establecidas para dichas solicitudes, se puede visitar la página web www.pfizercac.com, sección información para médicos, apartado PRODICI. ♦

1. Gerente Médico Franquicia Cardiometabólica Pfizer América Central y Caribe.

2. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Latina de Costa Rica.
daniel.bustos@pfizer.com



Lecturas de Interés

PRATT B, LOFF B. HEALTH RESEARCH SYSTEMS: PROMOTING HEALTH EQUITY OR ECONOMIC COMPETITIVENESS?
Bull World Health Organ 2012;90:55-62.

SWINNEY DC, ANTHONY J. HOW WERE MEDICINES DISCOVERED?
Nat Rev Drug Discovery 2011; 10:507-519.

Disponible en <http://www.nature.com/nrd/journal/v10/n7/pdf/nrd3480.pdf>

PAMMOLI F, MAGAZZINI L, RICCABONI M. THE PRODUCTIVITY CRISIS IN PHARMACEUTICAL R&D.
Nat Rev Drug Discovery 2011; 10:428-438.

Disponible en <http://www.nature.com/nrd/journal/v10/n6/pdf/nrd3405.pdf>



Eventos Recomendados

CONFERENCIA 2012
SOCIEDAD EUROPEA DE CARDIOLOGÍA

Munich, Alemania
25-29 Agosto 2012
www.escardio.org

ADVACING ETHICAL RESEARCH CONFERENCE
RESPONSABILIDAD PÚBLICA EN INVESTIGACIÓN Y MEDICINA

San Diego, California, USA
04-06 Diciembre 2012
www.primr.org



Instrucciones para el Autor

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

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

Página de título

- Título: Debe incluir toda la información necesaria su recuperación electrónica. No debe contener abreviaturas.
- Autores: Nombre y apellidos del autor o autores y su afiliación institucional.
- Nombre de departamento (s) Institución (es) donde se realizó el trabajo.
Descargo de responsabilidad (si hay alguno).
- Correspondencia: Nombre y dirección postal, número de teléfono y de fax del autor a quien se debe dirigir la correspondencia.
- Fuentes de apoyo: listado de quienes contribuyeron económicamente, con equipo, medicamentos u otros.
- Título corto: máximo 40 caracteres. (incluyendo letras y espacios) en el pie de página de esta sección.

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

Página de conflicto de interés

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

Cuerpo del manuscrito

- Resumen: Esta sección debe proveer el contexto del estudio y debe incluir el propósito del estudio, procedimiento (s) básico(s), hallazgos, conclusiones y fuentes de apoyo. No deben usarse abreviaturas, referencias o notas al pie de página
- Introducción: Detallara el propósito del artículo (esto es, la naturaleza del problema y su importancia). Señala el objetivo, o la hipótesis a ser comprobada. No debe, de modo alguno, incluir datos o conclusiones.
- Métodos: Describe con claridad el diseño del estudio, métodos de selección de partici-

pantes (si los hay), instrumentos, análisis de laboratorio, procedimientos y análisis estadísticos empleados.

- Resultados: Debe presentar los resultados en secuencia lógica en el texto. Puede tener cuadros e ilustraciones. No deberán repetirse en el texto, aquellos datos presentados en cuadros o ilustraciones, numerados consecutivamente en el texto con números arábigos, y cada uno presentado en forma individual y el título centrados y cualquier nota explicativa en la parte inferior. Las figuras e imágenes deberán ser de calidad profesional. Para rayos X, patologías o escaneos, deberán acompañarse de sus respectivas unidades o marcas.
- Discusión: Debe enfatizar los aspectos nuevos e importantes aportados por el estudio y las conclusiones que se pueden obtener con la evidencia disponible. No deberá repetirse aquella información brindada en otras secciones.
- Referencias: se sigue el sistema recomendado para revistas biomédicas (www.ICMJE.org). Deberán ser numeradas en forma consecutiva según el orden en el que se mencionan por primera vez en el texto. Debe evitarse utilizar citas de comunicaciones personales o material no publicado (incluyendo tesis y material de conferencias); estas se pueden anotar entre paréntesis
- Formato: El tamaño de los artículos debe ser de un máximo de 5 páginas (10 pág. en Word letra arial 11 a 1.5 espacio)

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

**Revista Perspectivas
en Investigación**

Programa Pfizer para el Desarrollo de la
Investigación y la Ciencia (PRODICI)
Departamento Médico
Pfizer América Central y Caribe
Edificio Meridiano, Piso 7
Escazú, San José
P.O Box 10202-1000 San José
Costa Rica

Junto al manuscrito original, el autor deberá adjuntar la declaración de transferencia de derechos a la revista, disponible en [www.pfizercac.com](http://pfizercac.com) Sección Revista Perspectivas en Investigación. ♦



Impreso en Agosto 2012
Printing Technique S.A.
Costa Rica
4,000 ejemplares
Edición: BRL Research Ltda.

