

CARTAS AL EDITOR

Esófago de Barrett

Por medio de la presente quiero hacer algunas consideraciones sobre un artículo publicado en el número 2 del volumen 27 (página 119) titulado "Esófago de Barrett. Análisis histopatológico del esófago y del estómago. Estudio de casos y controles".

1. Se infiere del título que se trata de un estudio analítico en el cual se estudiaron unos pacientes con esófago de Barrett y otro grupo sin él.
2. En la sección de material y métodos se asegura que es "un estudio prospectivo y controlado..." lo cual no corresponde a lo anunciado en el título, pues un estudio prospectivo es del tipo cohorte y la calidad de controlado es más apropiada para los ensayos clínicos. Es de suyo que los estudios de "casos y controles" y los de "cohorte" tienen un grupo de control.
3. En la misma sección se anuncian las gráficas 1 y 2, las cuales no aparecen en el artículo.
4. El análisis estadístico es el característico de un estudio descriptivo y no el de un estudio del tipo "caso control", puesto que éste debe ser analizado por medio de indicadores de asociación como es el OR (*odds ratio*) y sus respectivas pruebas de significancia estadística, y cuyo fin es establecer la fuerza con la cual se asocian dos variables (2).
5. En la discusión se plantean situaciones y comparaciones típicas de un estudio descriptivo en las cuales se puede sospechar alguna asociación entre variables como la presencia de *Helicobacter* y Metaplasia intestinal, presencia de *Helicobacter* y esófago de Barrett, etc., pero no hay fundamentos para establecer la asociación dado que no se usan las medidas adecuadas.
6. Las conclusiones parecen no derivadas del estudio sino del contexto en el cual se desempeñan los clínicos.

Con base en estas consideraciones me permito opinar que el artículo genera una expectativa que no se cumple y que se deben analizar mejor las contribuciones a la prestigiosa revista de la ACMI, dado que muchos profesores nos apoyamos en la producción científica colombiana para la actividad académica en las facultades y escuelas de medicina, tanto a nivel de pregrado como de posgrado.

Con sentimientos de consideración y aprecio, reciban un cordial saludo.

José Arnoby Chacón Cardona

MD, MSP, Esp. Microbiología, Profesor Universidad de Caldas, Departamento Clínico Quirúrgico

Respuesta

En relación con la carta remitida a ustedes sobre el trabajo "Esófago de Barrett. Análisis histopatológico del esófago y del estómago. Estudio de casos y controles", nos permitimos hacerle las siguientes observaciones:

1. En efecto sí es un estudio de casos y controles (grupo de

pacientes con esófago de Barrett comparado con otro sin este diagnóstico).

2. El término prospectivo no define el tipo de estudio sino la dirección en que se desarrolla la investigación de tal manera que "prospectivo" no implica que sea un estudio de cohorte. Existe el diseño llamado cohorte histórica en el cual la captación de pacientes se hace a partir de un grupo de participantes quienes al inicio del estudio ya presentan el evento de interés (iniciamos el estudio hoy e incluimos individuos con Barrett diagnosticados desde el año 1996 a 2001), por otra parte se puede adelantar un estudio de casos y controles y la captación de los individuos hacerse de manera prospectiva, particularmente cuando el evento en estudio es de baja prevalencia ("raro"), el cual es nuestro caso - adelantamos un estudio de casos y controles y la consecución de éstos se hizo de manera prospectiva. Todo estudio analítico implica someter a prueba una hipótesis nula, para ello se debe adelantar una comparación que exige la presencia de un grupo control; resulta más redundante hablar de grupo control en un ensayo clínico que en un estudio de casos y controles, la situación es más de semántica o de ansias de protagonismo. Es por consiguiente un claro estudio de casos y controles así enunciado en el título como lo sugieren las buenas normas de metodología; la recolección de los participantes fue prospectiva y se contó con un grupo control.
3. El "análisis estadístico" es de un estudio analítico de casos y controles (se empleó como medida de asociación OR (*odds ratio*) y la prueba de Chi² para evaluar significancia estadística, valor alfa 5%). La "presentación" de los resultados incluyó el valor p sólo en el resumen; presentar un valor p tiene varios significados: a) Se sometió a prueba una hipótesis nula (H₀); b) Se aplicó una prueba de significancia estadística, conceptos realizables sólo con estudios analíticos, jamás con un estudio descriptivo. Con los datos expuestos en el trabajo, es fácil calcular la medida de asociación (OR) y los intervalos de confianza; sin embargo, por respeto a los lectores y a las buenas prácticas clínicas, éstos debieron ser indicados en el informe final, error metodológico imperdonable a estas alturas, ofrecemos disculpas y ponemos a disposición de los interesados la información omitida.
4. Obviamente todo estudio analítico tiene un componente descriptivo (distribución de frecuencias: sexo, edad, etc.). El valor p debe acompañarse de una medida de resumen y su respectivo intervalo de confianza, el no hacerlo permite dudar de la confiabilidad de los resultados sin que quiera significar que la presentación corresponde a un estudio descriptivo.
5. Infortunadamente el lector que hace las críticas afirma que las conclusiones proceden de nuestra forma de ver las cosas y no del trabajo. En realidad no puede decirlo, pues no parece tener el suficiente conocimiento sobre el

tema, del cual no hace ninguna mención. Para su conocimiento me permito informarle que el trabajo fue aceptado para presentación oral en el Congreso Americano de Gastroenterología (Washington), en donde existen los más estrictos criterios de selección para ser escogidos.

Cordialmente,

Oscar Gutiérrez
Héctor Cardona

Criptococosis extrapulmonar

La criptococosis meníngea es en todo el mundo, la infección micótica con mayor letalidad en los pacientes con sida; igualmente, la criptococosis extrapulmonar es una de las enfermedades que define el sida. La prevalencia de la criptococosis entre los pacientes VIH positivos es de 2-10% en Europa Occidental y Estados Unidos y mayor del 15% en algunos países del Africa subsahariana (1, 2). Aunque existe alguna evidencia que señala una disminución en su incidencia en los países industrializados aún desde antes de la terapia antirretroviral altamente efectiva (HAART) y probablemente relacionado con el amplio uso del fluconazol para el tratamiento de la candidiasis, en países africanos como Zambia, la meningitis por *Cryptococcus neoformans* es ahora la causa más común de este proceso en pacientes adultos (1).

El mejor tratamiento para la criptococosis en pacientes con SIDA consiste en el uso secuencial de anfotericina B (0,7 mg/kg de peso/día) con o sin 5-fluocitosina (100 mg/kg de peso/día) durante dos semanas (fase de inducción), seguido de fluconazol 400 mg diarios durante ocho semanas (fase de consolidación). La profilaxis secundaria se hace con fluconazol 200 mg diarios, de por vida. La mortalidad informada para este tratamiento secuencial es del 9,4% a las 10 semanas (3).

En países subsaharianos en donde los recursos económicos son muy escasos, la mayoría de los pacientes con criptococosis meníngea no reciben tratamiento antimicótico y son enviados a sus casas con medicaciones paliativas. Siete semanas después, todos han muerto. Unos pocos enfermos reciben fluconazol 200 mg diarios gracias a donaciones internacionales pero luego de una corta hospitalización, son enviados de vuelta a sus hogares con este tratamiento, en donde fallecen en el término de seis meses.

En Colombia, el 80% de los pacientes con SIDA y criptococosis meníngea alcanzan a recibir tratamiento con anfotericina B como droga inicial. No se usa 5-fluocitosina pues no está disponible en el país. La mortalidad a las diez semanas es del 46% (Grupo colombiano de estudio de la Criptococosis, comunicación personal).

No obstante, en algunas instituciones hospitalarias, debido a presiones económicas, se está preconizando abolir la anfotericina B y tratar a los pacientes ambulatoriamente con fluconazol, arguyendo una disminución de la estancia

hospitalaria y de los costos subsecuentes. La triste experiencia africana debería llevarnos a rechazar el empleo de terapias comprobadamente ineficaces que condenan a los pacientes con sida a su pronta muerte.

Cordialmente,

Jairo Francisco Lizarazo Niño

Médico Neurólogo, Hospital Erasmo Meoz de Cúcuta,
Profesor de la Facultad de Salud de la Universidad de Pamplona, Norte de Santander

Referencias

- 1 Mwaba P, Mwansa J, Chintu C, Pobee J, Scarborough M, Portsmouth S, Zumla A. Clinical presentation, natural history, and acumulative death rates of 230 adults with primary cryptococcal meningitis in Zambian AIDS patients treated under local conditions. *Postgrad Med J* 2001 ;77:769-773.
- 2 Lizarazo J, Mendoza M, Palacios D, Vallejo A, Bustamante A, Ojeda E, Restrepo A, Catañeda E. Criptococosis ocasionada por *Cryptococcus neoformans* variedad *gattii*. *Acta Med Colomb* 2000;25:171-178.
- 3 Van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, Hamill RJ, Graybill JR, Sobel JD, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Eng J Med* 1997;337:15-21.

Investigación médica colombiana

Quiero participar a usted del hallazgo reciente de un importante antecedente científico para la investigación médica colombiana en cabeza del doctor Efraím Otero-Ruiz.

El doctor Otero, conocido endocrinólogo, exdirector de Colciencias, expresidente de la Academia Nacional de Medicina y actual presidente de la Sociedad Colombiana de Historia de la Medicina, se formó en los Estados Unidos con varios de los pioneros de la medicina nuclear. Entre sus primeras publicaciones encontré la que se titula *Neutralization of human serum and pituitary thyrotropic fractions with antisera to bovine pituitary thyrotropin*. A ésta el doctor Otero se refiere en su reciente libro "La Medicina Nuclear: temprana historia y reminiscencias personales" (2002) como el resultado de su estandarización de un ensayo biológico para la TSH en el ratón en los siguientes términos:

"Debía yo preparar y sangrar dos a cuatro veces entre 50 y 60 ratones diarios con un método que, además de lo tedioso, tenía la incertidumbre de la respuesta biológica. Además tuve que viajar durante un mes a Boston, al laboratorio del doctor Jacob Furth (uno de los más notables biólogos experimentales de la primera mitad del siglo) quien a la sazón dirigía a Jimmy Fund, o sea la parte de investigación de cáncer del Children`s Hospital, donde en años recientes ha trabajado y se ha hecho famoso mi amigo Edmond Yunis. Fui allí a aprender la delicadísima hipofisectomía en el ratón, para poder tener ratones desprovistos de su TSH endógena. Yo llegué a poder practicar, si acaso, una o dos hipofisectomías cada 10 minutos; mientras que una bióloga de la China, quien me enseñó la técnica, operaba exactamente un ratón cada minuto!"

Sin embargo, mucho nos entusiasmó el darnos cuenta por primera vez de la existencia del estimulador tiroideo de larga acción o LATS (hoy se sabe que es una de las inmunoglobulinas tiroestimulantes que se producen anormalmente en la enfermedad de Graves, reconocida como entidad autoinmune) y la posibilidad que teníamos de neutralizarlo con anticuerpos, lo que fue motivo de un trabajo que publicamos con Werner, William Bates y la doctora Beatrice Seegal en la revista Nature

Después de leer atentamente el artículo de *Nature* citado se pueden extraer los siguientes conceptos reportados por el ilustre grupo de científicos:

1. El antecedente de Hayashida y Li (1959) sobre la especificidad (de especie) de los antisueros contra la hormona pituitaria de crecimiento, en los cuales se vio a través de experimentos de neutralización, que los antisueros contra la hormona de crecimiento humana inhibían la hormona de crecimiento de simios pero no de las otras especies.
2. El antecedente de Werner (1938) en el que mostró, en oposición a los anteriores resultados, que los antisueros antitirotropina no eran especie específicos.
3. Que en manos de Werner, Otero, Seegal y Bates (1960), sueros de conejo antitirotropina bovina neutralizaban la actividad tirotrópica de fracciones preparadas a partir de pituitarias humanas incluyendo a un paciente con enfermedad de Graves, así como a un paciente eutiroideo.
4. Que la naturaleza del material con actividad tirotrópica presente en el suero humano, especialmente en la enfermedad de Graves, no había podido ser identificada como correspondiente a la tirotropina o había sido identificada como de tirotropina anormal.
5. Que el grupo de McKenzie, en comunicación personal y no impresa, mostraba en esos días que el material en sueros hipertiroideos podía causar activación histológica de glándulas tiroideas murinas, un aumento de captación de ¹³¹I, así como un aumento en el nivel de proteínas yodadas, lo cual sugería, según ellos, que el material activo en esos sueros era una tirotropina.
6. Werner, Seegal y Bates proponen que el retraso de la activación tiroidea por estos sueros implica que este factor sérico no es tirotropina sino que actúa indirectamente sobre la liberación de la tirotropina murina.
7. Estos experimentos revelaron que el efecto tirotrópico de las sustancias activadoras de la tiroidea presentes en sueros normales e hipertiroideos podía ser igualmente neutralizado por sueros anti tirotrópicos.

Como estos sueros antitirotrópicos contenían esencialmente fracciones globulínicas, podemos concluir a *posteriori* que, en efecto, los trabajos del doctor Otero en la Universidad de Columbia en Nueva York en el invierno de 1959 fueron pioneros en la definición de factores y mecanismos autoinmunes de la patología humana incluyendo la puesta en evidencia de una posible red idiotípica que hacía

intervenir especificidades anticuerpo-anticuerpo que, aunque xenogénicas, estaban dirigidas probablemente contra las regiones hipervariables de los anticuerpos antitiroideos dada la ausencia de especificidad de especie de sus preparaciones.

El doctor Otero, en estos términos, se convierte en importante precursor de la inmunología y de la reumatología colombianas, y aun mundiales, si nos atenemos al aval implícito que le confirió la revista *Nature* al publicar el artículo que resultó de sus experimentos en el grupo del doctor Sydney Werner.

Para sustentar esta apreciación relaciono a continuación, en orden cronológico, una selección de los principales eventos precursores del concepto de la autoinmunidad en el siglo XX previos a la publicación del artículo en el que participó el doctor Otero:

- 1901 Ehrlich P, Morgenroth J. Zytotoxine Als Antikörper. *Berl klin Wochenschr* 38:251-260.
- 1904 Donath J, Landsteiner K. Über paroxysmale hämoglobinurie. *Münch Med Wochenschr* 51: 1590-1601.
- 1933 Rivers TN, Sprunt DH y Berry GP. Experimental allergic encephalomyelitis. *J Exp Med* 58: 39-54.
- 1938 Dameshek W y Schwartz So. On the pathogenesis of hemolytic anemia. *N Engl J Med* 218: 75-82.
- 1945 Coombs RA, Mourant AE y Race RR. A new test for the detection of weak and incomplete Rh agglutinins. *Br J Exp Pathol* 26: 255-266.
- 1950 Haserick JR, Lewis LA y Bortz DB. Blood factor in acute disseminated lupus erythematosus. 1. Determination of gamma globulin as a specific plasma fraction. *Am J Med Sciences* 219: 660-663.
- 1951 Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW y col. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med* 38: 1-12.
- 1953 Billingham RE, Brent L, Medawar PB. "Actively acquired tolerance" of foreign cells. *Nature* 173: 603-606.
- 1954 Miescher P, Fauconnet L. L'absorption du facteur LE par les noyaux cellulaires isolés. *Experientia* 10: 252-263.
- 1956 Rose NR, Witebsky E. Studies on organ specificity. V. Changes in the thyroid glands of rabbits following active immunizations with rabbit thyroid extracts. *J Immunol* 76: 417-427.
- 1956 Adams DD y Purves HD. Abnormal responses in the assay of thyrotropin. *Proc Univ Ont Med School* 34: 11-12.
- 1956 Roitt IM, Doniach D, Campbell PN y col. Autoantibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goiter). *Lancet* 2: 820-821.
- 1956 Mackay IR, Taft LI, Cowling EC. Lupoid hepatitis. *Lancet* 2: 1323-1326.
- 1957 Burnet FM. The clonal selection theory of acquired

- immunity. Cambridge University Press, Londres.
- 1957 Witebsky E, Rose NR, Terplan K y col. Chronic thyroiditis and autoimmunisation. *JAMA* 164: 1439-1447.
- 1958 Mackay IR, Gajdusek DC. An "autoimmune" reaction against human tissue antigens in certain acute and chronic diseases II. Clinical correlations. *Arch Intern Med* 101: 30-37
- 1960 Werner SC, Otero-Ruiz E, Seegal B, Bates RW. Neutralization of human serum and pituitary thyrotropic fractions with antisera to bovine pituitary thyrotropin. *Nature* 185: 472-473.

Como se puede ver, después de los trabajos pioneros en el modelo humano de los grupos de Haserick, de Harrington, de Roitt y de Mackay sigue, a nivel mundial, el de Werner, Otero, Seegal y Bates como precursores de toda la reumatología científica en lo que atañe al tema de la autoinmunidad. Un logro importante y, creo, desconocido, de uno de los investigadores más prestigiosos de nuestro país.

Cordialmente,

Alberto Gómez Gutiérrez

PhD, Profesor Asociado,
Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina,
Pontificia Universidad Javeriana.