

Medicina

para
y por

Residentes

es una publicación de la Fundación SIIC para el Programa Actualización Científica sin Exclusiones (ACISE)

Vol. 7, Nº 2, Noviembre 2020

Artículos originales

Perfil clínico diferencial entre los infartos lacunares y los infartos cerebrales aterotrombóticos

A Arboix, P Escarcena, M Bernal, J Massons, L Díez, E Vergés, MJ Sánchez López, L García-Eroles, pág. 6

Comentario

Milena Vanesa Okulik, Hospital Privado "Dr. Raúl Matera", Bahía Blanca, Argentina, pág. 10

Los péptidos antimicrobianos y sus beneficios en el tratamiento de las úlceras de pie diabético

IE González Curiel, B Rivas Santiago, pág. 12

Comentario

LÁ Marovelli, Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández, Ciudad de Buenos Aires, Argentina, pág. 17

Entrevista

La realidad de los métodos anticonceptivos

J Bitzer, pág. 19

Comentarios

L Ávila Cáceres, Universidad Nolbert Wiener, Lima, Perú, pág. 21

EG Romero Zavala, Facultad de Medicina, UNAM, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, pág. 22

Red Científica Iberoamericana

Trastorno por déficit de atención en estudiantes chilenos

CI Cisternas Isla, J Herrera González, L Punucura Arancibia, P Caris Muñoz, M Sandoval Leiva, I Morales Ojeda, pág. 24

Comentarios

YS Ameruso, Hospital Municipal Eva Perón, Merlo, Argentina, pág. 27

EY Sapia, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

JD Agrimbau Vázquez, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad de Buenos Aires, Argentina, pág. 27

■ **Informes seleccionados COVID-19**, con comentarios pág. 29

■ **Cartas al Editor** pág. 36

■ **Contacto directo con autores** pág. 38

■ **Instrucciones para los autores** pág. 39



Medicina para y por Residentes



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Dirección Editorial
Andrés Bernal

Consejo Editorial

Marcelo Loyato, Secretario, CODEI, H. Juan A. Fernández, CABA.
Gerardo Perazzo, Director, CODEI, H. Vélez Sarsfield, CABA.
Nery Fures, Director Científico de la revista Epidemiología y Salud, Buenos Aires.
Miguel Ángel Falasco, Director, CODEI, H. Dr. Pedro Fiorito, Avellaneda, Buenos Aires.
Salvador Lizzio, Subsecretario de Formación Profesional, FCM-UNC, Córdoba.
Raúl Costamagna, Asociación Parasitológica Argentina, Buenos Aires.
Roberto Elizalde, Jefe de Ginecología Oncológica, H. Pirovano, CABA.
José Vázquez, Jefe de Sección Andrología, H. de Clínicas J. de San Martín, CABA.

Comisión Académica Asesora (2009-)

Gerardo Perazzo, Director, CODEI, H. Vélez Sarsfield, CABA.
Nora Castiglia, CODEI, H. B. Rivadavia, CABA.
Horacio Repetto, H. Prof. Dr. A. Posadas, El Palomar, Buenos Aires.
Roberto Elizalde, Jefe de Ginecología Oncológica, H. Pirovano, CABA.
José Vázquez, Jefe de Sección Andrología, H. de Clínicas J. de San Martín, CABA.
Pablo Núñez, Instituto Nacional de Medicina Tropical, Misiones.
Marcelo Loyato, Secretario, CODEI, H. Juan A. Fernández, CABA.
Orlando Barrionuevo, Jefe de Sala de Docencia e Investigación, HZGA Mi Pueblo, Florencio Varela, Buenos Aires.
Elián Giordanino, Coordinador del Consejo Argentino de Residentes en Cardiología (CONAREC).

Comisión Científica de Médicos Residentes (2010-)

Ana Prosello, H. Dr. Pablo Soría, Jujuy.
Gustavo Morales, H. Córdoba, Córdoba.
Laura Ibarguren, H. Subzonal Rawson, Chubut.
Francisco Paulín, H. J. A. Fernández, CABA.
Pedro Nuñez, H. Prof. Dr. J. P. Garrahan, CABA.
Elmita Acosta, H. Río Gallegos, Santa Cruz.
Federico Parra, H. San Juan Bautista, Catamarca.
Pablo Panico, H. Ángel C. Padilla, Tucumán.
Laura Francesconi, H. de Niños, San Justo, Buenos Aires.
Ana Clara Bernal, H. Materno Infantil, Buenos Aires.
Ricardo Pastre, H. Justo José de Urquiza, Entre Ríos.
Nicolás Morello, H. de Niños Dr. Alassia, Santa Fe.
Franco Gregorietti, H. Privado del Sur, Buenos Aires.
Laura Barraza, H. San Bernardo, Salta.
Walter Hugo Vivas, C. Privada de Especialidades, Villa María, Córdoba.

Misión y Objetivos

Medicina *para y por* Residentes contribuye a la formación científica continua de los médicos de habla hispana y portuguesa recientemente egresados de sus respectivas universidades. Es una revista trimestral compuesta por 4 números agrupados en un volumen anual.

Los textos de la publicación son seleccionados por la Comisión Científica de Médicos Residentes, con el asesoramiento de la Comisión Asesora, la Dirección Científica y los asesores científicos de la Fundación SIIC.

Medicina *para y por* Residentes edita artículos relacionados con las ciencias biomédicas en todas sus disciplinas, con énfasis en la producción científica de Iberoamérica. Sus contenidos se dirigen a los profesionales y técnicos vinculados con las ciencias de la salud, con especial hincapié en aquellos de reciente graduación o en las etapas finales de su capacitación profesional.

Los revisores científicos externos (*peer review*) juzgan la trascendencia científica, la exactitud técnica, el rigor metodológico, la claridad y objetividad de los manuscritos. Los revisores no reciben compensación económica por su colaboración científica.

El contenido científico de Medicina *para y por* Residentes es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales.

Medicina *para y por* Residentes

Se desarrolla con la colaboración editorial de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).
Adhiere a la Asociación Argentina de Revistas y Editores de Ciencias de la Salud (AARECS, exAAEB).
Es indizada por SIIC *Data Bases*.

Medicina *para y por* Residentes

Es una publicación de la Fundación SIIC que integra el programa Actualización Científica sin Exclusiones ACISE.

Esta revista es de libre distribución entre residencias biomédicas de hospitales públicos de la Argentina y América Latina adheridos a los programas ACISE.

La versión virtual de Medicina *para y por* Residentes puede ser consultada libre y gratuitamente por profesionales residentes, concurrentes y becarios en la página www.siicsalud.com

Los médicos que escriben en español los artículos de fuentes colegas no emiten opiniones personales sino que los resumen objetivamente.

Los valores de las suscripciones incluyen todos los gastos de envío. Para más información contactarse con Fundación SIIC, entidad responsable y propietaria de Medicina *para y por* Residentes (fundacion@siic.info).
Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la ley N° 11723.



Presidente
Rafael Bernal Castro

Directora
Rosa María Hermitte

Asesores científicos (*ad honorem*)

Javier Lottersberger, Decano,
Facultad de Bioquímica y Ciencias
Biológicas, UNL, Santa Fe.
Miguel Farroni, Decano, Facultad de
Ciencias Médicas, UNR, Rosario, Santa Fe.
Alberto Monchablón Espinoza,
Director, H. Braulio A. Moyano,
UBA, CABA.

Amelia Musacchio de Zan, Directora,
Comisión de Psiquiatría, Consejo de
Certificación de Profesionales
Médicos, CABA.
Berta Roth, Directora, Área
Terapia Radiante y Diagnóstico por
Imágenes, Instituto de Oncología
Ángel Roffo, CABA.

Guillermo Roccatagliata, Director,
Dpto. Pediatría, Facultad de Medicina,
UBA, CABA.
Miguel Ángel Falasco, Director, CODEI,
H. Dr. Pedro Fiorito, Avellaneda,
Buenos Aires.
Daniel Campi, Vicedirector, Instituto
Superior de Estudios Sociales, San
Miguel de Tucumán, Tucumán.



El programa ACISE cuenta con el respaldo de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC); declarado de Interés Nacional por Presidencia de la Nación (940/13), es oficialmente reconocido por su utilidad y calidad por los ministerios de Salud (Res. Nº 1058/10 y 1258/12), Ciencia y Tecnología (Res. Nº 266/09 y 747/13) y Educación (Res. Nº 529SPU/09 y 1891SPU /12) de la Nación.

Unidades de Coordinación ACISE

A continuación, hospitales, universidades y entidades asociados con la Red ACISE:*

Facultad de Medicina y de Odontología de la Universidad Nacional de La Plata; Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Buenos Aires; Facultad de Ciencias de la Salud de la UN de Avellaneda; Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Entre Ríos; Facultad de Ciencias Médicas de la UN de Rosario; Facultad de Bioquímica y Biología de la UN del Litoral; Facultad de Medicina de la UN de Tucumán; UN de Entre Ríos; UN del Comahue, entre otras; Hospital Fiorito (Buenos Aires); Hospital San

Martín (Buenos Aires); H. San Juan Bautista (Catamarca); H. Int. de Niños Eva Perón (Catamarca); H. J. C. Perrando (Chaco); H. Pediátrico Dr. Avelino Castelán (Chaco); H. Comodoro Rivadavia (Chubut); H. Rural Trevelín (Chubut); H. Fernández, H. Penna, H. Piñero, H. Rivadavia, H. Ramos Mejía, H. Durand, entre otros de la CABA; H. Córdoba y H. Tránsito Cáceres de Allende (Córdoba); H. I. Escuela José Francisco de San Martín (Corrientes); H. San Martín y H. Justo José de Urquiza (Entre Ríos); H. de Alta Complejidad

Pte. Juan Domingo Perón (Formosa); H. Dr. Héctor Quintana (Jujuy); H. Lucio Molas (La Pampa); Hospital Escuela y de Clínicas Virgen María de Fátima (La Rioja); H. Central de Mendoza, H. del Carmen (Mendoza); Hospital Provincial Castro Rendón (Neuquén); Hospital Zonal Bariloche Ramón Carrillo, Hospital de Viedma Enf. Artemides Zatti (Río Negro); Hospital de Autogestión Dr. Arturo Oñativia (Salta); Hospital Rawson (San Juan); H. Regional de Río Gallegos (Santa Cruz).

* Este listado es meramente enunciativo. Para más información contactese directamente con Fundación SIIC.

Artículos originales

SIIC publica artículos originales e inéditos escritos por prestigiosos investigadores, expresamente invitados, que presentan sus trabajos de manera rigurosa, desde el punto de vista científico, y amena, desde el aspecto pedagógico. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los artículos originales aseguran documentos de calidad en temas estratégicos de la medicina y la salud.

Perfil clínico diferencial entre los infartos lacunares y los infartos cerebrales aterotrombóticos

Differential clinical profile of lacunar infarcts compared to atherothrombotic brain infarcts

Los infartos lacunares y los infartos cerebrales aterotrombóticos son dos subtipos de isquemia cerebral que presentan un perfil clínico claramente diferenciado. Es característico el mejor pronóstico funcional de los infartos lacunares durante la fase aguda de la enfermedad.

A Arboix, P Escarcena, M Bernal, J Massons, L Díez, E Vergés, MJ Sánchez López, L García-Eroles

6

Comentario

Milena Vanesa Okulik, Hospital Privado "Dr. Raúl Matera", Bahía Blanca, Argentina

10

Los péptidos antimicrobianos y sus beneficios en el tratamiento de las úlceras de pie diabético

The benefits of antimicrobial peptides in treating diabetic foot ulcers

En la presente revisión se analiza, sobre la base de los estudios realizados tanto in vivo como in vitro, el posible uso de péptidos antimicrobianos y sus inductores en el tratamiento de las úlceras de pie diabético.

IE González Curiel, B Rivas Santiago

12

Comentario

LÁ Marovelli, Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

17

Entrevistas

La realidad de los métodos anticonceptivos

Reality on family planning

Cada persona debe estar informada y conocer acerca de los objetivos de la anticoncepción: proteger contra los embarazos no deseados; protección de la salud, incluido el riesgo de infecciones de transmisión sexual, y procurar una buena calidad de vida

J Bitzer

19

Comentarios

L Ávila Cáceres, Universidad Nolbert Wiener, Lima, Perú

21

EG Romero Zavala, Facultad de Medicina, UNAM, Instituto

Mexicano del Seguro Social, México

22

Red Científica Iberoamericana

La Red Científica Iberoamericana (RedCibe) difunde los avances médicos y de la salud de América Latina, España y Portugal que contribuyen al progreso de las ciencias médicas de la región. La RedCibe, como parte integrante del Programa ACISE, publica en esta sección artículos e informes territoriales o especializados de calificados profesionales comprometidos con la salud de Iberoamérica.

Trastorno por déficit de atención en estudiantes chilenos

Attention deficit disorder in Chilean students

El objetivo del estudio (cuantitativo, transversal, exploratorio) fue analizar las manifestaciones comportamentales de niños diagnosticados con trastorno por déficit de atención y la funcionalidad de la familia, según el cuidador responsable del niño.

CI Cisternas Isla, J Herrera González, L Punucura Arancibia, P Caris Muñoz, M Sandoval Leiva, I Morales Ojeda

24

Comentarios

YS Ameruso, Hospital Municipal Eva Perón, Merlo, Argentina

27

EY Sapia, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez,

Ciudad de Buenos Aires, Argentina

JD Agrimbau Vázquez, Hospital "Prof. Dr. Juan

P. Garrahan", Ciudad de Buenos Aires, Argentina

27

Informes seleccionados

Resúmenes de trabajos seleccionados de la literatura médica universal, escritos por médicos integrantes del Comité de Redacción Científica de SIIC.

COVID-19

El pronóstico de los pacientes hospitalizados con enfermedad por coronavirus 2019 y enfermedad cardíaca concomitante

European Heart Journal 41(19):1821-1829, May 2020

29

Comentario

DV Ortigoza, Hospital Sirio Libanés Ciudad de Buenos Aires, Argentina

29

Eficacia y seguridad del tratamiento antiviral en la COVID-19

Canadian Medical Association Journal 192(25):1-11, Jun 2020

30

Comentario

JJ Cantú Pompa, Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí, México

31

Comorbilidades preexistentes y mortalidad por COVID-19

PLoS One 1-16, Ago 2020

31

Comentario

ML Gunturiz Albarracín, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia

32

COVID-19, corazón y sistema inmunitario

Circulation 1-31, Abr 2020

33

Comentario

D Piskorz, Instituto de Cardiología, Sanatorio Británico, Rosario, Argentina

33

COVID-19 y shock hiperinflamatorio en niños

Lancet 1-2, May 2020

35

Comentario

JM Pujol, Hospital de Niños Superiora Sor María Ludovica, La Plata Argentina

35

Cartas al Editor

36

Contacto directo con autores

38

Instrucciones para los autores

39



Información adicional en
www.siic.salud.com

A - Perfil clínico diferencial entre los infartos lacunares y los infartos cerebrales aterotrombóticos

Differential clinical profile of lacunar infarcts compared to atherothrombotic brain infarcts

Adrià Arboix

Médico, Neurólogo consultor, Unidad de Enfermedades Vasculares Cerebrales, Servicio de Neurología, Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona, España

Paula Escarcena

Médica, Unidad de Enfermedades Vasculares Cerebrales, Servicio de Neurología, Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona, España

Mireia Bernal

Médica, Unidad de Enfermedades Vasculares Cerebrales, Servicio de Neurología, Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona, España

Joan Massons

Médico, Unidad de Enfermedades Vasculares Cerebrales, Servicio de Neurología, Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona, España

Laura Díez

Médica, Unidad de Enfermedades Vasculares Cerebrales, Servicio de Neurología, Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona, España

Enric Vergés

Médico, Unidad de Enfermedades Vasculares Cerebrales, Servicio de Neurología, Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona, España

María José Sánchez López

Bibliotecaria, Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona, España

Luís García-Eroles

Médico, Unitat d'Organització i Sistemes d'Informació, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, España

Acceda a este artículo en siicsalud

www.siicsalud.com/dato/experto.php/157220

Enviar correspondencia a: Adrià Arboix,
Hospital Universitari Sagrat Cor, 08029,
Barcelona, España
aarboix@hscor.com



Especialidades médicas relacionadas,
producción bibliográfica y referencias
profesionales de los autores.

Resumen

Fundamentos y objetivo: El objetivo del estudio es efectuar un análisis comparativo entre el perfil clínico de los infartos lacunares (IL) y el perfil de los infartos cerebrales aterotrombóticos (ICA). **Métodos:** Estudio hospitalario descriptivo de 1809 pacientes consecutivos ingresados durante un período de 24 años con el diagnóstico de infarto cerebral de tipo lacunar ($n = 864$) o por infarto cerebral aterotrombótico (ICA) ($n = 945$). Se realizó un análisis comparativo de los datos demográficos, factores de riesgo vascular cerebral, datos clínicos y de evolución hospitalaria utilizando una metodología estadística univariada y, posteriormente, multivariada. **Resultados:** Los IL representaron el 26.5% y los ICA el 28.9% del total de infartos cerebrales del registro. Las variables asociadas directamente y de forma independiente con los ICA fueron: cardiopatía isquémica, ataque isquémico transitorio previo, infarto cerebral previo, enfermedad vascular periférica, uso de anticoagulantes, edad > 85 años, síntomas vegetativos, disminución del nivel de conciencia, déficit sensitivo, déficit visual, trastornos del habla y complicaciones neurológicas, respiratorias y urinarias durante el ingreso hospitalario. En cambio, la ausencia de sintomatología neurológica al alta se asoció directamente con los IL. **Conclusiones:** Los IL y los ICA tienen un perfil clínico diferenciado. Es característico el mejor pronóstico funcional de los IL durante la fase aguda de la enfermedad. En cambio, los ICA presentan mayor carga ateroesclerótica y peor pronóstico evolutivo.

Palabras clave: infarto lacunar, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral

Abstract

Aims and objectives: The present study is aimed at analyzing the different clinical profile, the frequency, the cardiovascular risk factors and the clinical characteristics of lacunar infarcts (LI); and to perform a comparative analysis between lacunar and atherothrombotic brain infarcts (ABI) in a stroke registry. **Methods:** Hospital-based descriptive study of 1809 consecutive patients admitted for a period of 24 years with the diagnosis of lacunar cerebral infarction ($n = 864$) or atherothrombotic cerebral infarction ($n = 945$). A comparative analysis of the demographic data, cerebral vascular risk factors, clinical data and hospital evolution between both subtypes of cerebral infarction was performed using a univariate and multivariate statistical methodology. **Results:** LI accounted for 26.5% and ABI for 28.9% of all cerebral infarctions in the registry. The variables directly and independently associated with ABI were: ischemic heart disease, previous transient ischemic attack, previous cerebral infarction, peripheral vascular disease, anticoagulant therapy, age > 85 years, vegetative symptoms, decreased level of consciousness, sensory deficit, visual deficit, speech disorders, and neurological, respiratory and urinary complications during hospital admission. In contrast, the absence of neurological symptoms at hospital discharge was directly associated with LI. **Conclusions:** LI and ABI have a distinct clinical profile. The best functional prognosis of LI during the acute phase of the disease is characteristic. In contrast, ICAs have a higher atherosclerotic burden and a worse prognosis.

Keywords: lacunar infarct, stroke, cerebral ischemia

Introducción

Los infartos lacunares (IL) constituyen, junto con la leucoaraiosis, la dilatación de los espacios perivasculares, las microhemorragias cerebrales y la atrofia cerebral, las manifestaciones anatómicas habituales de la enfermedad de pequeño vaso cerebral.¹⁻³

Aunque el inicio de la enfermedad de pequeño vaso cerebral puede ser silente clínicamente, puede también ocasionar focalidad neurológica en forma de síndromes clínicos de tipo lacunar (hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivo-motor, hemiparesia atáxica, disartria-mano torpe, o síndromes lacunares

atípicos), y posteriormente deterioro cognitivo, demencia de tipo subcortical y alteraciones del estado de ánimo.^{4,5}

Los IL, posiblemente debido a su menor incidencia y mejor recuperación a corto plazo, han sido menos estudiados en los registros hospitalarios de ictus a pesar de su importante impacto en la salud. Por lo tanto, todavía hay muchos aspectos controvertidos sobre su historia natural (perfil demográfico, factores de riesgo, características clínicas) en comparación con los clásicos y mejor estudiados infartos cerebrales aterotrombóticos, que son debidos a una afección ateromatosa de un vaso cerebral o extracerebral de gran calibre arterial.

El presente estudio tiene un doble objetivo: por un lado, analizar la frecuencia de presentación, los factores de riesgo cardiovascular y las características clínicas de los IL y, en segundo lugar, realizar un análisis comparativo entre los IL y los infartos cerebrales aterotrombóticos (ICA). Con ese fin, analizamos una muestra de 864 pacientes consecutivos con IL y la comparamos con 945 casos consecutivos con ICA ingresados al hospital.

Pacientes y método

Presentamos un estudio clínico realizado en el Servicio de Neurología del Hospital Universitari del Sagrat Cor de Barcelona durante 24 años (1986 a 2009, ambos inclusive) y basado en el análisis de su registro de ictus hospitalario. Este registro ha sido publicado y validado previamente.⁶ Los subtipos de accidente cerebrovascular (ACV), los factores de riesgo cardiovascular y las características clínicas, etiológicas y evolutivas se clasificaron de acuerdo con las recomendaciones del Comité de Expertos en Enfermedades Vasculares Cerebrales de la Sociedad Catalana de Neurología (SCN)⁷ y la Sociedad Española de Neurología (SEN) y han sido utilizados por nuestro grupo en otros estudios.⁸⁻¹⁰

De acuerdo con la metodología y clasificación de estudios previos,^{8,9} la nomenclatura del grupo de estudio de enfermedades vasculares cerebrales de la SEN¹¹ y las Guías Oficiales de Enfermedades Cerebro Vasculares de la SCN,⁷ los IL se definieron como ACV isquémicos caracterizados por presentar clínicamente un síndrome lacunar clásico (hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivo-motor, hemiparesia atáxica o disartria-mano torpe), o como un síndrome lacunar atípico con una duración de más de 24 horas y que estaba causado por un infarto cerebral con un diámetro lesional máximo de 20 mm, visualizado o no por neuroimagen y localizado en el territorio vascular de las arteriolas cerebrales perforantes, en ausencia de isquemia cerebral cortical, estenosis arterial (> 50%) en los troncos supraaórticos, y en ausencia de una etiología embólica de origen cardíaco. En caso de negatividad inicial de la neuroimagen, era obligatorio efectuar una segunda exploración (tomografía computarizada cerebral o resonancia magnética cerebral) antes del alta hospitalaria del paciente.

Los ICA se definieron como infartos de tamaño medio o grande (más de 2 cm de diámetro lesional), de topografía cortical o subcortical, carotídea o vertebrobasilar, en un paciente con uno o varios factores de riesgo vascular cerebral. Era imprescindible la presencia de aterosclerosis clínicamente generalizada (coexistencia de cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica o ambas) o la demostración de oclusión o estenosis en las arterias cerebrales (> 50%) correlacionables con la clínica del paciente.

El registro de ictus contiene información protocolizada de 4597 pacientes ingresados de forma consecutiva en el Servicio de Neurología. Inicialmente se excluyeron los enfermos con hemorragia cerebral, hematoma subdural espontáneo, hemorragia subaracnoidea y ataque isquémico transitorio (AIT). La población de estudio quedó enmarcada en una muestra de 3268 sujetos con isquemia

Tabla 1. Resultados del análisis univariado. Análisis comparativo de datos demográficos, clínicos y evolutivos entre los pacientes con infarto lacunar y con infarto cerebral aterotrombótico.

Datos	Infarto lacunar (n = 864) n (%)	Infarto aterotrombótico (n = 945) n (%)	p
<i>Datos demográficos</i>			
Sexo femenino	375 (43.5)	471 (49.8)	0.007
Edad (años), media (DE)	74.36 (10.43)	77.01 (9.75)	0.00
Edad ≥ 85 años	140 (16.2)	219 (23.2)	0.00
Hipertensión	618 (71.5)	643 (68.0)	0.107
Diabetes	259 (30.0)	307 (32.5)	0.25
Valvulopatía	23 (2.7)	18 (1.9)	0.28
Cardiopatía isquémica	113 (13.1)	183 (19.4)	0.00
Fibrilación auricular	85 (9.8)	132 (14.0)	0.007
Insuficiencia cardíaca	27 (3.1)	48 (5.1)	0.037
Accidente isquémico transitorio	85 (9.8)	133 (14.1)	0.006
Infarto cerebral previo	133 (15.4)	190 (20.1)	0.009
EPOC	72 (8.3)	97 (10.3)	0.159
Nefropatía	29 (3.4)	32 (3.4)	0.972
Enfermedad vascular periférica	67 (7.8)	116 (12.3)	0.001
Obesidad	56 (6.5)	50 (5.3)	0.282
Alcoholismo (> 80 g/día)	28 (3.2)	35 (3.7)	0.592
Anticoagulantes	8 (0.9)	25 (2.6)	0.006
Tabaquismo (> 20 cigarrillos/día)	112 (13.0)	123 (13.0)	0.973
Hiperlipidemia	207 (24.0)	234 (24.8)	0.691
<i>Hallazgos clínicos</i>			
Inicio súbito	341 (39.5)	401 (42.4)	0.2
Dolor de cabeza	78 (9.0)	11 (12.3)	0.026
Convulsiones	2 (0.2)	17 (1.8)	0.001
Náuseas, vómitos	28 (3.2)	84 (8.9)	0.00
Disminución nivel de conciencia	25 (2.9)	186 (19.7)	0.00
Debilidad de las extremidades	650 (75.2)	718 (76.0)	0.712
Déficit sensitivo	267 (30.9)	360 (38.1)	0.001
Hemianopsia	11 (1.3)	225 (23.8)	0.00
Disartria, afasia	373 (43.2)	518 (54.8)	0.00
Ataxia	64 (7.4)	78 (8.3)	0.504
<i>Evolución</i>			
Complicaciones neurológicas	28 (3.2)	115 (12.2)	0.00
Complicaciones respiratorias	23 (2.7)	107 (11.3)	0.00
Disfunción urinaria	25 (2.9)	107 (11.3)	0.00
Complicaciones cardiológicas	8 (0.9)	33 (3.5)	0.00
Complicaciones infecciosas	37 (4.3)	165 (17.5)	0.00
Mortalidad hospitalaria	5 (0.6)	120 (12.7)	0.00
Traslado de centro	53 (6.1)	140 (14.8)	0.00
Ausencia de limitación al alta	182 (21.1)	146 (15.4)	0.002
Tiempo de ingreso, días (media)	11.57	18.75	0.00

DE, desviación estándar; AIT, accidente isquémico transitorio; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tabla 2. Resultados del análisis multivariado: variables directa e inversamente asociadas con los infartos lacunares en tres modelos de regresión logística.

Modelos de regresión logística	β	SE (β)	OR (IC 95%)	p
<i>Demografía, factores de riesgo, edad y sexo¹</i>				
Cardiopatía isquémica	-0.433	0.133	0.648 (0.499 a 0.842)	0.001
AIT	-0.392	0.15	0.676 (0.503 a 0.907)	0.009
Infarto cerebral previo	-0.288	0.128	0.75 (0.584 a 0.963)	0.024
Enfermedad vascular periférica	-0.514	0.167	0.598 (0.431 a 0.829)	0.002
Anticoagulantes	-0.89	0.419	0.411 (0.181 a 0.933)	0.034
Sexo femenino	-0.224	0.102	0.799 (0.655 a 0.975)	0.027
Edad > 85 años	-0.023	0.005	0.977 (0.968 a 0.987)	0.00
<i>Demografía, factores de riesgo, datos clínicos, edad y sexo²</i>				
Cardiopatía isquémica	-0.407	0.146	0.665 (0.500 a 0.886)	0.005
AIT	-0.328	0.166	0.72 (0.520 a 0.997)	0.048
Infarto cerebral previo	-0.324	0.14	0.723 (0.550 a 0.952)	0.021
Enfermedad vascular periférica	-0.531	0.18	0.588 (0.413 a 0.837)	0.003
Anticoagulantes	-1.041	0.437	0.353 (0.150 a 0.831)	0.017
Edad > 85 años	-0.023	0.005	0.977 (0.967 a 0.988)	0.00
Convulsiones	-1.825	0.815	0.161 (0.033 a 0.796)	0.025
Síntomas vegetativos	-1.14	0.25	0.32 (0.196 a 0.522)	0.00
Disminución nivel conciencia	-1.967	0.231	0.14 (0.089 a 0.220)	0.00
Déficit sensitivo	-0.359	0.12	0.698 (0.552 a 0.883)	0.003
Déficit visual	-3.116	0.319	0.044 (0.024 a 0.083)	0.00
Alteración del habla	-0.612	0.112	0.542 (0.435 a 0.675)	0.00
Enfermedad coronaria	-0.407	0.146	0.665 (0.500 a 0.886)	0.005
<i>Demografía, factores de riesgo, datos clínicos y evolutivos, edad y sexo³</i>				
Cardiopatía isquémica	-0.421	0.148	0.656 (0.491 a 0.878)	0.005
AIT	-0.356	0.17	0.701 (0.503 a 0.977)	0.036
Infarto cerebral previo	-0.284	0.143	0.752 (0.568 a 0.996)	0.047
Enfermedad vascular periférica	-0.571	0.184	0.565 (0.394 a 0.809)	0.002
Anticoagulantes	-1.094	0.438	0.335 (0.142 a 0.790)	0.013
Edad > 85 años	-0.017	0.006	0.983 (0.973 a 0.994)	0.002
Síntomas vegetativos	-1.062	0.256	0.346 (0.209 a 0.572)	0.00
Disminución nivel conciencia	-1.71	0.237	0.181 (0.114 a 0.288)	0.00
Déficit sensitivo	-0.278	0.122	0.757 (0.596 a 0.963)	0.023
Déficit visual	-3.082	0.321	0.046 (0.024 a 0.086)	0.00
Alteración del habla	-0.584	0.114	0.558 (0.446 a 0.697)	0.00
Complicaciones neurológicas	-0.838	0.246	0.433 (0.267 a 0.700)	0.001
Complicaciones respiratorias	-0.926	0.265	0.396 (0.236 a 0.666)	0.00
Complicaciones urinarias	-0.962	0.258	0.382 (0.230 a 0.634)	0.00
Ausencia de limitación al alta	0.397	0.125	1.488 (1.165 a 1.899)	0.001

1 β = -1.987; SE (β) = 0.374; bondad de ajuste χ^2 = 11.63; df = 8; p = 0.169; porcentaje de correctamente clasificados: 59.3%.

2 β = 2.813; SE (β) = 0.428; bondad de ajuste χ^2 = 11.22; df = 8; p = 0.189; porcentaje de correctamente clasificados: 69.2%.

3 β = 2.320; SE (β) = 0.437; bondad de ajuste χ^2 = 3.876; df = 8; p = 0.868; porcentaje de correctamente clasificados: 71.3%.

AIT, accidente isquémico transitorio; OR, odds ratio; IC 95%, intervalo de confianza del 95%.

cerebral, 864 de los cuales tenían IL, y 2404, infarto no lacunar, con la siguiente distribución etiológica: 956 infartos cardioembólicos, 944 infartos aterotrombóticos, 374 infartos cerebrales de causa esencial y 128 infartos cerebrales de etiología inusual.

Para el objetivo del presente estudio se seleccionaron los pacientes con IL y con infarto aterotrombótico, y se compararon las características demográficas, los factores de riesgo vascular y las características clínicas y evolutivas entre ambos subgrupos de pacientes. El análisis univariado para valorar la asociación de variables clínicas individuales relacionadas con alguno de los dos subtipos de infarto cerebral se realizó mediante la prueba de la *t* de Student para las variables continuas y la prueba de *chi* al cuadrado (con la corrección de Yates cuando fue necesario) para los datos categóricos. La significación estadística se estableció con un valor de $p < 0.05$. El grado de asociación se estimó mediante *odds ratio* (OR), con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Las variables significativas relacionadas con los IL se sometieron a un análisis multivariado mediante un procedimiento de regresión logística y una selección progresiva "paso a paso". El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica de nuestro centro hospitalario.

Resultados

De los 1809 pacientes con infarto cerebral, 864 (26.5%) tuvieron IL, con una media de edad de 74.4 años y un 43.5% de mujeres, mientras que 945 (28.9%) presentaron infarto aterotrombótico, con una media de edad de 77 años y un porcentaje de 49.8% de mujeres.

Como se observa en la Tabla 1, el sexo femenino, la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca, la fibrilación auricular, el AIT, el infarto cerebral previo, la enfermedad arterial periférica y los anticoagulantes fueron significativamente más frecuentes en el grupo de ICA. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la frecuencia de hipertensión arterial (HTA) y diabetes. En relación con los hallazgos clínicos, se observó que los ICA se acompañaron de mayor frecuencia de ataxia, déficit sensitivo, hemianopsia homónima, disminución de la conciencia y cefalea. En cambio, en los IL se observó mayor frecuencia de ausencia de síntomas neurológicos en el momento del alta, en comparación con los ICA. Además, los ICA presentaron también más complicaciones médicas y mayor mortalidad hospitalaria (12.7% en los ICA frente al 0.6% en los IL).

En el análisis multivariado (Tabla 2), cuando se analizaron conjuntamente los datos demográficos, los factores de riesgo y los datos clínicos y evolutivos que eran estadísticamente significativos en el análisis univariado, se halló que las variables predictoras independientes asociadas con los IL fueron: cardiopatía isquémica (OR = 0.656 [IC 95%: 0.491 a 0.878]; $p = 0.005$), AIT previo (OR = 0.701 [IC 95%: 0.503 a 0.977]; $p = 0.036$), infarto cerebral previo (OR = 0.752 [IC 95%: 0.568 a 0.996]; $p = 0.047$), enfermedad vascular periférica (OR = 0.565 [IC 95%: 0.394 a 0.809]; $p = 0.002$), fármacos anticoagulantes (OR = 0.335 [IC 95%: 0.142 a 0.790]; $p = 0.013$), edad ≥ 85 años

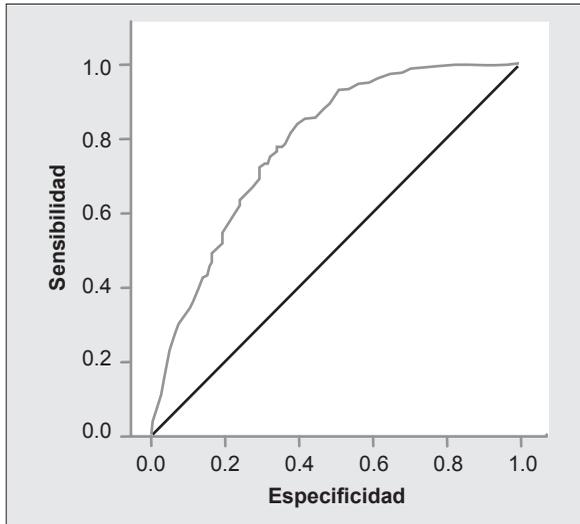


Figura 1. Curva ROC del modelo multivariado que incluye demografía, factores de riesgo, datos clínicos y evolutivos, edad y sexo. Área bajo la curva = 0.782; sensibilidad = 85.30%; especificidad = 58.47; valor predictivo positivo = 65.25%; valor predictivo negativo = 81.30%.

(OR = 0.983 [IC 95%: 0.973 a 0.994]; $p = 0.002$), síntomas vegetativos (OR = 0.346 [IC 95%: 0.209 a 0.572]; $p = 0.000$); disminución del nivel de conciencia (OR = 0.181 [IC 95%: 0.111 a 0.288]; $p = 0.000$); déficit sensitivo (OR = 0.757 [IC 95%: 0.596 a 0.963]; $p = 0.023$), hemianopsia homónima (OR = 0.046 [IC 95%: 0.024 a 0.086]; $p = 0.00$), alteración del habla (OR = 0.558 [IC 95%: 0.446 a 0.697]; $p = 0.00$), complicaciones neurológicas (OR = 0.433 [IC 95%: 0.267 a 0.700]; $p = 0.001$), complicaciones respiratorias (OR = 0.396 [IC 95%: 0.236 a 0.666]; $p = 0.00$), complicaciones urinarias (OR = 0.328; [IC 95%: 0.230 a 0.634]; $p = 0.00$) y ausencia de limitación funcional al alta (OR = 1.488 [IC 95%: 1.165 a 1.899]; $p = 0.001$). Los resultados obtenidos del área bajo la curva ROC de eficacia diagnóstica se muestran en la Figura 1.

Discusión

En nuestro estudio, los IL representaron el 26.4% de los infartos cerebrales, y estos hallazgos son similares a los informados por otros ensayos que varían entre el 28.6%¹² y el 19.2%.¹³ En los IL, los factores de riesgo vascular más comunes fueron la HTA, en el 71.5% de los casos, y la diabetes, en el 30%. Estos hallazgos son similares a los obtenidos por Lv y colaboradores,¹² en los que la HTA y las hiperintensidades de la sustancia blanca cerebral fueron variables relacionadas de forma independiente con el IL, en comparación con la isquemia cerebral de gran vaso arterial. Por el contrario, en el estudio de Ntaios y su grupo,¹³ realizado en una muestra de pacientes diabéticos, cabe destacar que la enfermedad cerebral de pequeño vaso y la enfermedad vascular de gran vaso cerebral mostraron una incidencia de HTA similar, a pesar de que el pronóstico fue peor, al igual que en nuestro estudio, en los pacientes con infarto no lacunar.

Nuestro trabajo muestra la presencia de diferencias clínicas entre los IL y los ICA. Estos últimos presentan un perfil de factores de riesgo característico, con mayor carga aterosclerótica manifestada por mayor asociación con la cardiopatía isquémica, el AIT previo, el infarto

cerebral previo, la enfermedad arterial periférica y la edad ≥ 85 años.

En el análisis multivariado se observa como los síntomas neurológicos relacionados con mayor tamaño lesional (síntomas vegetativos, disminución del nivel de conciencia) o sugestivos de una topografía hemisférica cortical, como la hemianopsia homónima, la alteración del lenguaje o el déficit sensitivo, se relacionan con el ICA, aunque también son datos clínicos que se pueden presentar en los infartos cardioembólicos o en los infartos cerebrales de causa inusual.¹⁴⁻¹⁶ En cambio, la semiología neurológica característica del IL suele ocasionar los síndromes lacunares clásicos y, con menor frecuencia, los síndromes lacunares atípicos¹⁷⁻²⁰ cumpliéndose la hipótesis lacunar descrita inicialmente por Miller Fisher, que afirma que los síndromes lacunares se deben principalmente a infartos cerebrales de tipo lacunar.⁵

Asimismo, las complicaciones médicas durante el ingreso hospitalario, ya sean neurológicas, respiratorias o urinarias, se relacionaron más frecuentemente con los ICA, mientras que la ausencia de limitación funcional al alta hospitalaria era un factor vinculado de forma independiente con los IL. Nuestro estudio confirma, por tanto, el significativo buen pronóstico a corto plazo de los IL, ya que las complicaciones médicas fueron poco frecuentes durante la estancia hospitalaria, y la tasa de mortalidad fue solo del 0.6%, con una recuperación total del déficit neurológico en el momento del alta en el 21% de los pacientes. Estos hallazgos son coincidentes con los resultados de otros estudios.²¹⁻²³ Sin embargo, debe tenerse en cuenta que este buen pronóstico a corto plazo de los IL es paradójico, puesto que los IL presentan un alto riesgo de recidiva, de progresión silenciosa de la enfermedad cerebral de pequeño vaso—debido a un aumento de las hiperintensidades de la sustancia blanca cerebral, de la atrofia cerebral y de los microsangrados cerebrales—, y son la causa más común de demencia vascular subcortical.^{16,24,25} Por lo tanto, es necesario un control adecuado de los factores de riesgo cerebrovasculares, principalmente la HTA y la diabetes mellitus, junto con una terapia antiagregante plaquetaria correcta,^{26,27} tanto como prevención secundaria óptima de isquemia cerebral, como para prevenir la progresión de la enfermedad vascular cerebral de pequeño vaso.

Por otro lado, un adecuado diagnóstico precoz en los infartos aterotrombóticos es indispensable para poder efectuar un correcto abordaje terapéutico neurovascular puesto que en dichos casos la endarterectomía o la angioplastia de los grandes troncos arteriales puede que sea la indicación terapéutica óptima para conseguir una adecuada prevención secundaria de isquemia cerebral.^{7,11}

Una de las líneas de investigación futura, tanto en los IL como en los ICA, es el estudio de la historia natural en estos dos subtipos de ictus isquémicos en las edades extremas, tanto en los pacientes muy ancianos, de 85 años o mayores,²⁸⁻³⁰ como de los adultos jóvenes,³¹⁻³³ puesto que dichos subgrupos de edad presentan rasgos clínicos propios que aún no están bien establecidos.

En síntesis, el IL y el ICA presentan un perfil clínico y evolutivo propio y característico. La HTA es el principal factor de riesgo vascular cerebral en ambos subtipos de ictus isquémico. Es destacable el mejor pronóstico evolutivo al alta hospitalaria en el IL. El IL y el ICA son dos entidades neurovasculares con características clínicas claramente diferenciadas.

Lista de abreviaturas y siglas

IL, infartos lacunares; ICA, infartos cerebrales aterotrombóticos; ACV, accidente cerebrovascular; SCN, Sociedad Catalana de Neurología; SEN, Sociedad Española de Neurología; AIT, ataque isquémico transitorio; OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confianza; HTA, hipertensión arterial.

Cómo citar

Arboix A, Escarcena P, Bernal M, Massons J, Díez L, Vergés E, Sánchez López MJ, García-Eroles L. Perfil clínico diferencial entre los infartos lacunares y los infartos cerebrales aterotrombóticos. *Medicina para y por Residentes* 7(2):6-11, Nov 2020.

How to cite

Arboix A, Escarcena P, Bernal M, Massons J, Díez L, Vergés E, Sánchez López MJ, García-Eroles L. *Differential clinical profile of lacunar infarcts compared to atherothrombotic brain infarcts. Medicina para y por Residentes* 7(2):6-11, Nov 2020.

Autoevaluación del artículo

El conocimiento de la clínica, la etiología y los factores de riesgo del accidente cerebrovascular es fundamental para un diagnóstico acertado y precoz que permita una rápida respuesta terapéutica, pieza clave en la evolución pronóstica del paciente. Por ello, sería deseable estar familiarizado con estos conceptos básicos sobre el tema.

En relación con los infartos lacunares, señale los principales factores de riesgo:

- A, La hipertensión arterial es el principal factor de riesgo vascular; B, La cardiopatía embolígena ocasiona la mayoría de los infartos lacunares; C, La microateromatosis y la lipohialinosis constituyen la vasculopatía habitual; D, A y C son correctas; E, Ninguna afirmación es correcta.

Verifique su respuesta en: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/157220

Conexiones temáticas

Los informes de *Medicina para y por Residentes* se conectan de manera estricta (i) o amplia (▶) con diversas especialidades.

**Comentario****Perfil clínico diferencial entre los infartos lacunares y los infartos cerebrales aterotrombóticos****Milena Vanesa Okulik**

Médica Especialista en Diagnóstico por Imágenes, Hospital Privado "Dr. Raúl Matera", Bahía Blanca, Argentina

El artículo "Perfil clínico diferencial entre los infartos lacunares y los infartos cerebrales aterotrombóticos" es un arduo y minucioso estudio en pacientes con diagnóstico de infarto cerebral de tipo lacunar (IL) e infarto cerebral aterotrombótico (ICA), realizado por el Servicio de Neurología del Hospital Universitario del Sagrat Cor de Barcelona.

Según las clasificaciones de los expertos, los IL se definen como accidentes cerebrovasculares (ACV) isquémicos que, clínicamente, presentan un síndrome lacunar clásico (hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivo-motor, hemiparesia atáxica o disartria-mano torpe), o como un síndrome lacunar atípico con una duración de más de 24 horas causado por un infarto cerebral en un vaso con un diámetro lesional máximo de 20 mm, visualizado o no por neuroimagen y localizado en el territorio vascular de las arteriolas cerebrales perforantes, en ausencia de isquemia cerebral cortical, estenosis arterial (> 50%) en los troncos supraaórticos, y en ausencia de una etiología embólica de origen cardíaco. Mientras

que, los infartos cerebrales aterotrombóticos se definen como infartos de tamaño medio o grande (más de 2 cm de diámetro lesional), de topografía cortical o subcortical, carotídea o vertebrobasilar, en un paciente con uno o varios factores de riesgo vascular cerebral y con presencia de aterosclerosis clínicamente generalizada (coexistencia de cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica o ambas) o la demostración de oclusión o estenosis en las arterias cerebrales (> 50%). Las complicaciones médicas se relacionan más frecuentemente con el infarto cerebral aterotrombótico. Por el contrario, la ausencia de limitación funcional al alta hospitalaria nos orienta hacia los IL.

Esta investigación nos recuerda la importancia de conocer el antecedente de IL en nuestros pacientes, debido a los altos riesgos de recidiva y de progresión silente de la enfermedad cerebral de pequeño vaso, la que es detectada con mayor sensibilidad mediante estudios de resonancia magnética (RM), que ocupan un papel fundamental en esta área y que han tenido un gran desarrollo tecnológico durante esta última década, como también la consolidación del tratamiento fibrinolítico intravenoso, con la aparición de técnicas intervencionistas terapéuticas endovasculares.

Bibliografía

1. Moran C, Phan TG, Srikanth VK. Cerebral small vessel disease: a review of clinical, radiological, and histopathological phenotypes. *Int J Stroke* 7:36-46, 2012.
2. Wardlaw JM. What causes lacunar stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:17-19, 2005.
3. Benavente O, White CL, Roldan AM. Small vessel strokes. *Curr Cardiol Rep* 7:23-28, 2005.
4. Arboix A, Blanco Rojas L, Martí Vilalta J. Advancements in understanding the mechanisms of symptomatic lacunar ischemic stroke: translation of knowledge to prevention strategies. *Expert Rev Neurother* 14:261-276, 2014.
5. Fisher CM. Lacunar infarcts. A review. *Cerebrovasc Dis* 1:311-313, 1991.
6. Arboix A, Massons J, Oliveres M, García L, Titus F. Análisis de 1000 pacientes consecutivos con enfermedad cerebrovascular aguda. Registro de patología vascular cerebral de la Alianza-Hospital Central de Barcelona. *Med Clin (Barc)* 101:281-285, 1993.
7. Catalan Society of Neurology. Official guidelines for diagnosis and treatment. En: *Cerebrovascular diseases*. 2nd ed. Barcelona: Sociedad Catalana de Neurología, p. 159, 2011.
8. Arboix A, Cabeza N, García Eroles L, y col. Relevance of transient ischemic attack to early neurological recovery after non lacunar ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 18:304-311, 2004.
9. Arboix A, Besses C, Acin P, y col. Ischemic stroke as first manifestation of essential thrombocythemia. Report of six cases. *Stroke* 26:1463-1466, 1995.
10. Arboix A, García Eroles L, Massons J, Oliveres M, Targa C. Haemorrhagic lacunar stroke. *Cerebrovasc Dis* 10:229-234, 2000.
11. Arboix A, Álvarez Sabín J, Soler L. Ictus: clasificación y criterios diagnósticos. *Neurología* 13 (supl 3):3-10 1998.
12. Lv P, Jin H, Liu Y, y col. Comparison of risk factor between lacunar stroke and large artery atherosclerosis stroke: a cross-sectional study in China. *PLoS One* 11:1, 2016.
13. Ntaios G, Milonis H, Vemmos K, y col. Small-vesselocclusion versus large-arteryatherosclerotic-strokes in diabetics: patientcharacteristics, outcomes, and predictorsofstroke mechanism. *EurStroke J* 1:108-113, 2016.
14. Arboix A, Alió J. Acute cardio embolic stroke: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 9:367-379, 2011.
15. Arboix A, Bechich S, Oliveres M, García-Eroles M, Massons J, Targa C. Ischemic stroke of unusual cause: clinical features, etiology and outcome. *Eur J Neurol* 8:133-139, 2001.
16. Norving B. Long-term prognosis after lacunar infarction. *Lancet Neurol* 2:238-245, 2003.
17. Arboix A, García Plata C, García Eroles L, Comes E. Clinical study of 99 patients with pure sensory stroke. *J Neurol* 252:156-162, 2005.
18. Arboix A, López-Grau M, Casasnovas C, García-Eroles L, Massons J, Balcells M. Clinical study of 39 patients with atypical lacunar syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:381-384, 2006.
19. Marrugat J, Arboix A, García Eroles L, y col. The estimated incidence and case fatality rate of ischemic and hemorrhagic cerebrovascular disease in 2002 in Catalonia. *Rev Esp Cardiol* 60:573-580, 2007.
20. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundorfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST Criteria. *Stroke* 32:2735-2740, 2001.
21. Jackson C, Sudlow C. Are lacunar strokes really different? A systematic review of differences in risk factor profiles between lacunar and non lacunar infarcts. *Stroke* 36:891-901, 2005.
22. Jackson CA, Hutchison A, Dennis MS, y col. Differing risk factor profiles of ischemic stroke subtypes: Evidence for a distinct lacunar arteriopathy? *Stroke* 41:624-629, 2010.
23. Jickling GC, Stamova B, Ander BP, y col. Profiles of lacunar and non lacunar stroke. *Ann Neurol* 70:477-485, 2011.
24. Grau-Olivares M, Arboix A, Bartrés-Faz D, Junqué C. Neuropsychological abnormalities associated with lacunar infarction. *J Neurol Sci* 257:160-165, 2007.
25. Grau-Olivares M, Arboix A. Mild cognitive impairment in stroke patients with ischemic cerebral small-vessel disease: a fore runnerof vascular dementia? *Expert Rev Neurother* 9:1201-1207, 2009.
26. SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS PL. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 367:817-825, 2012.
27. Pearce LA, McClure LA, Anderson DC, y col. Effects of long-term blood pressure lowering and dual antiplatelet treatment on cognitive function in patients with recent lacunar stroke: a secondary analysis from the SPS3 randomised trial. *Lancet Neurol* 13:1177-1185, 2014.
28. Arboix A, Vall-Llosera A, García-Eroles L, Massons J, Oliveres M, Targa C. Clinical features and functional outcome of intracerebral hemorrhage in patients aged 85 and older. *J Am Geriatr Soc* 50:449-454, 2002.
29. Micheli S, Agnelli G, Palmerini F, y col. Need for extensive diagnostic work-up for patients with lacunar stroke. *J Neurol* 255:637-642, 2008.
30. Arboix A, Font A, Garro C, Garcia-Eroles L, Comes E, Massons J. Recurrent lacunar infarction following a previous lacunar stroke: a clinical study of 122 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:1392-1394, 2007.
31. Arboix A, Massons J, García-Eroles L, Oliveres M. Ictus en adultos jóvenes: rasgos clínicos y frecuencia de presentación en 280 pacientes según el subtipo etiológico. *Med Clin (Barc)* 146:207-211, 2016.
32. Putaala J, Yesilot N, Waje-Andreassen U, y col. Demographic and geographic vascular risk factor differences in European young adults with ischemic stroke: the 15 cities young stroke study. *Stroke* 43:2624-2630, 2012.
33. Arboix A, Martí-Vilalta JL. New concepts in lacunar stroke etiology: the constellation of small-vessel arterial disease. *Cerebrovasc Dis* 17(suppl 1):58-62, 2004.

Curriculum Vitae abreviado del autor

Adrià Arboix. Doctor en medicina y cirugía. Profesor asociado de Neurología, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España. Fellow, European Stroke Organisation (FESO); Ex Presidente, Societat Catalana de Neurologia, Barcelona, España. Neurólogo consultor, Unidad de Enfermedades Vasculares Cerebrales, Servicio de Neurología, Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona, España. Temas de investigación: enfermedades vasculares cerebrales, ictus. Comité científico, organizador y participante en congresos nacionales e internacionales. Miembro de sociedades científicas.

B - Los péptidos antimicrobianos y sus beneficios en el tratamiento de las úlceras de pie diabético

The benefits of antimicrobial peptides in treating diabetic foot ulcers

Irma Elizabeth González Curiel
Investigadora titular, Instituto Mexicano del Seguro Social,
México D.F., México

Bruno Rivas Santiago
Médico, Investigador titular, Unidad de Investigación Médica Zacatecas,
Instituto Mexicano del Seguro Social, Zacatecas, México

Acceda a este artículo en siicsalud

www.siicsalud.com/dato/experto.php/157370

Enviar correspondencia a: Bruno Rivas Santiago, Interior de la Alameda#45, 98000, Zacatecas, México



✚ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

Resumen

La úlcera de pie diabético es una de las complicaciones más importantes de la diabetes mellitus tipo 2; de hecho, hasta un 30% de los pacientes diabéticos presentan esta complicación. En los últimos años se han implementado nuevas terapias para tratar de promover la rápida cicatrización de este tipo de úlceras, enfocándose en la terapia antibiótica, el restablecimiento de la vascularización, la inducción de la cicatrización y contrarrestar la neuropatía. Los péptidos antimicrobianos son moléculas versátiles que inducen cicatrización, tienen actividad antimicrobiana y además promueven angiogénesis; dadas estas propiedades se ha propuesto su uso como adyuvantes en la terapia de las úlceras de pie diabético. Con el fin de evitar costos excesivos en el tratamiento de las úlceras diabéticas con el uso AMP sintéticos, algunos grupos de investigación han optado por inducir péptidos con moléculas exógenas. Existen muchas moléculas capaces de inducir péptidos antimicrobianos tanto en células sanguíneas como en células epiteliales. La investigación en el uso de AMP como coadyuvantes en el tratamiento de las úlceras de pie diabético sigue avanzando en varias líneas de investigación: síntesis de péptidos con actividades angiogénicas específicas, uso de péptidos de insectos o anfibios, así como el uso de péptidos sintéticos. En la presente revisión se analiza, sobre la base de los estudios realizados tanto in vivo como in vitro el posible uso de AMP y sus inductores en el tratamiento de úlceras de pie diabético.

Palabras clave: úlcera de pie diabético, péptidos antimicrobianos, cicatrización, angiogénesis, terapia

Abstract

Diabetic foot ulcers are one of the most important complications of diabetes mellitus type 2, in fact, up to 30% of diabetic patients develop this complication. In recent years new therapies have been implemented to try to promote the rapid healing of this type of ulcers, focusing on antibiotic therapy, restoration of vascularization, induction of healing and counteract neuropathy. The antimicrobial peptides are versatile molecules that induce wound healing, have antimicrobial activity and also promote angiogenesis. Because of these properties, they have been proposed as adjuvants in the therapy for diabetic foot ulcers. In order to avoid excessive costs in the treatment of diabetic ulcers with the use of synthetic AMP, some research groups have proposed to induce peptides with exogenous molecules in keratinocytes, endothelial cells or fibroblast based that some molecules such calcitriol can induce several peptides in macrophages. There are many molecules capable of inducing antimicrobial peptides in both blood cells and epithelial cells. Research into the use of AMP as adjuvants in the treatment of diabetic foot ulcers continues in several lines of research such as synthesis of peptides with specific angiogenic activities, use of insect or amphibians peptides, as well as the use of synthetic peptides. In the present review, we analyze the possible use of AMP and their inducers in the treatment of diabetic foot ulcers based on the reported studies either in vivo or in vitro.

Keywords: diabetic foot ulcer, antimicrobial peptides, wound healing, angiogenesis, therapy

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) es un grave problema de salud pública. En 1980 se estimaba que había 108 millones de personas que la padecían, para 2014 la cifra había crecido considerablemente y el reporte había cambiado a 422 millones de personas afectadas. Actualmente, de acuerdo con la *International Diabetes Federation* se estima que existen 425 millones de personas en el mundo con esta enfermedad, cuya edad varía entre los 20 y los 79 años, y se espera que esta cantidad se duplique para 2045, comprometiendo la calidad de vida de quienes la padecen.²

La DBT2 es un trastorno metabólico complejo condicionado por múltiples factores, entre los cuales destaca la hiperglucemia. La hiperglucemia es orquestada por la resistencia a la insulina (RI) y por el deterioro en la secreción de esta hormona. Esta situación promueve una alta glucotoxicidad hacia estructuras celulares clave depen-

dientes de energía como los miocitos, los adipocitos y las células nerviosas. Se ha descrito que la glucotoxicidad es un mecanismo fuertemente vinculado con la generación de estrés oxidativo, la activación de varias isoformas de la proteína quinasa C, el aumento del flujo de las vías de polioles y hexosamina y la formación de productos finales de la glucación avanzada (AGE, por su sigla en inglés), componentes clave en la patogénesis de la complicaciones crónicas de la DBT2.³ Aunque la DBT2 *per se* causa un daño importante, tanto a la población como a la economía del sector salud en general, las complicaciones relacionadas con la DBT2 son las más perjudiciales. Se ha comunicado que la insuficiencia renal asociada con DBT2, retinopatía y úlceras de pie diabético (UPD) son las complicaciones que más afectan a los pacientes. Aunque el diagnóstico temprano de la DBT2 y la prevención es la piedra angular para detener esta epidemia. Desafortunadamente, cuando los pacientes con complicaciones

ingresan en el hospital, sus cuadros se hallan francamente avanzadas y dejan a los médicos tratantes con muy pocas posibilidades para revertir cualquiera de los procesos, dado que muchos de los tratamientos son excesivamente caros o bien ya no son eficaces, dejando a los pacientes sin mucha alternativa. Es por eso que en varias ramas de la investigación biomédica se han buscado nuevas estrategias terapéuticas para las diferentes complicaciones de la DBT2.

Las úlceras de pie diabético

Las UPD son una de las complicaciones crónicas más devastadoras y con mayores ingresos hospitalarios, se observan en los miembros inferiores de los pacientes diabéticos. Su etiopatogénesis obedece a la suma de diversos factores, entre los más importantes se encuentran la neuropatía periférica (NP), la enfermedad vascular periférica (EVP) y una limitada resistencia a la invasión microbiana.⁴ Dicho lo anterior y bajo estas condiciones, el pie de un diabético es vulnerable a daños neurológicos, observándose los siguientes aspectos: disminución de la sensibilidad al dolor, a la temperatura, al tacto y a las vibraciones, y alteraciones en la biomecánica, que contribuyen a la aparición de las deformidades podálicas. Asimismo, desde el punto de vista de la EVP, los pacientes con UPD se caracterizan por un inadecuado suministro sanguíneo, lo que condiciona la migración leucocitaria y la difusión de oxígeno y nutrientes hacia las respectivas áreas.

En este sentido, los daños resultantes de la NP y la EVP contribuyen a la pérdida de los estímulos protectores y predisponen al pie a sufrir, de forma inadvertida, un traumatismo físico, químico o mecánico que se refleja en una herida cutánea, que sin intervención puede infectarse y progresar a la cronicidad y destrucción de los tejidos profundos, lo que conlleva a una extensa necrosis tisular y, por ende, a una intervención quirúrgica (amputación) parcial o total de la extremidad afectada⁵ (Figura 1). La resolución de las úlceras infectadas del pie diabético requiere la consideración de distintos aspectos clínicos que incluyen el control de la hiperglucemia, la cirugía (desbridamiento, drenaje o revascularización) y el tratamiento de las infecciones asociadas con tejidos blandos u osteomielitis. En general, se puede mencionar que se necesita hacer más énfasis en el control de los niveles de glucosa, impulsar una correcta revascularización (derivativa o angiogénica), contrarrestar la neuropatía, promover la proliferación del epitelio para fomentar la cicatrización y, al mismo tiempo, combatir las infecciones. En este sentido, los esfuerzos se deben concentrar en la búsqueda de una molécula que cumpla con todos esos requisitos, como los péptidos antimicrobianos (AMP, por su sigla en inglés) o péptidos de defensa del huésped (PDH), los cuales tienen

varias de estas funciones y pueden ser prometedores para el uso en el tratamiento de las UPD.

Generalidades de los péptidos antimicrobianos

Los AMP son moléculas pequeñas (50-100 aminoácidos) de naturaleza catiónica (por ser ricos en residuos básicos: lisina y arginina) y presentan una estructura anfipática. De acuerdo con su tamaño, estructura conformacional y organización de aminoácidos se agrupan en familias que corresponden a: defensinas (HNP/hBD), catelicidina (LL-37/hCAP-18) e histatinas (His). Son producidos por todos los organismos vivos y, dentro de las moléculas del sistema inmunitario innato, son altamente conservados.⁶ En los seres humanos, los AMP son secretados de forma constitutiva o inducible por diversas estirpes celulares en respuesta a estímulos infecciosos, inflamatorios u hormonales.⁷ Su principal función corresponde a su efecto antimicrobiano directo sobre bacterias,⁸ virus, hongos y parásitos.⁹

Se ha descrito que las defensinas beta (hBD) 2 y hBD-3 se encuentra en el epitelio de las superficies interna y externa del cuerpo humano, como la piel y los tractos respiratorio e intestinal. Asimismo, se ha observado que su expresión aumenta por la presencia de patrones moleculares asociados con patógenos (PAMP) tales como lipopolisacárido (LPS), peptidoglicano (PG) y lipoarabinomanana (LAM), o por citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleuquina 1beta (IL-1 β).¹⁰

Por otro lado, la LL-37, un péptido originado a partir de su precursor hCAP-18, tiene una cadena de 37 aminoácidos. Se encuentra en los gránulos secundarios de los neutrófilos y macrófagos, es secretado por las células epiteliales –monocitos, macrófagos, linfocitos T y células cebadas– cuando se encuentran en contacto con los PAMP. La LL-37 también presenta actividad quimiotáctica, principalmente sobre neutrófilos y linfocitos T CD4. Asimismo, se ha descrito que la LL-37 tiene propiedades tanto proinflamatorias como antiinflamatorias, por ejemplo, la diferenciación de los monocitos a macrófagos en presencia de LL-37 promueve una respuesta proinflamatoria, lo que resulta en la regulación a la baja de IL-10 y la regulación positiva de IL-12p40. Además, la exposición de LL-37 aumenta la producción de IL-1 β a través de la activación de P2X7R, el cual es un inductor en la activación de los inflamasomas en los macrófagos y monocitos.¹¹ No obstante, diversos estudios señalan que más que un efecto directo, estos presentan efectos inmunomoduladores interesantes en el campo de la regeneración tisular, específicamente en el área de cicatrización de heridas, tal y como se describe a continuación.

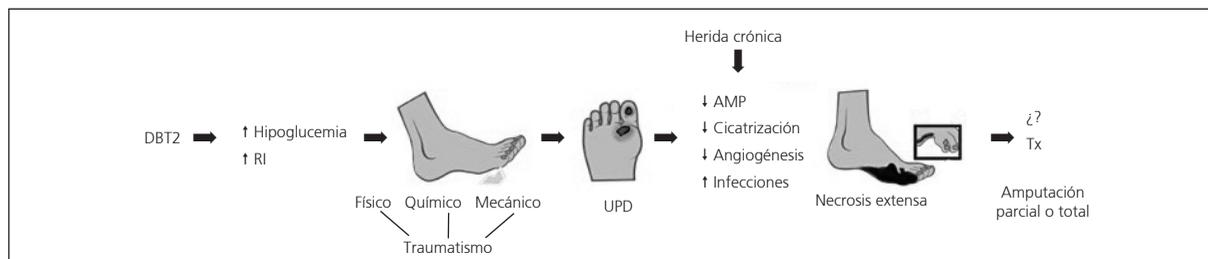


Figura 1. Etiopatogénesis de las UPD. La hiperglucemia desencadena distintos eventos implicados en la pérdida de los estímulos protectores (neuropatía) y predispone al pie de un paciente diabético a sufrir un traumatismo físico, químico o mecánico de forma inadvertida, generándose una herida crónica, la cual se caracteriza por una inadecuada cicatrización o vascularización susceptible de infecciones polimicrobianas, lo que conlleva a la aparición de necrosis extensa que podría perpetuarse hasta la remoción parcial o total (amputación) de la extremidad afectada. UPD, úlcera de pie diabético; DBT2, diabetes mellitus 2; AMP, péptidos antimicrobianos.

Actividades cicatrizantes y angiogénicas de los péptidos antimicrobianos

La correcta cicatrización de las heridas cutáneas depende de fenómenos dinámicos, complejos y ordenados en el que interactúan células sanguíneas, componentes de la matriz extracelular y células del parénquima. En este sentido, los AMP tienen fuertes implicaciones. Se ha descrito que la hBD-2 se encuentra en el estrato córneo y se almacena en cuerpos laminares de los queratinocitos de la capa espinosa; su expresión induce la migración y proliferación de queratinocitos mediante la activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por su sigla en inglés), STAT1/STAT3.^{12,13} Asimismo, en otro reporte se describe que la hBD-3 muestra actividad antiinflamatoria *in vitro* e *in vivo* mediante la inhibición de las vías de señalización de TLR en células inmunitarias,¹⁴ lo que sugiere su posible participación en la resolución del proceso inflamatorio en las etapas tempranas de la cicatrización. Del mismo modo, se ha informado que la LL-37 juega un papel clave en la cicatrización, contribuyendo a la reepitelización celular y a la secreción de citoquinas (IL-6, IL-8, IL-10, IL-18 e IP-10) y quimioquinas (MCP-1, MIP-3 α y RANTES) que permiten la llegada de células inmunitarias al sitio de lesión, evitándose así la formación de biopelículas bacterianas en la piel lesionada.¹⁵

Es interesante destacar que se informó que ratones deficientes de CRAMP eran más susceptibles a infecciones en la piel por estreptococos del grupo A, en comparación con los ratones de tipo silvestre.¹⁶ En adición, la LL-37 puede proteger de la apoptosis a los queratinocitos mediante la activación de la vía de la ciclooxigenasa 2 (COX-2)/prostaglandina (PGE2).¹⁷ Además, se ha señalado que la LL-37 puede inducir angiogénesis, tal y como se demostró en modelos *in vitro* e *in vivo*, mediante la

activación del receptor FPRL1 expresado en células endoteliales, lo que resultó en mayor proliferación y formación de estructuras similares a los vasos sanguíneos.¹⁸ Por otra parte, otros autores sugieren que el efecto angiogénico de la LL-37 obedece a la liberación de PGE2 dependiente de la activación de la vía de la COX-1. La Figura 2 resume los procesos antes descritos. En conclusión, la información recabada muestra que los AMP son importantes para la reparación de las heridas y sería interesante estudiarlos en condiciones de hiperglucemia e investigar su comportamiento bajo un esquema terapéutico, es decir explorar su expresión bajo la influencia de la insulina, la metformina o la glibenclámda.

Cambios en la expresión de los péptidos antimicrobianos durante la diabetes mellitus tipo 2 y sus consecuencias

La DBT2 es un problema de salud pública que ha ido aumentando en las últimas décadas y se ha asociado fuertemente con diversas comorbilidades como cáncer,¹⁹ infecciones virales (p. ej., virus de la inmunodeficiencia humana [VIH])²⁰ y bacterianas (tuberculosis),²¹ entre otras. En cada una de ellas se encuentra un común denominador, una supresión parcial o total de la respuesta inmune debido a la hiperglucemia *per se*. Se ha descrito que los pacientes con DBT2 tienen una respuesta inmune anormal, que incluye fallas en la inmunidad humoral, defectos en la fagocitosis, defectos en la extravasación de células inflamatorias, disfunción de los neutrófilos así como de la respuesta inmune mediada por células T.¹ Sin embargo, a pesar del avance que se tiene en el conocimiento de la respuesta inmune en individuos con DBT2, se conoce muy poco acerca de los cambios en la expresión de los AMP durante esta enfermedad y qué consecuencias

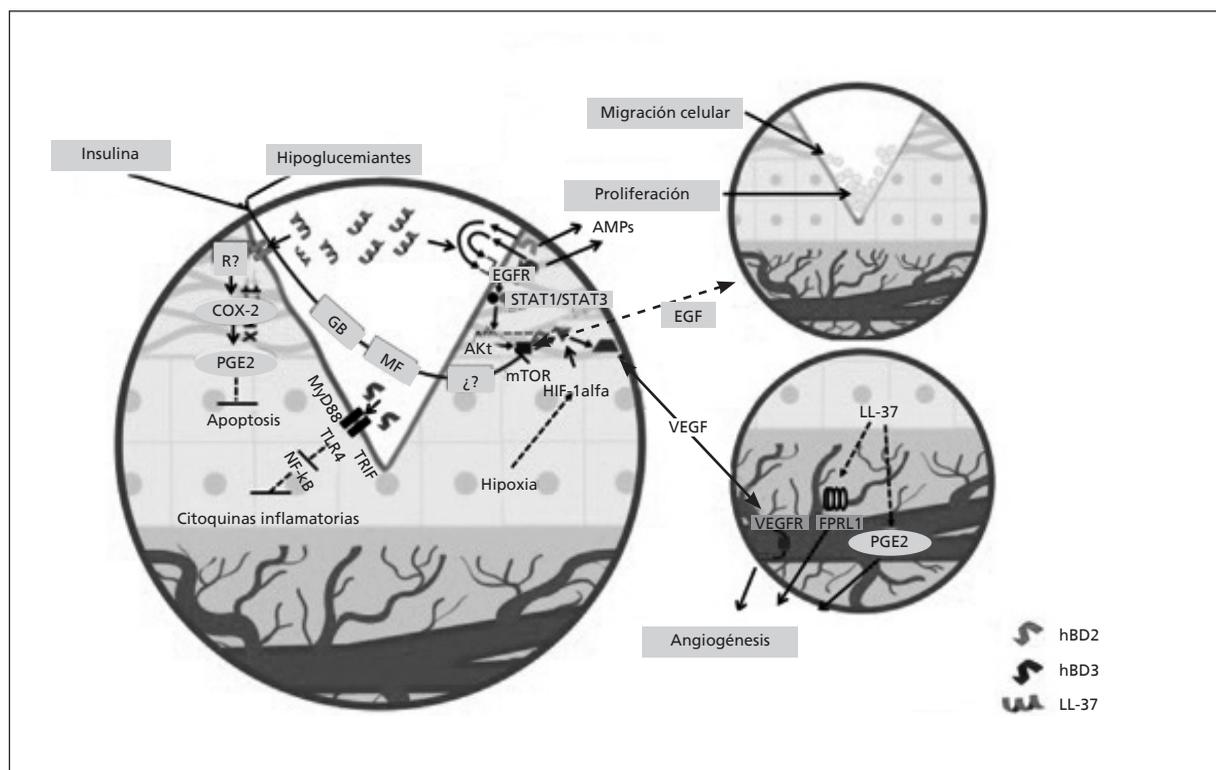


Figura 2. Descripción de los mecanismos por los cuales los AMP participan en la inducción, la migración y la proliferación de queratinocitos, así como de la angiogénesis.

podrían traer. Nuestro grupo informó que los niveles de AMP: LL-37, hBD-2, hBD-3 y hBD-4 están disminuidos a nivel sérico en personas con DBT2, con tuberculosis o sin ella;²¹ esto sugiere que la deficiencia en la producción de estos AMP en los individuos con DBT2 los hace más susceptibles a la tuberculosis pulmonar. Más tarde, se demostró que concentraciones crecientes de glucosa se correlacionaban con una baja expresión de LL-37 en macrófagos no infectados, mientras que en macrófagos infectados por *Mycobacterium tuberculosis*, la expresión de LL-37 aumentaba en altas concentraciones de glucosa; no obstante, la micobacteria no se eliminaba,²² lo cual podría atribuirse al efecto inmunomodulador de la catelicidina, aunque se necesitan más estudios para determinar el papel de la catelicidina en la DBT2 durante la infección por *M. tuberculosis*.

Otros estudios han demostrado la importancia del papel de la vitamina D para la inducción de AMP, ya sea en individuos aparentemente sanos o con DBT2.²³ Se ha demostrado que algunos pacientes con DBT2 tienen menor expresión del receptor para vitamina D (VDR), esto se traduce en menor producción de hBD-2 y LL-37.²⁴ Además, el aumento de la dosis de vitamina D induce un incremento en el VDR, lo que conlleva al aumento tanto de hBD-2 como de LL-37, eliminando así las bacterias intracelulares.²⁵ Resultados muy similares fueron encontrados por otros grupos, que, además de registrar una disminución en la concentración de vitamina D y catelicidina en pacientes con DBT2, observaron una asociación con la producción de interferón gamma (IFN- γ) IL-4 e IL-17.²⁶

Péptidos antimicrobianos en las úlceras de pie diabético

Como se mencionó con anterioridad, las UPD son unas de las principales complicaciones de la DBT2, las cuales se caracterizan por baja angiogénesis, escasa cicatrización, neuropatía e infecciones; entre las principales características de los AMP corresponde su capacidad cicatrizante, angiogénica y, como su nombre lo indica, también sus propiedades antimicrobianas. Estas características propiciaron el estudio de los AMP en las UPD. Nuestro grupo ha descrito que la mayoría de las biopsias provenientes de UPD tenían una nula expresión génica de LL-37 en el área afectada, lo cual concordaba con la falta de cicatrización, ya que este péptido es conocido por su fuerte actividad angiogénica e inducción de la migración de queratinocitos. De manera controvertida, se encontraron los péptidos HNP-1, hBD-2, hBD-3 y hBD-4 aumentados, en comparación con muestras de piel sana. No obstante, al hacer cultivos primarios provenientes de las úlceras y estimularlos con *S. aureus*, los cultivos primarios provenientes de las UPD producían menos defensinas que la piel sana en las mismas condiciones, lo cual sugiere que, aunque las úlceras responden a las infecciones con la producción de AMP, esta producción no es suficiente para controlar la infección e inducir cicatrización.²⁷ En estudios posteriores, se determinó que el péptido RNAsa7 también está disminuido en la UPD y que, además, no se puede inducir su expresión con vitamina D, butirato de sodio o isoleucina L (Rivas-Santiago y col., datos no publicados). Estos resultados sugieren que existe una disminución en la producción de AMP en las UPD; el origen de esta disminución es todavía desconocido; puede ser por la alteración en las vías de señalización causada por la hiperglucemia o bien por una disminución en los niveles circulantes de vitamina D. Sin embargo, se necesitan más estudios para determinar

las causas de esta reducción. Es necesario también investigar el efecto de los principales hipoglucemiantes en la producción de los AMP, ya que por una parte podrían inducirlos y esto podría ser beneficioso para prevenir las ulceraciones diabéticas, y por otro lado podrían inhibir la producción. En este sentido, es necesario llevar a cabo estudios epidemiológicos y de investigación básica para determinar el papel de estos hipoglucemiantes en la producción de AMP.

El uso de los péptidos antimicrobianos como coadyuvantes

Las importantes características procicatrizantes de los AMP y la falta de estos en los procesos de UPD han dado lugar a investigar sobre el uso de estos péptidos para el tratamiento de heridas crónicas. Estudios *in vivo* usando transferencia adenoviral de LL-37 a heridas de ratones diabéticos ob/ob, mostraron un incremento importante en la producción de LL-37 en la piel de estos ratones, mejorando la reepitelización y la formación de tejido granuloso, con disminución del tiempo de cicatrización, en comparación con los ratones no tratados;²⁸ esto fue confirmado más tarde en un estudio independiente, en el que se demostró que la LL-37 promovía tanto la reepitelización como la angiogénesis en modelos de heridas crónicas, tanto *in vitro* como *in vivo*.²⁹ Posteriormente, usando LL-37 y el PDH IDR-1018, el cual es un derivado sintético de la batenecina de bovino, se demostró que IDR-1018 es menos tóxico que LL-37 *in vitro*; además, se demuestra que la cicatrización se aceleraba en heridas infectadas por *S. aureus*, tanto en modelos murinos como en porcinos. Sin embargo, al usar este péptido en modelos murinos de diabetes no hubo diferencia entre ambos péptidos en cuanto al tiempo de regeneración del epitelio;³⁰ parece ser que el efecto de la hiperglucemia bloquea la señalización de los receptores a los que se une este péptido o bien existe una glucación en los receptores que impide la actividad cicatrizante de los péptidos, pero esto debe ser estudiado a futuro. Posteriores estudios, usando tanto queratinocitos como células endoteliales humanas, mostraron que el IDR-1018 puede inducir VEGF-165, angiogenina y TGF- β en condiciones de hipoxia con altas concentraciones de glucosa.³¹

Diversos estudios han sugerido como fuertes candidatos a los AMP en el tratamiento de las UPD, pero se tiene que tomar en cuenta el microambiente de las UPD, por ejemplo, se ha informado una alta concentración de metaloproteasas (MMP) en las úlceras.³²

Por lo tanto, la administración tópica de LL-37 es inestable en el microambiente de heridas e infecciones por la acción de estas MMP, las cuales rompen en péptidos más pequeños, incapacitando la función de LL-37,³³ lo cual podría ser evitado usando péptidos con puentes disulfuro o bien remplazando aminoácidos alfa por beta, acompañados de inhibidores de MMP junto con la aplicación de AMP.

Del mismo modo, otros estudios han propuesto el empleo de LL-37 como coadyuvante en el tratamiento de las úlceras crónicas varicosas, obteniendo resultados parcialmente satisfactorios, es decir que en ninguno de los pacientes tratados se logró la cicatrización completa. Los autores sugieren que los resultados obtenidos se deben al limitado tiempo de tratamiento. Además, también se mencionó que el uso de LL-37 para el tratamiento tendría un costo muy alto, al cual muchos pacientes no tendrían acceso.³⁴

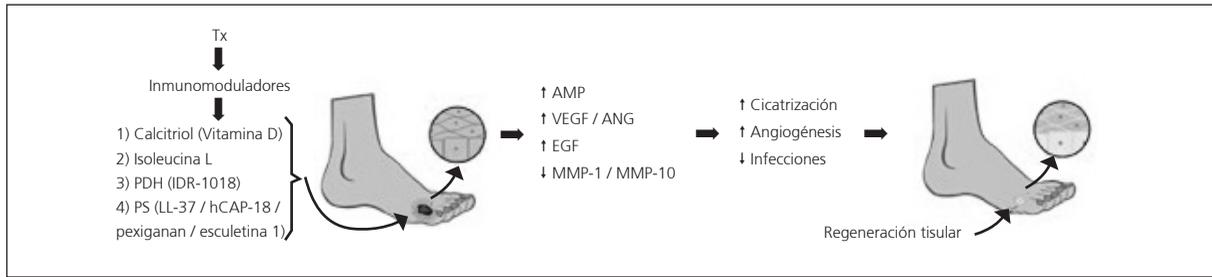


Figura 3. Uso potencial de inmunomoduladores para la inducción de AMP en el tratamiento de las UPD.

Actualmente, existen propuestas que apuntan al uso de inmunomoduladores como coadyuvantes en el tratamiento de las UPD, entre ellas se encuentran: 1) la vitamina D en su forma activa (calcitriol); 2) aminoácidos como la isoleucina L; 3) péptidos de defensa del huésped (PDH) como IDR-1018; 4) péptidos sintéticos (PS) como catelicidina (hCAP-18/LL-37), pexiganan y esculetina 1, entre otros. Estos inductores son capaces de estimular al queratinocito para recuperar y producir diversas moléculas importantes para la regeneración tisular, como los péptidos antimicrobianos (AMP), los factores de crecimiento epitelial (factor de crecimiento epidérmico [EGF] y angiogénico, como el factor de crecimiento del endotelio vascular [VEGF] o angiogenina [ANG]); así como el bloqueo de metaloproteasas (MMP) encargadas de la destrucción de la matriz extracelular, como MMP-1 y MMP-10. Estos factores que contribuyen al restablecimiento de las cualidades idóneas para la correcta cicatrización de las UPD.

Con el fin de evitar costos excesivos en el tratamiento de úlceras diabéticas con el uso de AMP sintéticos, algunos grupos de investigación han optado por inducir péptidos con moléculas exógenas. Existen muchas moléculas capaces de inducir AMP, tanto en células sanguíneas como en epiteliales;³⁵ la molécula que se ha señalado con un efecto inductor más acentuado es la vitamina D.³⁶ Se ha informado que el uso de calcitriol e isoleucina L en células procedentes de UPD induce la producción de hBD-2 y LL-37. Los sobrenadantes procedentes de las células estimuladas fueron usados para inducir migración y proliferación de queratinocitos, obteniendo un resultado notable: con el uso de anticuerpos para bloquear la LL-37 y la hBD-2 de los sobrenadantes, los efectos relacionados con la cicatrización fueron abrogados. Los autores demostraron también que los sobrenadantes tuvieron actividad antimicrobiana en contra de aislados clínicos procedentes de UPD; sin embargo, muchos de estos aislados tenían el gen para resistencia a la actividad de AMP (*mprf*).³⁷ Estos datos, además, sugieren que el uso de AMP o sus inductores deberá ser acompañado de antibióticos de amplio espectro. Posteriormente, el mismo grupo comunicó que el calcitriol, además, tenía efecto en la inducción de moléculas proinflamatorias importantes como la angiogenina y el VEGF.³⁸ Es interesante señalar que el calcitriol, además de inducir AMP en las UPD, disminuye la expresión de las MMP-1 y MMP-10. Sin embargo, la disminución de la MMP-9 no alcanzó diferencia estadísticamente significativa cuando se comparó con el control.³⁹

A pesar de este último resultado, el calcitriol continúa siendo el inductor más prometedor para ser usado como coadyuvante en el tratamiento de las UPD; sin embargo, se necesitan estudios multicéntricos en pacientes con UPD.

Futuro en la investigación y terapia en las úlceras de pie diabético

La investigación en el uso de AMP como coadyuvantes en el tratamiento de las UPD sigue avanzando en varias

líneas de investigación, por ejemplo: la síntesis de péptidos con actividades angiogénicas específicas, el uso de péptidos de insectos o anfibios y los péptidos sintéticos.⁴⁰ Algunos de estos acercamientos han tenido resultados muy sugerentes para su uso clínico; por ejemplo, el pexiganan, el cual es un AMP análogo de las megaininas aislado de la piel de la rana africana *Xenopus leavis*,⁴¹ mostró efectividad en el tratamiento de las UPD, incluso si se lo compara con los antibióticos orales.⁴² Otros estudios han mostrado la efectividad de péptidos provenientes de ranas, que son capaces de promover de manera eficiente la angiogénesis con actividades cicatrizantes, además de regular los procesos inflamatorios en las úlceras diabéticas.⁴³ Otro péptido derivado de anfibios es la esculetina 1, la cual induce migración en queratinocitos, incluso con más potencia que LL-37; se destaca que este péptido tiene una importante actividad antimicrobiana contra *P. aeruginosa*, lo que sugiere su posible uso como agente antimicrobiano en las UPD⁴⁴ (Figura 3).

Actualmente se están desarrollando una gran variedad de péptidos sintéticos derivados de anfibios, de reptiles o de seres humanos para su uso como antibióticos o promotores de la cicatrización.⁴⁵⁻⁴⁹ Sin embargo, hasta la fecha no se han probado en ambientes con hiperglucemia o en ensayos clínicos.

Conclusiones

Con el tiempo ha empezado a surgir una gran variedad de péptidos que son una promesa para ser coadyuvantes en el tratamiento de las UPD; algunos mostraron un efecto antimicrobiano acompañado de un pronunciado efecto angiogénico y promotor de la cicatrización. Sin embargo, de forma realista, solo algunos serán probados en fase clínica y muy pocos tendrán el efecto deseado; por estos motivos, es importante enfocar la investigación en la búsqueda de nuevos péptidos, con el fin de tener candidatos ideales; asimismo, es necesario aumentar a nivel clínico la investigación de estos péptidos y de sus inductores.

Lista de abreviaturas y siglas

DBT2, diabetes mellitus tipo 2; RI, resistencia a la insulina; AGE, productos finales de la glucación avanzada; UPD, úlceras de pie diabético; NP, neuropatía periférica; EVP, enfermedad vascular periférica; His, histatinas; hBD, defensinas beta; PAMP, patrones moleculares asociados con patógenos; LPS, lipopolisacárido; PG, peptidoglucano; LAM, lipoarabinomanana; TNF- α , factor de necrosis tumoral alfa; IL, interleuquina; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; COX, ciclooxigenasa; PGE, prostaglandina; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VDR, receptor para vitamina D; IFN- γ , interferón gamma; MMP, metaloproteasas.

Cómo citar

González Curiel IE, Rivas Santiago B. Los péptidos antimicrobianos y sus beneficios en el tratamiento de las úlceras de pie diabético. *Medicina para y por Residentes* 7(2):12-8, Nov 2020.

How to cite

González Curiel IE, Rivas Santiago B. The benefits of antimicrobial peptides in treating diabetic foot ulcers. Medicina para y por Residentes 7(2):12-8, Nov 2020.

Autoevaluación del artículo

Los péptidos antimicrobianos son moléculas con una gran variedad de funciones producidas por el huésped, muchas de ellas pueden ser usadas para el tratamiento de las úlceras de pie diabético, sin embargo el empleo de estos péptidos recombinantes puede ser caro debido a su producción, por lo que se han propuesto algunas alternativas.

¿Qué alternativas existen para no usar péptidos antimicrobianos recombinantes?

A, Uso de lípidos sintéticos; B, Inductores de péptidos antimicrobianos; C, Generación de moléculas nuevas por CRIPR/cas9; D, Uso de péptidos D; E, Todas son correctas.

Verifique su respuesta en: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/157370

Conexiones temáticas

Los informes de *Medicina para y por Residentes* se conectan de manera estricta (i) o amplia (▶) con diversas especialidades.

**Comentarios**

Los péptidos antimicrobianos y sus beneficios en el tratamiento de las úlceras de pie diabético

Lorenzo Ángel Marovelli

Médico especialista en Medicina interna,
Hospital General de Agudos Dr. Juan A.
Fernández, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

La diabetes mellitus tipo 2 afecta a más de 400 millones de personas en el mundo, y es uno de los grandes problemas de salud pública a nivel global. Si bien se ha avanzado mucho en su prevención y tratamiento, los pacientes diabéticos siguen presentándose con una alta tasa de complicaciones, entre las que se destaca la presencia de úlceras en los pies. Dichas úlceras suelen acarrear largos tratamientos, con resultados no siempre satisfactorios. Los tratamientos incluyen cirugía para desbridar las heridas, antibióticos por vía sistémica y curas locales para lo cual hoy contamos con gran cantidad de productos que ayudan a una mejor evolución. Sin embargo, a pesar de todos los

tratamientos instituidos, muchas veces llegamos a la amputación de las zonas comprometidas e, incluso, infrapatelar, según las posibilidades o no de revascularización. Es así que a partir de la necesidad de poder revertir y obtener mejores resultados funcionales, los investigadores empezaron a estudiar péptidos antimicrobianos producidos por los propios tejidos afectados, con efectos antimicrobianos, angiogénicos y proliferativos sobre los queratinocitos; asimismo, se analizan las dificultades que se presentan en la diabetes respecto a la producción y acción de estas sustancias, y cómo aumentar su concentración e inhibir las moléculas que se contraponen a su acción, por medio de manipulaciones farmacológicas. En este trabajo se discute la investigación sobre este nuevo campo abierto sobre el tratamiento de las úlceras de pie diabético.

Bibliografía

1. Haddad JA, Haddad AN. The past decade in type 2 diabetes and future challenges. *Hormones (Athens)* 17(4):451-459, 2018.
2. Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 138:271-281, 2018.
3. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414(6865):813-20, 2001.
4. Hurlow JJ, et al. Diabetic foot infection: A critical complication. *Int Wound J* 15(5):814-821, 2018.
5. Ahmad J. The diabetic foot. *Diabetes Metab Syndr* 10(1):48-60, 2016.
6. Rivas-Santiago B, Torres-Juarez F. Antimicrobial peptides for the treatment of pulmonary tuberculosis, allies or foes? *Curr Pharm Des* 24(10):1138-1147, 2018.
7. Lowry MB, et al. Regulation of the human cathelicidin antimicrobial peptide gene by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 in primary immune cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 143:183-91, 2014.
8. Yasir M, Willcox MDP, Dutta D. Action of antimicrobial peptides against bacterial biofilms. *Materials (Basel)* 11(12), 2018.
9. Bechinger B, Gorr SU. Antimicrobial peptides: mechanisms of action and resistance. *J Dent Res* 96(3):254-260, 2017.
10. Rivas-Santiago B, Hernández-Pando R, Tsutsumi V. Péptidos antimicrobianos en la inmunidad innata de enfermedades infecciosas. *Salud Publica Mex* 48(1):62-71, 2006.
11. Kaplan JM. Little peptide, big effects: the role of LL-37 in inflammation and autoimmune disease. *The Journal of Immunology* 191(10), 2013.
12. Niyonsaba F, et al. Antimicrobial peptides human beta-defensins stimulate epidermal keratinocyte migration, proliferation and production of proinflammatory cytokines and chemokines. *J Invest Dermatol* 127(3):594-604, 2007.
13. Mangoni ML, McDermott AM, Zasloff M. Antimicrobial peptides and wound healing: biological and therapeutic considerations. *Exp Dermatol* 25(3):167-73, 2016.
14. Semple F, et al. Human beta-defensin 3 affects the activity of pro-inflammatory pathways associated with MyD88 and TRIF. *Eur J Immunol* 41(11):3291-300, 2011.
15. Herman A, Herman AP. Antimicrobial peptides activity in the skin. *Skin Res Technol* 2018.
16. Nizet V, et al. Innate antimicrobial peptide protects the skin from invasive bacterial infection. *Nature* 414(6862):454-7, 2001.
17. Chamorro CI, et al. The human antimicrobial peptide LL-37 suppresses apoptosis in keratinocytes. *J Invest Dermatol* 129(4):937-44, 2009.
18. Koczulla R, et al. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18. *J Clin Invest* 111(11):1665-72, 2003.
19. Klil-Drori AJ, Azoulay L, Pollak MN. Cancer, obesity, diabetes, and anti-diabetic drugs: is the fog clearing? *Nat Rev Clin Oncol* 14(2):85-99, 2017.
20. Zuniga JA, et al. The impact of diabetes on CD4 recovery in persons with HIV in an urban clinic in the United States. *Int J STD AIDS* 29(1):63-71, 2018.
21. Gonzalez-Curiel I, et al. Differential expression of antimicrobial peptides in active and latent tuberculosis and its relationship with diabetes mellitus. *Hum Immunol* 72(8):656-62, 2011.
22. Montoya-Rosales A, et al. Glucose levels affect LL-37 expression in monocyte-derived macrophages altering the Mycobacterium tuberculosis intracellular growth control. *Microb Pathog* 97:148-53, 2016.
23. Frydrych LM, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus drive immune dysfunction, infection development, and sepsis mortality. *J Leukoc Biol* 104(3):525-534, 2018.
24. Herrera MT, et al. Low serum vitamin D levels in type 2 diabetes patients are associated with decreased mycobacterial activity. *BMC Infect Dis* 17(1):610, 2017.
25. Lopez-Lopez N, et al. Vitamin D supplementation promotes macrophages' anti-mycobacterial activity in type 2 diabetes mellitus patients with low vitamin D receptor expression. *Microbes Infect* 16(9):755-61, 2014.
26. Zhan Y, Jiang L. Status of vitamin D, antimicrobial peptide cathelicidin and T helper-associated cytokines in patients with diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis. *Exp Ther Med* 9(1):11-16, 2015.
27. Rivas-Santiago B, et al. Expression of antimicrobial peptides in diabetic foot ulcer. *J Dermatol Sci* 65(1):19-26, 2012.
28. Carretero M, et al. In vitro and in vivo wound healing-promoting activities of human cathelicidin LL-37. *J Invest Dermatol* 128(1):223-36, 2008.
29. Ramos R, et al. Wound healing activity of the human antimicrobial peptide LL37. *Peptides* 32(7):1469-76, 2011.
30. Steintraesser L, et al. Innate defense regulator peptide 1018 in wound healing and wound infection. *PLoS One* 7(8):e39373, 2012.
31. Marin-Luevano P, et al. Induction by innate defence regulator peptide 1018 of pro-angiogenic molecules and endothelial cell migration in a high glucose environment. *Peptides* 101:135-144, 2018.
32. Chang M. Restructuring of the extracellular matrix in diabetic wounds and healing: A perspective. *Pharmacol Res* 107:243-248, 2016.
33. Gronberg A, Zettergren L, Agren MS. Stability of the cathelicidin peptide LL-37 in a non-healing wound environment. *Acta Derm Venereol* 91(5):511-5, 2011.
34. Gronberg A, et al. Treatment with LL-37 is safe and effective in enhancing healing of hard-to-heal venous leg ulcers: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Wound Repair Regen* 22(5):613-21, 2014.
35. Castaneda-Delgado JE, et al. Vitamin D and L-isoleucine promote antimicrobial peptide hBD-2 production in peripheral blood mononuclear cells from elderly individuals. *Int J Vitam Nutr Res* 86(1-2):56-61, 2016.
36. Kulkarni NN, et al. Phenylbutyrate induces cathelicidin expression via the vitamin D receptor: Linkage to inflammatory and growth factor cytokines pathways. *Mol Immunol* 63(2):530-9, 2015.
37. Gonzalez-Curiel I, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 induces LL-37 and hBD-2 production in keratinocytes from diabetic foot ulcers promoting wound healing: an in vitro model. *PLoS One* 9(10):e111355, 2014.
38. Trujillo V, et al. Calcitriol promotes proangiogenic molecules in keratinocytes in a diabetic foot ulcer model. *J Steroid Biochem Mol Biol* 174:303-311, 2017.
39. Lopez-Lopez N, et al. Expression and vitamin D-mediated regulation of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in healthy skin and in diabetic foot ulcers. *Arch Dermatol Res* 306(9):809-21, 2014.
40. Gomes A, et al. Wound-healing peptides for treatment of chronic diabetic foot ulcers and other infected skin injuries. *Molecules* 22(10), 2017.
41. Zasloff M. Magainins, a class of antimicrobial peptides from *Xenopus* skin: isolation, characterization of two active forms, and partial cDNA sequence of a precursor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 84(15):5449-53, 1987.
42. Lipsky BA, Holroyd KJ, Zasloff M. Topical versus systemic antimicrobial therapy for treating mildly infected diabetic foot ulcers: a randomized, controlled, double-blinded, multicenter trial of pexiganan cream. *Clin Infect Dis* 47(12):1537-45, 2008.
43. Liu H, et al. A short peptide from frog skin accelerates diabetic wound healing. *FEBS J* 281(20):4633-43, 2014.
44. Di Grazia A, et al. The frog skin-derived antimicrobial peptide esculentin-1a(1-21)NH2 promotes the migration of human HaCaT keratinocytes in an EGF receptor-dependent manner: a novel promoter of human skin wound healing? *PLoS One* 10(6):e0128663, 2015.
45. E MCC, et al. Komodo dragon-inspired synthetic peptide DRGN-1 promotes wound-healing of a mixed-biofilm infected wound. *NPJ Biofilms Microbiomes* 3:9, 2017.
46. Kim DJ, et al. Efficacy of the designer antimicrobial peptide SHAP1 in wound healing and wound infection. *Amino Acids* 46(10):2333-43, 2014.
47. Mu L, et al. A potential wound-healing-promoting peptide from salamander skin. *FASEB J* 28(9):3919-29, 2014.
48. Pfalzgraff A, et al. Synthetic antimicrobial and LPS-neutralising peptides suppress inflammatory and immune responses in skin cells and promote keratinocyte migration. *Sci Rep* 6:31577, 2016.
49. Tomioka H, et al. Novel anti-microbial peptide SR-0379 accelerates wound healing via the PI3 kinase/Akt/mTOR pathway. *PLoS One* 9(3):e92597, 2014.

Curriculum Vitae abreviado de la autora

Irma Elizabeth González Curiel. Docente-Investigadora tiempo completo. Titular "B", Miembro del Sistema Nacional Nivel 1; Maestría en Ciencia y Tecnología Química (MCTQ), Unidad Académica de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Zacatecas, Zacatecas, México. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores (SNI) Nivel 1 (vigencia 2017-2020). Líneas de investigación: evaluación de inmunomoduladores en diversas patologías y bioensayos con extractos naturales de plantas, metales pesados y su asociación con enfermedades autoinmunes y endocrinológicas.

C - La realidad de los métodos anticonceptivos

Reality on family planning

Cada paciente debe estar informado y conocer acerca de los objetivos de la anticoncepción: proteger contra los embarazos no deseados; protección de la salud, incluido el riesgo de infecciones de transmisión sexual y procurar una buena calidad de vida.

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a

Johannes Bitzer

University of Basel, Basilea, Suiza

Acceda a este artículo en siicsalud

www.siicsalud.com/dato/ensic.php/159041



Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del entrevistado.

Basilea, Suiza

SIIC: ¿Por qué, a pesar de la gran cantidad de métodos anticonceptivos disponibles, las tasas de embarazos no deseados siguen siendo elevadas?

JB: Existen diversos factores que intervienen en la dificultad de lograr el objetivo de la planificación familiar, el cual es que “cada embarazo y cada hijo sean deseados y planificados”: a) Falta de acceso a los métodos anticonceptivos disponibles por cuestiones económicas, profesionales, legales e ideológicas. Estos factores pueden denominarse macrofactores e incluyen políticas de salud y la formación de los profesionales, entre otros. b) Falta de aceptación de los métodos por los pacientes. c) Problemas relacionados con la tolerancia y la adhesión al tratamiento. d) Falta de un buen asesoramiento y atención en términos de la anticoncepción.

¿Cuáles son los mejores argumentos para convencer a una mujer o a un hombre acerca del uso de métodos anticonceptivos: embarazos no deseados, enfermedades de transmisión sexual u otros factores?

Es importante informar y educar a cada paciente acerca de los objetivos de la anticoncepción: proteger contra los embarazos no deseados (eficacia del método); protección de la salud (minimizar los riesgos y buscar beneficios adicionales), incluido el riesgo de infecciones de transmisión sexual; procurar una buena calidad de vida (efectos adversos negativos y positivos).

Las mujeres y los hombres deben saber que cada decisión tiene pros y contras, y que siempre debe considerarse el equilibrio entre el riesgo y el beneficio.

La falta de anticoncepción se asocia con riesgo elevado de embarazos no deseados, con todas sus consecuencias (aborto no seguro, riesgos obstétricos, consecuencias psicológicas).

La buena comunicación entre los médicos y los pacientes, ¿influye positivamente en la adhesión de la mujer o el hombre al uso de anticonceptivos?

En cada paciente es importante determinar primero las necesidades y expectativas específicas, de modo de

encontrar el mejor método anticonceptivo y tomar decisiones compartidas. Sugerimos seguir una serie de pasos:

Primer paso: Se deben atender las necesidades de la familia en relación con la planificación, y conocer las prioridades y los valores que tienen la mujer y el hombre; de esta manera, el profesional de la salud podrá eliminar aquellos métodos que la mujer no acepta, o aquellos procedimientos que no se corresponden con sus necesidades.

Segundo paso: Realizar una valoración clínica y psicológica metódica para conocer el perfil de la mujer. Basándose en esto se aplicarán los criterios clínicos necesarios que inducen a excluir ciertos métodos.

Tercer paso: Entre los métodos aceptados por la paciente y para los cuales no existen contraindicaciones, el profesional de la salud debe ayudarla a que identifique cuál es el método que mejor se vincula con sus expectativas y cuál es el que podría brindarle beneficios adicionales (prevención, tratamiento de los síntomas).

¿Qué papel desempeñan los hombres a la hora de decidir el método anticonceptivo?

El papel del hombre en la selección del método anticonceptivo es muy variable y depende de las características socioculturales de la mujer que consulta.

En algunas sociedades, el sexo antes del matrimonio está socialmente prohibido. Solo las mujeres casadas tienen acceso a los servicios de anticoncepción y las decisiones se toman en conjunto con el esposo o la madre de su marido.

En el otro extremo del espectro hay sociedades en las cuales las mujeres toman decisiones sin ninguna participación de su pareja. Sin embargo, algunas pacientes desean que su pareja se involucre y algunos cónyuges desean involucrarse, con una postura de responsabilidad compartida. No obstante, esta situación sigue siendo una excepción.

Uno de los aspectos que más preocupa a la mujer a la hora de elegir un anticonceptivo es el aumento de peso. ¿Qué tipo de anticonceptivo puede producir este efecto secundario?

Existe mucha controversia en relación con el riesgo de aumento de peso con los anticonceptivos. Es bien sabido que algunos progestágenos, especialmente aquellos con propiedades androgénicas, pueden ejercer efectos metabólicos, aunque mínimos y casi irrelevantes.

Asimismo, muchas mujeres piensan que los anticonceptivos hormonales originan aumento de peso; este

temor las aleja de la posibilidad de utilizar “hormonas”. La evidencia científica indica que la asociación entre el aumento de peso y las hormonas es más un mito que una realidad. Ningún estudio de comparación reveló que las mujeres que usan anticonceptivos aumenten más de peso, en comparación con las pacientes que no los utilizan o aquellas que emplean otros métodos de anticoncepción. Depo-Provera® es la única excepción, ya que se observó aumento de peso en relación con su uso. No hay ningún mecanismo razonable para asociar el aumento de peso con los anticonceptivos no hormonales.

¿Qué método podría considerarse más seguro: el dispositivo intrauterino con liberación de levonorgestrel (DIU-LNG), los implantes subdérmicos o la píldora combinada?

La principal diferencia entre el DIU-LNG y los implantes subdérmicos por un lado, y los métodos hormonales combinados por otro (comprimidos, parches, anillos vaginales) consiste en que los últimos tienen estrógeno, mientras que los primeros solo tienen progestágenos.

El estrógeno sintético etinilestradiol se asocia con riesgo de trombosis, la principal complicación de estos métodos. Sin embargo, es muy importante que contribuyamos a que las mujeres comprendan que esta complicación, aunque grave, es muy infrecuente, y que los anticonceptivos hormonales combinados ejercen diversos efectos protectores para la salud, ausentes con los otros métodos. Los anticonceptivos que solo tienen progestágenos no parecen asociarse con este riesgo y, por lo tanto, son básicamente más seguros.

Existen otras posibles complicaciones vinculadas con estos métodos, más directamente relacionadas con la intervención, y carecen de los denominados efectos sistémicos.

¿Cuál considera usted que es el principal efecto no deseado que puede manifestar la mujer que toma anticonceptivos orales?

No existe un único efecto adverso. Los estudios revelaron dos grupos principales: síntomas físicos, como sangrado irregular (por lo general solo presente al comienzo del tratamiento), cefaleas y distensión; las mujeres deben saber que el sangrado irregular no es riesgoso y que no significa que exista enfermedad del útero; y síntomas mentales, como inestabilidad emocional y disminución del deseo sexual. La mayoría de los síntomas son de intensidad leve y desaparecen luego de unos pocos meses.

Además, la gran mayoría de las mujeres toleran bastante bien los anticonceptivos hormonales. Se debe citar a la paciente para una visita de control de la tolerancia, entre 3 y 4 meses después de comenzado el uso de anticonceptivos.

Al mismo tiempo, se les debe informar acerca de los posibles efectos positivos (sobre todo sobre los síntomas menstruales).

En las mujeres que amamantan, ¿qué tipo de anticonceptivo se debe recomendar, ya que hoy se sabe que la lactancia no es un factor protector del embarazo?

Se dispone de dos opciones principales. La primera de ellas consiste en el dispositivo intrauterino de cobre, el cual puede insertarse poco después del parto. Sin embargo, los principales métodos son aquellos que solo contienen progestágenos. Se ha visto que el anticonceptivo que

tiene únicamente 75 µg de desogestrel no disminuye la cantidad ni la calidad de la leche materna. Tampoco se vincula con mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas, un aspecto de mucha importancia, ya que el período posparto se asocia, en sí mismo, con riesgo aumentado de trombosis.

¿Cómo podemos aumentar las tasas de anticoncepción y cuál es la mejor forma de introducir la educación sexual dentro de las escuelas?

La educación sexual es un proceso que dura toda la vida, que se inicia en la primera infancia y progresa hasta la vejez. Consiste en el aporte de información de los aspectos de la sexualidad, físicos, emocionales, sociales y de la relación de la pareja.

El concepto básico es que cada individuo generará su propio perfil sexual. Mi patrón sexual es el resultado del modelo consciente y parcialmente inconsciente del significado que la sexualidad tiene para mí, de lo que me brinda placer y me hace sentir bien, de cuáles son mis preferencias, de por qué mi identidad es de mujer o de varón y de cómo deseo vivir y expresar mi sexualidad con otros seres humanos.

Por lo tanto, los principales elementos son la identidad sexual, las preferencias sexuales, el placer sexual y la capacidad para generar una relación íntima, todo lo cual constituye el abordaje positivo de la sexualidad.

Al mismo tiempo, se debe procurar que las personas separen la actividad sexual de la reproducción, y que protejan su cuerpo y alma de los embarazos no deseados, las infecciones y la violencia.

¿Cuáles son las perspectivas futuras en anticoncepción? ¿Qué podemos esperar con respecto a próximos avances?

Existen varias líneas de desarrollo, una de ellas tiene que ver con la creación de nuevos estrógenos, mientras que la otra consiste en la búsqueda de métodos basados en la comprensión del proceso de la fertilización. Este tipo de investigación está directamente dirigido a la creación de métodos para ser usados a demanda, es decir que la mujer pueda utilizar el método anticonceptivo solo cuando existe la posibilidad de quedar embarazada. El tercer paso, de gran importancia, se basa en la tecnología moderna de datos. Con este método, las mujeres deberían ser capaces de identificar sus días fértiles (ventana fértil: desde cinco días antes de la ovulación hasta un día después de esta).

¿Tenemos datos de cuánta información sobre métodos de planificación obtienen los adolescentes en Internet y cuánta del personal de salud?

En muchos estudios, los profesionales fueron la principal fuente confiable de información, pero las redes sociales se han convertido, también, en una fuente importante de transmisión de información. Esto, sin embargo, puede ocasionar dificultades como consecuencia de la desinformación. El problema clásico está relacionado con los relatos de los efectos adversos de la píldora anticonceptiva que puede hacer una persona, lo cual puede generar temores y el otorgamiento de falsas atribuciones de quien lee esto en Internet acerca de quien lo ha comentado, y que carece de la perspectiva de cientos de mujeres que no presentan efectos adversos y no comunican la tolerancia a través de los medios o redes sociales.

Esto también se aplica a los estudios transmitidos por los medios de comunicación. Solo las malas noticias son

buenas noticias y las noticias sensacionalistas venden muy bien.

Otro efecto secundario de los anticonceptivos hormonales es la depresión. ¿Qué avances hemos tenido en relación con los métodos de anticoncepción de las mujeres deprimidas?

Durante muchos años se realizaron numerosos estudios para conocer las consecuencias de las hormonas ováricas sobre el estado de ánimo y la función cerebral. También se sabe, a partir de investigaciones con mujeres menopáusicas, que los estrógenos ejercen efectos positivos sobre el estado de ánimo, y que algunos progestágenos pueden motivar un deterioro. Por lo tanto, no se recomienda el uso de acetato de medroxiprogesterona de depósito (Depo-

MPA) en las mujeres que presentan depresión posparto.

Asimismo, algunos estudios sugirieron que, en las mujeres clínicamente deprimidas, la utilización de anticonceptivos hormonales combinados ejerce efectos positivos sobre el trastorno subyacente, en comparación con las mujeres que no utilizan estos fármacos.

Además, se sabe que la drospirenona, presente en los anticonceptivos orales, ejerce efectos antidepresivos en las pacientes que presentan síndrome premenstrual grave, es decir trastorno disfórico premenstrual. En síntesis, se deben diferenciar los distintos progestágenos y métodos hormonales con estrógenos y sin estrógenos; por otra parte, se debe identificar a las mujeres en las cuales el cerebro es sumamente sensible a las fluctuaciones de las hormonas esteroideas y aquellas sin esta particularidad.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2020
www.siicsalud.com

El entrevistado no manifiesta conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

DIU-LNG, dispositivo intrauterino con liberación de levonorgestrel.

Cómo citar

Bitzer J. La realidad de los métodos anticonceptivos. Medicina para y por Residentes 7(2):19-23, Nov 2020.

How to cite

Bitzer J. Reality on family planning. Medicina para y por Residentes 7(2):19-23, Nov 2020.

Autoevaluación del artículo

Hoy se sabe que la lactancia no es un factor protector de embarazo.

¿Cuáles son los métodos anticonceptivos seguros para las mujeres que amamantan?

A, El dispositivo intrauterino de cobre; B, Los anticonceptivos que solo contienen progestágenos; C, Cualquiera de ellos; D, Ningún método anticonceptivo es seguro en esta situación; E, Cualquier dispositivo intrauterino.

Verifique su respuesta en: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/159041

Conexiones temáticas

Los informes de Medicina para y por Residentes se conectan de manera estricta (i) o amplia (▶) con diversas especialidades.



Comentarios

La realidad de los métodos anticonceptivos

Leidy Ávila Cáceres

Universidad Nolbert Wiener, Lima, Perú

Hemos leído con mucho interés el artículo titulado "La realidad de los métodos anticonceptivos".¹ El estudio aborda un importante tema: los métodos anticonceptivos, y el conocimiento y la importancia que lleva esto en la vida diaria de la juventud, ya que el trasfondo de lo que se enseña y de lo que se practica es

desequilibrado, aun sabiendo que el uso de métodos anticonceptivos por parte de las mujeres esta en relación con otros factores, con las conductas sexuales y reproductivas, las percepciones acerca de la anticoncepción, la edad,² el nivel socioeconómico y educativo³ o el número de partos.⁴ Por ello, nos gustaría aportar las características del conocimiento sobre la sexualidad. En relación con la información, se señaló que esta provenía de la madre (34.6%) o los

profesores (28.6%), mientras que el padre y los amigos acumularon 15.7% y 12.7%, respectivamente. El 47.6% de los estudiantes señaló que la persona con quien habla actualmente de sexo son los padres; el 42.7% con amigos o amigas; el 7.8% con hermanos; el 0.4% con otros, mientras que el 1.4% refirió que con ninguna persona hablaba de sexo. Perciben que su conocimiento sobre sexualidad es regular (72.2%); sin embargo, el 14.7% señala que es poco y el 12.1% que este conocimiento es mucho.⁵

Se debe tener en cuenta que la principal fuente de información es la madre, aun sabiendo que muchas de ellas han sido madres jóvenes, lo que conlleva que su conocimiento sobre los métodos de anticoncepción también sean escasos.

Según un estudio exploratorio y descriptivo que utilizó cuestionarios y muestreo por conveniencia, la mayoría de las madres adolescentes carecía de conocimientos sobre anticonceptivos y anticonceptivos de emergencia. Asimismo, la prestación de servicios anticonceptivos y anticoncepción de emergencia gratuitas, no afectó a la utilización de estos servicios por parte de las madres adolescentes,⁶ convirtiéndose en un círculo de desinformación o información errónea, pese a todo ese conocimiento, la actitud y práctica sobre métodos anticonceptivos, el 90.0% percibe que conoce los métodos anticonceptivos, el 93.5% está predispuesto a usarlos en una relación sexual, en la cual el condón es el método que más usaría (62.4%), seguido de las pastillas, con el 16.4%.

También manifestaron que usarían la abstinencia (11.1%), otros (3.6%) y ninguno (6.5%).

En conclusión, aunque son más los jóvenes que saben sobre los métodos anticonceptivos, también hay una gran parte que, aun conociendo el tema, no usaría dichos métodos. Este grupo es vulnerable, ya sea por infecciones de transmisión sexual o por embarazos no deseados. Se recomienda entonces que haya una orientación, tanto a los adolescentes como a los padres, sobre todo sabiendo que mucha de esa información sobre el uso de métodos anticonceptivos la reciben ellos.

Referencias bibliográficas

1. La realidad de los métodos anticonceptivos (file:///C:/Users/windows/Downloads/159041.pdf) [citado 19 de junio de 2019].
2. Trussell J, Vaughan B. Contraceptive use projections: 1990 to 2010. *Am J Obstet Gynecol* 167:1160-1164, 1992.
3. Tyrer LB. Obstacles to use of hormonal contraception. *Am J Obstet Gynecol* 170:1495-1498, 1994.
4. Nafo F, Wollast E, Serniclaes W, Vekemans M. Ignorances et préjugés dans l'utilisation de méthodes contraceptives. *Rev Med Brux* 14:216-220, 1993.
5. Sexualidad y métodos anticonceptivos en estudiantes de educación secundaria (file:///C:/Users/windows/Desktop/a06v26n3.pdf) [citado 19 de junio de 2019].
6. Ehlers V. Adolescent mothers' utilization of contraceptive services in South Africa. *Rev Int Nurs* 50(4):229-241, 2003.

Eduardo Guillermo Romero Zavala

Médico Cirujano, especialista en Salud Pública, Facultad de Medicina, UNAM, Instituto Mexicano del Seguro Social, México

A pesar de las políticas en salud, que incluye la distribución de métodos; la formación de personal; la identificación de los grupos vulnerables; la difusión de los métodos a la población, tanto de forma general como personalizada; el asesoramiento y la atención en relación con la anticoncepción por parte de las instituciones de salud, también se debe tomar en cuenta la idiosincrasia de la población y las políticas de educación.

La educación para la salud es más que una información de conocimientos respecto de la salud. Es enseñanza que pretende conducir al individuo y la colectividad a

un proceso de cambio de actitud y de conducta, para la aplicación de medios que les permitan la conservación y el mejoramiento de la salud. Es, además, una acción que tiende a responsabilizarlos, tanto de su propia salud como de la de su familia y la del grupo social al que pertenecen. Requieren tiempo y constancia.

La educación para la salud sería el mecanismo para incrementar las coberturas de uso de métodos anticonceptivos y, de esa manera, disminuir, entre otras, la tasa de embarazos no deseados.

Los servicios de planificación familiar deben otorgarse en forma gratuita a la población, en las unidades médicas del primero, segundo y tercer nivel de atención, en los módulos de salud reproductiva.

La metodología anticonceptiva debe ser proporcionada por el personal de salud capacitado en las unidades médicas, de acuerdo con la normatividad vigente, con el propósito de asegurar la calidad en la prestación de servicios de planificación familiar.

El personal de salud en las unidades médicas del primero, segundo y tercer nivel de atención debe promocionar y orientar sobre los servicios de planificación familiar a la población en edad reproductiva, basado en los derechos sexuales y reproductivos de la población para decidir de manera libre, responsable e informada sobre el número y espaciamiento de sus hijos, como parte del cuidado de la salud integral y reproductiva de los usuarios.

El personal de salud debe implementar las actividades de comunicación educativa en salud reproductiva y planificación familiar, con el fin de asegurar el proceso para la obtención del consentimiento informado en planificación familiar, previa a la entrega del método anticonceptivo elegido, ya sea temporal o definitivo.

Los médicos deben dirigir acciones a propiciar información, orientación, educación y servicios a la mujer con el propósito de lograr un embarazo en las mejores condiciones de salud para la madre y su hijo, a través de la consulta preconcepcional.

Los procesos de comunicación educativa y de prestación del servicio de planificación familiar se deben dirigir a toda la población, así como a las mujeres con riesgo reproductivo o con embarazo de alto riesgo, los adolescentes y los varones.

El médico tratante debe orientar a la mujer en edad reproductiva, portadora de una enfermedad crónica degenerativa y con vida sexual activa, sobre los riesgos que conlleva un embarazo en condiciones adversas.

El personal de salud en las unidades de medicina debe registrar el otorgamiento de un método anticonceptivo a la población en el expediente clínico. Las actividades de difusión y de educación para la salud deben ser obsesivamente reiterativas, en unidades médicas, escuelas, en todos los grados (escuelas primarias: 4°, 5° y 6° grados, y secundarias, así como en el nivel medio superior y superior), centros laborales, pabellones deportivos, unidades habitacionales, entre otros, con la finalidad de poder conducir al individuo y a la colectividad a un proceso de cambio de actitud y de conducta.

De esta manera, sería posible modificar las tasas de embarazo no deseado, de embarazo en adolescentes, entre otros.

Tengo dos preguntas que no he podido contestar: Si uno de los principales deberes que tienen los padres para con sus hijos es el de otorgarles las mejores "armas" para que tengan una vida mejor, ¿por qué en los niveles socioeconómicos bajos la tasa de fecundidad es de las más altas? Y la segunda pregunta, ¿por qué en los países en conflicto tienen altas tasas de fecundidad?

Si la respuesta es inequidad y falta de acceso a la atención a la salud y educación, la Organización de las Naciones Unidas debería ponerse a trabajar.

Curriculum Vitae abreviado del autor

Johannes Bitzer. Expresidente y Profesor en el Departamento de Obstetricia y Ginecología de los *University Hospitals*, de la Universidad de Basilea. Fue Presidente de la *European Society of Contraception* y de la *International Society of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology*. Es miembro del Comité Ejecutivo del *European Board and College of Obstetrics and Gynecology* (EBCOG). Es Director del programa de valoración basado en el conocimiento del comité de educación del EBCOG. Miembro del Comité Multidisciplinario de Medicina Sexual. Director del Diploma de Estudios Avanzados en Medicina Sexual en el *Advanced Study Center* de la *University of Basel*. Editor en Jefe del *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* y Editor Asociado del *Journal of Sexual Medicine*. Su trabajo científico consiste en el asesoramiento, las técnicas de anticoncepción, la salud sexual y reproductiva y la interacción entre obstetras/ginecólogos y psicólogos/psiquiatras, mediante asesoramiento en infertilidad y psicooncología. Ha publicado más de 200 artículos en revistas revisadas por pares, ha editado 3 libros y publicado 20 capítulos, y ha participado en más de 300 conferencias y talleres.

D - Trastorno por déficit de atención en estudiantes chilenos

Attention deficit disorder in Chilean students

Cecilia Iris Cisternas Isla

Psicóloga, Universidad Católica del Maule, Chillán, Chile

Jéssica Herrera González

Psicóloga, Colegio Adventista de Calama, Calama, Chile

Loreto Punucura Arancibia

Psicóloga, Programa de Familia de Acogida Especializada (FAE), Viña del Mar, Chile

Patricia Caris Muñoz

Psicóloga, Colegio Adventista de Valdivia, Valdivia, Chile

Maite Sandoval Leiva

Psicóloga, Colegio Adventista de La Calera, La Calera, Chile

Ismael Morales Ojeda

Enfermero, Universidad Adventista de Chile, Chillán, Chile

Acceda a este artículo en siicsalud

www.siicsalud.com/acise_viaje/ensiacas.php?id=158982



Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) suele ser diagnosticado en edad escolar y corresponde a un trastorno mental, que se define como “un síndrome caracterizado por una alteración clínicamente significativa del estado cognitivo, la regulación emocional o el comportamiento de un individuo, que refleja una disfunción de los procesos psicológicos, biológicos o del desarrollo que subyacen en su función mental” (American Psychiatric Association, 2014).¹ Es un trastorno de origen neurológico, causado por el desequilibrio entre la noradrenalina y la dopamina, neurotransmisores cerebrales que afectan directamente las áreas del cerebro responsables del autocontrol y de la inhibición del comportamiento inadecuado.² Este síndrome afecta principalmente el contexto social, familiar y académico de quien lo padece, comprometiendo tanto la adquisición de conocimientos como el desarrollo normativo-social.³

En la actualidad, entre los trastornos que se manifiestan en los escolares, en Chile se considera al trastorno por déficit de atención (TDA) como uno de los más frecuentes.⁴ Su diagnóstico es difícil debido a la falta de pruebas de imagen o técnicas analíticas, por lo que su abordaje es principalmente clínico, apoyado en la evaluación de síntomas, evolución y disfunción.⁵

Según la *American Psychiatric Association*,⁶ el TDAH manifiesta tres síntomas centrales: inatención, hiperactividad e impulsividad; para que los síntomas de cualquiera de los subtipos se asocien con el déficit atencional, se deben dar ciertas condiciones. Una de ellas es que los síntomas se deben presentar antes de los siete años, manteniéndose en el tiempo durante un mínimo de seis meses. Además, deben afectar dos o más ámbitos de la vida del niño, como el ámbito familiar, el hogar, el colegio o la vida social de la persona; asimismo, el impacto debe ser significativo, es decir, el deterioro en su rendimiento es importante.⁷

Los criterios diagnósticos del DSM-5 sugieren que el niño presenta, además, un deterioro significativo en ámbitos de su vida, en el que se puede incluir el ámbito familiar.¹ Con la manifestación de los síntomas, no solo el

niño presenta dificultades, sino todos los integrantes de la familia.

Se destaca como sintomatología definitoria del TDAH la impulsividad, la hiperactividad y la inatención. Estos elementos dificultan la labor educativa de los padres, asociada con sentimientos de frustración, culpabilidad, estrés, baja autoestima e insatisfacción en su rol parental.² Los padres de niños con este trastorno suelen considerarse menos competentes en el desempeño de su papel, y otorgan una valoración poco satisfactoria a su calidad de vida.⁸ Esto se debería a que no es una tarea fácil ser padres de niños con TDAH, entre otras cosas, debido a los métodos de disciplina usuales que no funcionan con la misma eficacia que con otros niños sin este trastorno. Generalmente, el trastorno suele generar frustración y un método de sanción disfuncional, determinado por mayor permisividad y sobre-reacción por parte de los padres.⁹

Respecto al contexto familiar, la familia se define como un grupo caracterizado por la unidad de sus miembros, ya sea en vínculos sanguíneos o en relaciones de dependencia. Aquí será donde el niño aprende el comportamiento adecuado, que más tarde facilitará la adaptación a los demás sistemas, tales como el colegio u otro ámbito social.¹⁰

En los últimos años, los teóricos no han llegado a un consenso que determine si la salud familiar corresponde a la salud individual de sus miembros o a la salud del grupo unitario. Esto hace difícil determinar si el TDAH es parte del grupo familiar o propio exclusivamente del niño. De todas formas, las crisis –en este caso originadas por enfermedad– se enfrentan dependiendo de los recursos existentes en la familia, así como de la resistencia de ellos ante los cambios en el funcionamiento de la familia y en cómo enfrentan la eventualidad presente.¹¹

A partir de lo anterior, la presente investigación busca conocer las manifestaciones comportamentales de estudiantes diagnosticados con déficit atencional según el cuidador responsable del niño y la funcionalidad familiar, puesto que frente a un diagnóstico de déficit atencional en niños existirán repercusiones negativas en todo el sistema familiar.¹²

Estudio cuantitativo, transversal, exploratorio. La población corresponde a los cuidadores de estudiantes diagnosticados con TDA, utilizando como muestra a 33 cuidadores de estudiantes que asisten a tres escuelas de la comuna de Ñuble. Además de evaluar algunas características sociodemográficas de los cuidadores, se aplicó la escala de Connors para padres, que tiene como objetivo

determinar la presencia de sintomatología característica, hiperactividad, impulsividad e inatención. En esta, el principal cuidador del niño diagnosticado con TDAH debe responder los diez enunciados indicando si los síntomas mencionados se presentan: nada, poco, bastante o mucho. Cada uno corresponde a un puntaje que va desde 0 hasta 3. Luego, se suma el total de los puntajes asignados. Para los niños de 6 a 11 años, si el puntaje total corresponde a 16 o más, las manifestaciones del TDAH son altas. En el caso de las niñas, el puntaje debe ser de 12 o más.

Finalmente, se utilizó el puntaje de Apgar familiar para analizar la funcionalidad de la familia; en el cuestionario, el adulto responsable del niño diagnosticado debe responder a las cinco manifestaciones según la frecuencia en que se presenten según su impresión personal, la que debe clasificar en: casi siempre, algunas veces y casi nunca; cada una corresponde a un puntaje que va desde 0 hasta 2. A continuación, se suma el total de los puntajes. La puntuación de 7 a 10 sugiere que la familia es muy funcional. Por otro lado, el puntaje que va desde 4 hasta 6 sugiere que la familia es moderadamente disfuncional. En último lugar, puntajes que van de 0 a 3 sugieren que la familia posee una grave disfunción.

La investigación fue aprobada por el Comité de Ética de la Universidad Adventista de Chile, solicitándose a cada institución participante autorización para recabar datos. Antes de la aplicación de la encuesta, se hizo un proceso de consentimiento informado que concluyó con la firma del documento. Los datos fueron procesados con el programa SPSS v.20.

La edad de los cuidadores encuestados fue, en promedio, de 38.47 (desviación estándar [DE] = 6.73). La edad de los niños fue de 8.3 años en promedio (DE = 1.2). En general, la edad de diagnóstico del TDA en los niños es, en promedio, de 6.3 años (DE = 1.2).

El 84.8% de los adultos responsables son las madres de los estudiantes. Los niños diagnosticados corresponden al sexo masculino (66.2%). En cuanto al tipo de trastorno, principalmente se presentó el TDAH de tipo combinado (inatención e hiperactividad-impulsividad) en 18 estudiantes, correspondiente al 54.5% de los participantes, seguido del TDAH de tipo déficit de atención o inatento en un 45.5%. Por otro lado, la mayor cantidad de niños diagnosticados se concentran en los cursos de segundo y tercero básico, con un 63.6%.

En relación con el test de Conners para padres, la media obtuvo un puntaje de 15.2 de un total de 30 puntos (DE = 7.02) (Tablas 1 y 2).

Al hacer un análisis entre la evaluación obtenida del test de Conners y el de Apgar se obtuvo que un valor de chi al cuadrado = 0.971 ($p = 0.325$); dos casillas (00.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.33. La prueba de Fisher no demostró relación entre las variables "evaluación de Conners" y "sexo del niño" ($p = 0.465$). El estadístico exacto de Fisher obtuvo un valor de $p = 0.688$, por lo que no hay relación entre los resultados obtenidos en el test de Conners y el de Apgar. Asimismo,

la correlación de Spearman no demostró relación entre los puntajes obtenidos en la escala de Conners y el puntaje de Apgar ($p = 0.069$).

Es posible identificar que "El trastorno por déficit de atención, con hiperactividad o sin ella (TDAH), es la alteración conductual más comúnmente diagnosticada en niños y niñas, que afecta entre el 3% y el 5% de los que se encuentran en edad escolar y predominantemente a los varones".¹³ Ante lo anterior, podemos indicar que existe una concordancia con los resultados obtenidos. En primer lugar, la edad de diagnóstico de los niños con déficit atencional se presenta antes de los 7 años en promedio.⁶ Esto coincide con la entrada del niño al sistema educacional, tal como lo indica Barnathan,¹⁴ quien describe, además, que este evento produce una crisis en el niño hiperactivo ante un ambiente estructurado como es el colegio, donde le resultará difícil realizar tareas implícitas de un aula de clases. Es en estos ambientes donde se produce una alarma a los padres, quienes podrían haber normalizado la conducta hiperactiva del niño.

Por otro lado, el diagnóstico o la posible presencia de un trastorno no solo causa crisis en el niño, sino también provoca una crisis en uno de los miembros de la familia, lo que repercute en todo el sistema; quienes toman las directrices para resolver estas dificultades son los cuidadores responsables. En este sentido, Sorrentino refiere que, dado el diagnóstico, es posible crear un nuevo significado de la situación y actuar de acuerdo con ello.¹⁴ Nadie más que la familia puede apreciar completamente el trastorno, sus causas, su deterioro, su curso y sus consecuencias sin recurrir al entorno social y a la interacción del niño con él. El mismo diagnóstico del TDAH depende, a nuestro entender, de este punto. Son los informes de otro, dentro

Tabla 1. Tipo de tratamiento recibido por escolares diagnosticados con TDAH en colegios de Chillán, Chile.

		Frecuencia	Porcentaje
Apoyo escolar del PIE	Sí	33	100.0
	No		
Apoyo académico particular (clases particulares)	Sí	1	3.0
	No	32	97.0
Tratamiento farmacológico	Sí	11	33.3
	No	22	66.7
Otros (psicólogo particular, psiquiatra, talleres extraescolares, etc.)	Sí	12	36.4
	No	21	63.6

TDAH, trastorno por déficit de atención e hiperactividad; PIE, Programa de Integración Escolar.

Tabla 2. Tipo de tratamiento recibido por escolares diagnosticados con TDAH en colegios de Chillán, Chile.

	Nada		Poco		Bastante		Mucho	
	Fx	%	Fx	%	Fx	%	Fx	%
1. Inquieto, demasiado activo	5	14.7	10	29.4	7	20.6	12	35.3
2. Impulsivo; se lanza a hacer las cosas sin pensar	8	23.5	11	32.4	7	20.6	8	23.5
3. Molesta a otros niños	12	35.3	16	47.1	1	2.9	5	14.7
4. No termina lo que comienza	4	11.8	5	14.7	14	41.2	11	32.4
5. Se mueve en la silla como si tuviese parásitos	7	20.6	13	38.2	3	8.8	11	32.4
6. Se distrae con facilidad			4	11.8	15	44.1	15	44.1
7. Hay que hacerle caso de inmediato a lo que quiere, si no se enoja	7	20.6	9	26.5	10	29.4	8	23.5
8. Lloro fácilmente	10	29.4	9	26.5	7	20.6	8	23.5
9. Cambia de humor bruscamente	6	17.6	15	44.1	9	26.5	4	11.8
10. Pataletas; conducta explosiva	15	44.1	7	20.6	8	23.5	4	11.8

TDAH, trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

de esta red social, los que determinan qué niños se envían a consulta, se diagnostican y se tratan.¹⁴

Es posible observar en los resultados que el 100% recibe apoyo del Programa de Integración Escolar (PIE) y, en algunos casos, es el único tratamiento que reciben, por lo que, se puede afirmar, que los niños de la muestra obtienen un gran apoyo de parte del sistema educacional y la mayoría obtiene las herramientas para afrontar el trastorno. En este caso, el entorno social cumple un papel fundamental. Por otro lado, causa interés que en la muestra, 33 niños (66.7%) no se encuentran actualmente con tratamiento farmacológico y el 63.6% no recibe apoyo de profesionales de la salud tales como psicólogos, neurólogos, psiquiatras, o talleres especializados. Esto es coherente con lo reseñado por Rabadán y Giménez-Gualdo,¹⁵ quienes consideran que el sistema educacional es una fuente de información primaria en la detección de algún tipo de trastorno, debido a su constante contacto con el niño o la niña. Es importante recalcar que los niveles socioeconómico y sociocultural estarían directamente relacionados con la información adquirida acerca del proceso de intervención a realizar frente a un trastorno, en donde se ven expuestas carencias de información y estancamiento en la adquisición de un tratamiento multidisciplinario óptimo que debería llevar a cabo el niño o la niña diagnosticados. Por lo tanto, el entorno escolar es un organismo facilitador que retroalimenta al sistema familiar. Sin embargo, así como puede orientar hacia un diagnóstico en relación con la sintomatología de un niño, también es probable que normalicen conductas representativas de este trastorno en particular, convirtiéndolo en comportamientos normales, minimizando su importancia y trascendencia. Esto afecta directamente el proceso de aceptación y adaptación del sistema familiar cuando recién es detectado algún tipo de trastorno dentro de este.¹⁶

Lucena considera que el sistema educacional o familiar, en relación con el TDAH y sus manifestaciones en cualquiera de estas dos áreas, son los responsables de la concientización del trastorno como tal, pero no del etiquetamiento irracional del niño.¹⁷ Las consecuencias podrían ser trascendentalmente negativas, sintetizando que ambos sistemas deben generar comprensión y apoyo, mediante la estructuración de los diversos entornos socioculturales que se relacionan con el niño, previniendo limitaciones circunstanciales que actúen negativamente en el desarrollo del ciclo vital de cada niño diagnosticado.

Por otro lado, en la evaluación de la escala de Conners se manifiesta una diferencia transversal entre la valoración que se hace al hombre y la mujer; se establece que el hombre debe tener más de 16 puntos para considerarse con TDAH, mientras que la mujer debe tener más de 12 puntos para calificar con TDAH, lo que quiere decir que si el comportamiento de un niño es disruptivo, muy intranquilo, con sintomatología asociada con el trastorno, podría considerarse que no tiene TDAH, a pesar de que la mujer tiene un comportamiento más tranquilo al evaluarse con menos puntos.

Entre los resultados obtenidos en la relación entre sexo y evaluación de puntajes de Conners, nos encontramos que se cumplirían los criterios diagnósticos para TDAH para 6 niñas de un total de 11. En la muestra de los varones, 10 de 22 niños llegan al puntaje para detectar TDAH, según la percepción de los padres en esta evaluación. En estos resultados, el estadístico exacto de Fisher da un valor de $p = 0.465$, lo que demuestra que la variable sexo no está relacionada con la evaluación del test de Conners obtenida.

Respecto a lo anterior, otros estudios refieren que el motivo de derivación es por parte de los docentes. Además, señalan la importancia del sexo de forma intrínseca. Como mencionamos anteriormente, es común que los padres puedan normalizar la conducta hasta la entrada de los niños al colegio, momento en que se hace evidente una dificultad. Según Kyriotaki y Manolitsis, "Se identificaron con mayor precisión a las niñas, pero con más frecuencia a los niños".¹⁸

Esta identificación se explica al observar que los docentes informan conductas disruptivas por parte de las niñas, mientras que, en el caso de los varones, se deriva mayormente por la frustración producida en el entorno profesional a la hora de enseñar.¹⁹ Esto último resalta el hecho de que la información generada entre el colegio y la familia es importante para el constructo del niño, basados en un diagnóstico perceptivo de lo que se espera por el sexo, situación que debiera ser estudiada más a fondo en otra oportunidad.

Por el contrario, al evaluar a los cuidadores responsables acerca de las manifestaciones comportamentales de los niños, luego de un diagnóstico fiable de TDAH, queda preguntarse si esta percepción generada influye en la funcionalidad familiar. Tal como se explica en la bibliografía, en los resultados se hace evidente; hay una tendencia que indica que a mayor puntaje de Conners se revelan manifestaciones más fuertes del trastorno en los niños y la disfuncionalidad familiar es creciente. Pese a ello, el estadístico exacto de Fisher no demostró relación en la muestra entre los resultados obtenidos en el test de Conners y el de Apgar ($p = 0.688$), a la vez que la correlación de Spearman no demostró asociación entre los puntajes obtenidos en la escala de Conners y la de Apgar ($p = 0.069$). Pese a ello, la incapacidad de las familias para hacer frente al padecimiento del TDA de uno de sus miembros puede ser un factor de riesgo al agravar las manifestaciones del síndrome, afectando el sistema biopsicosocial en el que se desarrollan.

En esta muestra, las pruebas realizadas no indicaron relación entre el test de Conners y el de Apgar. Por ello, no es posible relacionar ambas escalas; pese a esto, el 24.2% de las familias presentó disfunción familiar grave o moderada, lo que pone de manifiesto que la principal fuente de apoyo corresponde al PIE. Entre los comportamientos descritos en la escala de Conners se detectan valores de mucha inquietud en el 35.3% de los niños, bastante y mucha facilidad para distraerse en el 88.2% y bastante dificultad para terminar lo que empieza en el 41.2%.

Lista de abreviaturas y siglas

TDAH, trastorno por déficit de atención e hiperactividad; TDA, trastorno por déficit de atención; DE, desviación estándar; PIE, Programa de Integración Escolar.

Cómo citar

Cisternas Isla CI, Herrera González J, Punucura Arancibia L, Caris Muñoz P, Sandoval Leiva M, Morales Ojeda I. Trastorno por déficit de atención en estudiantes chilenos. *Medicina para y por Residentes* 7(2):24-8, Nov 2020.

How to cite

Cisternas Isla CI, Herrera González J, Punucura Arancibia L, Caris Muñoz P, Sandoval Leiva M, Morales Ojeda I. Attention deficit disorder in Chilean students. Medicina para y por Residentes 7(2):24-8, Nov 2020.

Conexiones temáticas

Los informes de *Medicina para y por Residentes* se conectan de manera estricta (🔒) o amplia (▶) con diversas especialidades.

**Comentarios****Trastorno por déficit de atención en estudiantes chilenos****Yanina S. Ameruso**

Médica Pediatra, especialista en Reumatología Pediátrica, Hospital Municipal Eva Perón, Merlo, Argentina

Se realizó un estudio de tipo cuantitativo, transversal y exploratorio, y me permito decir que es también un análisis descriptivo de esta cohorte, ya que se ha estudiado la prevalencia de la exposición y del efecto en una muestra poblacional determinada en un solo momento temporal. Es decir, se ha estimado la magnitud y distribución de esta enfermedad en un momento dado, bajo ciertas condiciones específicas. Dicho esto, la metodología utilizada para este análisis es sumamente correcta y ha sido puntillosamente detallada en el cuerpo del estudio, lo que le otorga validez para continuar investigando sobre este tema, tan importante para la inserción e inclusión de estos futuros adultos en nuestra sociedad.

El Programa de Integración Escolar (PIE) no debe ser el único sostén de las familias, sino que estos niños deben tener garantizado un programa de tratamiento interdisciplinario que pueda lograr su inclusión social y evitar el colapso de sus cuidadores y, por ende, las manifestaciones negativas de su entorno, sobre todo a nivel familiar. Poder entender esto, es lograr tomar conciencia que estos niños serán el futuro de nuestra sociedad y que es responsabilidad del Estado o del sistema de salud brindarles la mejor atención y todas las herramientas que requieran para obtener su mayor potencial.

Seguramente deberán requerir de tratamientos y terapias alternativas, no solo el apoyo escolar, que ha quedado demostrado que es insuficiente para el mejor desarrollo de estos niños.

Asimismo, se plantea otra discusión: más de la mitad de los niños recibían tratamiento farmacológico; sin embargo, los resultados están a la vista. ¿Me pregunto si estos niños requieren tratamiento farmacológico o sufren efectos adversos de este? ¿Sería necesario implementar más terapias alternativas en lugar de simplemente escolarizarlos y no profundizar más allá en el tema? ¿Dónde queda contemplada la contención del cuidador en enfermedades crónicas?

Son interrogantes que se plantean a luz de las evidencias demostradas de este estudio, y que sugieren seguir evaluando a esta cohorte de pacientes y que, seguramente, servirán de gatillo para reafirmar que el tratamiento es interdisciplinario y multimodal, que involucra tanto a la escuela como al tratamiento farmacológico, la familia, las terapias (psicopedagogía,

psicología, fonoaudiología, terapias alternativas) y el tratamiento familiar.

Felicito a los autores y los invito a seguir estudiando este tema para completar los interrogantes planteados.

Elizabeth Yamila Sapia,¹ Jorge Diego Agrimbau Vázquez²

¹Médica pediatra, Unidad 8, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

²Médico pediatra, Área ambulatoria, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad de Buenos Aires, Argentina

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es la alteración conductual diagnosticada más frecuentemente en niños y niñas en edad escolar. Constituye alrededor del 3% al 5% de casos y es más frecuente en varones. Se define como: "un síndrome caracterizado por una alteración clínicamente significativa del estado cognitivo, la regulación emocional o el comportamiento de un individuo".

Refleja una disfunción de los procesos psicológicos, biológicos o del desarrollo que subyacen en su función mental. Su base neurobiológica está causada por el desequilibrio entre la noradrenalina y la dopamina, neurotransmisores cerebrales que regulan las áreas del cerebro responsables del autocontrol y de la inhibición del comportamiento inadecuado.

Este síndrome genera repercusiones y compromete el contexto social, familiar y académico de quien lo padece. Afecta, tanto la adquisición de conocimientos durante el aprendizaje, como el desarrollo de las normas de convivencia dentro de la sociedad.

En varias ocasiones, al momento del ingreso escolar se produce una crisis en el niño hiperactivo al encontrarse con un ambiente estructurado como es el colegio, donde le resulta difícil realizar las actividades que se llevan a cabo en el aula. Estos ambientes producen una alarma en los padres que, previamente, podrían haber normalizado la conducta hiperactiva del niño.

Este estudio se realizó en tres escuelas de la comuna Nuble en Chile.

El objetivo fue analizar las manifestaciones en el comportamiento de niños con diagnóstico de déficit de atención y evaluar la dinámica familiar.

En la población de estudio se incluyeron 33 cuidadores de niños con TDAH que asistían a las escuelas con programa de integración escolar. Los instrumentos utilizados fueron la escala de Conners para padres con

el fin de determinar la presencia de sintomatología, característica, hiperactividad, impulsividad e inatención; y el puntaje de Apgar familiar para analizar el funcionamiento familiar.

En relación con los resultados, se observó un predominio de sexo masculino en los niños con déficit de atención (66.2%).

La edad de diagnóstico del TDAH se realizó antes de los 7 años en promedio, coincidiendo con el ingreso del niño al sistema educacional.

En cuanto al tipo de trastorno, principalmente se presentó el TDAH de tipo combinado (inatención e hiperactividad-impulsividad) en 18 estudiantes (54.5%), seguido del TDAH de tipo déficit de atención

en el 45.5%. Las familias presentaron disfunción familiar grave o moderada en el 25% de los casos. Entre los comportamientos de los niños descritos en la escala de Conners se detectan valores de mucha inquietud en el 35.3%, bastante y mucha facilidad para distraerse en el 88.2% y bastante dificultad para terminar una actividad iniciada en el 41.2%.

Se destaca que el 100% de los niños recibió apoyo del programa de integración escolar, que funcionó como un importante soporte por parte del sistema educacional, ya que permite a los niños obtener las herramientas para afrontar el trastorno y, en algunos casos, es el único tratamiento que reciben.

Bibliografía

- Asociación Americana de Psiquiatría. (2014). Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (Quinta ed.). Arlington: Panamericana; 2014.
- Díaz García I. Aplicación del test de Apgar para valorar la disfunción familiar en familias con niños con TDAH: protocolos de investigación. Tesis de Enfermería, Universidad de Salamanca, Ávila, España; 2015. Disponible en: http://gredos.usal.es/xmlui/bitstream/handle/10366/125568/TG_DiazGarcia_AplicaciontestApgar.pdf?sequence=1
- Stassen Berger K. Psicología del desarrollo: Infancia y adolescencia (novena ed.). Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2012.
- Cerda A, Domic M, Quiroz J, Ramos M, Urzúa A. (2009). Trastorno por déficit de atención con hiperactividad en niños escolarizados. *Rev Chil Pediatr* 80(4):332-338, 2009.
- Quintero J, Castaño de la Mota C. Introducción y etiopatogenia del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). *Pediatr Integral* 18(9):600-606, 2014.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-V) (Quinta ed.). Washington D.C.; 2013.
- Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en niños y adolescentes. Guías de práctica clínica en el SNS. Edita Ministerio de Ciencia e Innovación; 2010. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_477_TDAH_AIAQS_compl.pdf
- Harrison C, McLaughlin D. Parenting practices of mothers of children with ADHD: The role of maternal and child factors. *Child Adolescent Ment Health* 11:82-88, 2006.
- Grau-Sevilla D, Marco-Taberner R, Miranda-Casas AR, Roselló B. Estilos de disciplina en familias con hijos con trastorno por déficit de atención/hiperactividad: influencia en la evolución del trastorno. *Rev Neurol* 44(Supl 2):S23-S25, 2007.
- Cardona A, Eusse K, Figueroa S, Garizado A, Sanchez M, Torres A. La dinámica familiar y las prácticas de crianza como elemento clave en la ecuación parental. Tesis de Psicología, Universidad Nacional abierta y a distancia, Palmira, Colombia; 2014. Disponible en: <http://repository.unad.edu.co/bitstream/10596/2684/4/41946256.pdf>
- Díaz-Loving R, García-Méndez M, Rivera-Aragón S. Continuidad y cambio en la familia: factores intervinientes. México City, México: Editorial El Manual Moderno; 2015.
- Isorna FM. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Vigo, ES: Servizo de Publicacións da Universidade de Vigo; 2013.
- Álvarez C, Duany V, Pérez R. Modificación de conocimientos en familiares de niños y niñas con trastornos por déficit de atención. *Medisan* 15(4):447-453, 2011.
- Barnathan C. Niños con TDAH, cambios en la interacción familiar a partir del diagnóstico. Tesis de Licenciatura en Psicología, Universidad de Belgrano, Buenos Aires, Argentina; 2004. Disponible en: http://184.168.109.199:8080/jspui/bitstream/123456789/1622/1/106_barnathan.pdf
- Rabadán Rubio JA, Giménez-Gualdo AM. Detección e intervención en el aula de los trastornos de conducta. *Rev de la Facultad de Educación* 15(2):185-212, 2012. Disponible en: <http://espacio.uned.es/fez/view/bibliuned:EducacionX XI-2012-15-2-5080>
- Bianchi E. Infancia, normalización y salud mental: figuras históricas y encadenamientos actuales en la formulación del trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Hist Ciénc Saúde-Manguinhos* 22(3):761-779, 2015.
- Lucena FJH. TDAH y educación: hacia una visión holística y comprensiva de su evaluación y tratamiento. *El Guiniguada* 15:145-172, 2006.
- Kyriotaki M, Manolitsis G. Teachers' Evaluations for the Detection of Primary School Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Eur J Spec Needs Educ* 25(3):269-281, 2010.
- Baltar del Pino E. Identificación del alumnado con TDAH en el aula de Primaria: ¿existen diferencias debidas al sexo? Tesis de Magister en Educación Primaria, Universidad de Granada, Granada, España; 2015. Disponible en: http://digibug.ugr.es/bitstream/10481/40389/1/Baltar_del_Pino_Elia_TFG.pdf

Curriculum Vitae abreviado de la autora

Cecilia Iris Cisternas Isla. Psicóloga, Magister en adolescencia, Terapeuta Familiar, Supervisora y Coordinadora de Practicas de Universidad Adventista de Chile, Chillán. Expositora en Congreso Internacional de Investigación Universitaria, Tema: Funcionamiento familiar en familias con hijos menores de edad con retraso global del desarrollo y discapacidad intelectual leve, moderada o grave, Universidad Adventista Montemorelos, México (2016). Interés en temática de funcionamiento familiar, salud mental, adolescencia. Artículo publicado "El trabajo del psicólogo en patología dual en adolescentes infractores de ley" en Revista argentina de Clínica Psicológica.

El pronóstico de los pacientes hospitalizados con enfermedad por coronavirus 2019 y enfermedad cardíaca concomitante

Brescia, Italia

European Heart Journal 41(19):1821-1829, May 2020

Los pacientes hospitalizados con enfermedad cardíaca concomitante y enfermedad por coronavirus 2019 tendrían un pronóstico extremadamente malo, en comparación con los sujetos sin antecedentes de enfermedad cardíaca.

La Organización Mundial de la Salud ha declarado a la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés) como una emergencia de salud pública de importancia internacional, con una estimación mundial de casos confirmados por laboratorio de 1 696 588 y 105 952 muertes al 12 de abril de 2020. Una alta proporción de pacientes con COVID-19 tienen comorbilidades. Los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca (EC) parecen más propensos a infectarse por coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2, por su sigla en inglés) y tener un curso clínico más grave de COVID-19. Sin embargo, las características clínicas y los resultados de estos pacientes aún no se han descrito.

El objetivo del presente estudio fue comparar las características demográficas, la presentación clínica y los resultados de pacientes con EC concomitante y sin esta, hospitalizados por COVID-19 en el norte de Italia.

Métodos

Se incluyeron 2 grupos de pacientes consecutivos hospitalizados por neumonía por COVID-19 en los hospitales civiles de Brescia, Lombardía, Italia, entre el 4 de marzo y el 25 de marzo de 2020. El primer grupo incluyó sujetos con antecedentes de EC y el segundo a pacientes sin antecedentes de EC. Todos los pacientes tuvieron un diagnóstico de COVID-19 confirmado por laboratorio. Los datos demográficos, clínicos, de laboratorio, instrumentales, de tratamiento y de resultados se extrajeron de los registros médicos hospitalarios. La enfermedad renal crónica (ERC) se definió por la presencia de una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) ≤ 60 ml/min/m². Se calculó el puntaje de la *sequential organ failure assessment* (SOFA) para todos los pacientes. La sepsis y el shock séptico se definieron de acuerdo con la *2016 Third International Consensus Definition*. Las evaluaciones radiológicas incluyeron radiografía de tórax o tomografía computarizada (TAC). Se realizó análisis de gases en sangre en el momento de la hospitalización y posteriormente a partir de las indicaciones clínicas. Además, se analizaron los niveles plasmáticos de troponina T de alta sensibilidad (TnTas) y

propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP, por su sigla en inglés).

Los análisis estadísticos se realizaron con la versión 14 de Stata. El valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

Un total de 99 pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19 fueron incluidos (53 pacientes cardíacos y 46 no cardíacos). El promedio de edad fue de 67 ± 12 años, y 80 (81%) individuos eran varones. Entre los pacientes cardíacos, el 40% tenía antecedentes de insuficiencia cardíaca, el 36% tenía fibrilación auricular, el 30% tenía enfermedad coronaria y el 28% tenía ERC.

Al momento de ingreso, los pacientes cardíacos tenían más probabilidades de recibir tratamiento crónico con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un bloqueante del receptor de angiotensina o un inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina, anticoagulantes y estatinas. La fiebre al ingreso estuvo presente en el 42% de los pacientes. La radiografía de tórax demostró neumonía en todos los sujetos. No se encontraron diferencias al momento del ingreso en ninguna variable, excepto por una presión arterial más baja en los pacientes cardíacos. En lo referido a los parámetros de laboratorio, la única diferencia entre los grupos fueron los valores más altos de creatinina sérica, NT-proBNP y TnTas en los pacientes cardíacos.

Se necesitó soporte de oxígeno con fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) $\geq 50\%$ en la mitad de los participantes. Se utilizó ventilación no invasiva en el 19% de los pacientes. Dos enfermos necesitaron intubación. El apoyo ventilatorio o la intubación se excluyeron en 7 pacientes cardíacos y en 3 sujetos no cardíacos por su edad, comorbilidades o ambas.

Durante la hospitalización, el 26% de los pacientes falleció, el 15% presentó eventos tromboembólicos, el 19% sufrió síndrome de dificultad respiratoria aguda y el 6%, shock séptico. La mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes con EC, en comparación con aquellos no cardíacos (36% frente a 15%, $p = 0.019$; riesgo relativo: 2.35; intervalo de confianza del 95%: 1.08 a 5.09). Incluso después de excluir a los pacientes a quienes se les negó la intubación debido a comorbilidades o edad, la tasa de mortalidad se mantuvo más alta en los pacientes cardíacos que en los no cardíacos (26% frente a 9%; $p = 0.039$). La tasa de eventos tromboembólicos y de shock séptico durante la hospitalización también fue mayor en los enfermos cardíacos (23% frente a 6% y 11% frente a 0%, respectivamente). La muerte se produjo durante la hospitalización en un promedio de tiempo de 8 días en pacientes cardíacos y en un promedio de tiempo de 10 días en los sujetos no cardíacos. En comparación con los pacientes que estaban vivos, los que murieron eran

mayores y tenían más probabilidades de tener antecedentes de insuficiencia cardíaca, diabetes, enfermedad coronaria y ERC.

Además, tenían presión arterial sistólica más baja, puntaje SOFA más alto y más probabilidades de presentar una relación presión parcial de oxígeno (PaO₂)/FiO₂ < 300 mm Hg en el momento de la hospitalización.

Conclusiones

Los resultados del presente estudio indicarían que los pacientes hospitalizados con EC concomitante y COVID-19 tendrían un pronóstico extremadamente malo, en comparación con los sujetos sin antecedentes de EC, con mayor mortalidad, eventos tromboembólicos y tasas de shock séptico.



www.siicsalud.com/dato/resiic.php/163931

Comentario

Daniel Victor Ortigoza

Médico cardiólogo, Hospital Sirio Libanés; Comisión de Arritmias y Electrofisiología, Federación Argentina de Cardiología (FAC), Ciudad de Buenos Aires, Argentina

A fines de 2019 se describe una nueva infección viral producida por un coronavirus en el sudeste asiático, capaz de transmitirse de persona a persona por su principal vía, la aérea, como gotitas de *flügge*. Esta enfermedad, conocida como COVID-19, se extendió rápidamente a nivel global, por lo cual la Organización Mundial de la Salud (OMS) en marzo de 2020 la declara como pandemia.

En la región de Lombardía, norte de Italia, se situó uno de los epicentros impactantes en términos de mortalidad provocada por esta enfermedad. En el Hospital Civil de la ciudad de Brescia se registraron consecutivamente 99 pacientes con COVID-19 y neumonía, que fueron hospitalizados luego de ser diagnosticados por hisopado nasofaríngeo con pruebas positivas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), radiografía de tórax y tomografía axial computarizada de tórax. Estos pacientes fueron seguidos en 2 ramas de estudio, solo si completaban 14 días de internación.

El estudio fue observacional y demográfico, de 2 grupos comparativos, uno con antecedentes de enfermedad cardíaca ($n = 53$) y el otro sin enfermedad cardíaca ($n = 46$), con una edad promedio de 67 años, que en su gran mayoría fueron varones (81%); los participantes fueron de características homogéneas, excepto en el grupo con enfermedad cardíaca, quienes tenían una edad promedio mayor y determinaciones de laboratorios con niveles más elevados de creatinina sérica, propéptido natriurético cerebral amino terminal (NT-proBNP) y troponina T de alta sensibilidad (TnT).

El período de seguimiento fue de 3 semanas durante el mes de marzo de 2020. Con respecto a

los decesos, la mortalidad fue significativamente mayor en el grupo de enfermos cardíacos vs. no cardíacos (35.8% vs. 15.2%, $p = 0.019$), y más de la mitad de los pacientes con cardiopatía tuvieron complicaciones graves, como el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), shock séptico y eventos tromboembólicos (ETE). Además, casi una quinta parte de los pacientes requirieron ventilación no invasiva; los individuos que necesitaron intubación y ventilación mecánica fueron excluidos del estudio. La media de óbito fue de 8 días para el primer grupo y 10 días para el segundo grupo.

Los sujetos con neumonía por COVID-19 y enfermedad cardíaca vs. los no cardíacos tuvieron más ETE (26% vs. 6%, $p = 0.1$) y shock séptico (11% vs. 0%, $p = 0.02$)

En la rama de estudio de pacientes con enfermedad cardíaca que tuvieron peores resultados evolutivos, se destacan la preexistencia al momento de la admisión hospitalaria de dislipidemia, fibrilación auricular, estenosis aórtica grave, insuficiencia cardíaca, daño miocárdico, enfermedad renal crónica y anomalías de laboratorio (linfopenia, niveles elevados de productos de degradación del fibrinógeno, como el dímero-D); también se observaron elevados la TnT y el NT-proBNP, así como la procalcitonina, como precursor de la calcitonina e indicador de infección.

Con respecto a los ETE de los pacientes internados con neumonía por COVID-19 ($n = 15$), fueron tratados con heparina de bajo peso molecular (HBPM), sobre todo aquellos que, además del ETE, se le agregaba una determinación elevada del dímero-D. Su uso fue aceptado incluso en quienes padecían coagulopatía por consumo de factores de la coagulación provocada por la sepsis.

Cuando se compara sobrevivientes y no sobrevivientes, y se analiza el nivel de biomarcadores como TnT y NT-proBNP al momento de la admisión hospitalaria, al elevarse sus valores muestran que son indicadores útiles en cuanto a peor evolución clínica, sobre todo si el primer marcador (TnT) forma una curva de valores descendentes. Esta caída en las determinaciones muestra un parámetro que acompaña a las externaciones hospitalarias tempranas; con respecto al NT-proBNP, alcanzó significación estadística al demostrar que es un predictor de mortalidad.

Los pacientes que usaron como tratamiento inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina/bloqueante de los receptores de angiotensina/inhibidor de los receptores de angiotensina y neprilisina, no tuvieron diferencia estadística al ser comparados en el uso de dichos fármacos entre sobrevivientes y no sobrevivientes ($p = 0.24$), aunque hubo una alta suspensión de estos tratamientos debido a hipertensión arterial grave.

La crítica al estudio es por la modalidad de selección de los pacientes incluidos y el pequeño tamaño de la muestra. Por lo tanto, los datos hallados pudieron haber influido en los resultados, pero sin lugar a dudas, al ser comparado con otros estudios relacionados en pacientes con COVID-19, la información obtenida demuestra que las comorbilidades cardíacas aportan un factor agravante.

Para concluir, este estudio nos deja como enseñanza que los pacientes con COVID-19 con neumonía, que además presentan enfermedad cardíaca, tienen mayor tasa de ETE, shock séptico y alta mortalidad durante el período de hospitalización, en comparación con el grupo que no presenta dicha comorbilidad.

Eficacia y seguridad del tratamiento antiviral en la COVID-19

Beijing, China

Canadian Medical Association Journal 192(25):1-11, Jun 2020

Hasta ahora, ningún tratamiento antiviral utilizado en pacientes con COVID-19 se asoció con beneficios clínicos indudables. Se requieren más estudios para la administración confiable de estas formas de terapia.

Hasta el 30 de abril de 2020, la enfermedad por el nuevo coronavirus 2 (COVID-19, por su sigla en inglés) causó más de 210 000 decesos en todo el mundo, entre los más de tres millones de sujetos infectados. El agente responsable de la COVID-19 es el nuevo betacoronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (*severe acute respiratory syndrome* [SARS] CoV-2), con características similares al SARS-CoV y al coronavirus del síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS, por su sigla en inglés). Si bien están en marcha numerosos estudios con diversos tratamientos para la COVID-19, las estrategias actuales de terapia se basan esencialmente en la experiencia observada en el contexto del tratamiento de pacientes con infección por SARS-CoV y MERS. El objetivo de la presente revisión sistemática con metanálisis fue establecer recomendaciones para los distintos antivirales administrados en pacientes con COVID-19, SARS, MERS e influenza.

Pacientes y métodos

Para el estudio se siguieron las pautas *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA). Los artículos publicados en cualquier idioma hasta abril de 2020 se identificaron mediante búsquedas en Medline, Embase, el *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), PubMed, 3 bases de datos de la China (*China National Knowledge Infrastructure* [CNKI], *Wanfang* y *SinoMed*), *medRxiv* y *Chinaxiv*. Los fármacos analizados fueron ribavirina, cloroquina, hidroxiclороquina, umifenovir, favipiravir, interferón y lopinavir/ritonavir. Los

criterios de valoración estudiados fueron la eficacia clínica (mortalidad, índice de asistencia ventilatoria mecánica, duración de la internación en unidades de cuidados intensivos [UCI], duración de la internación, evolución virológica, índice de progresión de la enfermedad o alivio de los síntomas) y la seguridad (efectos adversos sintomáticos y graves). Se analizaron estudios clínicos controlados y aleatorizados, estudios de cohorte y estudios de casos y controles. El riesgo de sesgo se determinó con los criterios Cochrane y con la escala de Newcastle-Ottawa; la fortaleza de las recomendaciones se estableció con el sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Mediante métodos de efectos aleatorios de Mantel-Haenszel o de DerSimonian y Laird se estimaron los *risk ratios* (RR) o los *odds ratios* (OR) y se calcularon las diferencias de riesgo. Las poblaciones analizadas incluyeron pacientes con COVID-19 no grave y con COVID-19 grave; se aplicó la definición de neumonía de la Organización Mundial de la Salud: fiebre o sospecha de infección del tracto respiratorio más uno de los siguientes criterios: frecuencia respiratoria de más de 30 por minuto, dificultad respiratoria grave o saturación periférica de oxígeno (SpO_2) del 93% o menos.

Resultados

Fueron evaluados 19 estudios realizados en la China, Arabia Saudita, Singapur, los Estados Unidos, Francia y Canadá. Siete estudios fueron de diseño clínico controlado y aleatorizado, 11 fueron ensayos de cohorte y un trabajo fue de casos y controles. En los estudios se incluyeron pacientes con COVID-19 ($n = 12$), MERS ($n = 2$), SARS ($n = 4$) e influenza ($n = 1$).

Las intervenciones evaluadas fueron ribavirina ($n = 3$), hidroxiclороquina ($n = 5$), favipiravir ($n = 3$), interferón ($n = 3$), lopinavir/ritonavir ($n = 2$), umifenovir ($n = 1$), ribavirina e interferón ($n = 1$) y umifenovir y lopinavir/ritonavir ($n = 1$). Al momento de la redacción del trabajo no se disponía de estudios efectuados con remdesivir.

Se encontró evidencia de muy baja calidad para los beneficios de las intervenciones terapéuticas evaluadas, en pacientes con COVID-19 grave y COVID-19 no grave. La única excepción fue para el tratamiento con lopinavir/ritonavir, para el cual la evidencia de baja calidad sugirió una reducción de la internación en UCI (diferencia de riesgo de 5 días menos; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0 a 9 días) y de la internación global (diferencia de 1 día menos; IC 95%: 0 a 2 días). En relación con los parámetros de seguridad, la evidencia disponible fue de calidad baja o muy baja, con excepción del tratamiento con lopinavir/ritonavir, en cuyo caso, la evidencia de calidad moderada sugirió un aumento del riesgo de diarrea, náusea y vómitos.

Conclusión

Los resultados globales de la revisión sistemática con metanálisis no aportaron evidencia firme para ninguna de las



Información adicional en www.siicsalud.com; otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

intervenciones terapéuticas analizadas, en pacientes con COVID-19. Solo se encontró evidencia de baja calidad para el tratamiento con lopinavir/ritonavir, en relación con el acortamiento de la internación y de la internación en UCI.



www.sicisalud.com/dato/resiic.php/164001

Comentario

Jaime Javier Cantú Pompa

Médico gastroenterólogo, Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, México

Ante la presente pandemia, el tratamiento antiviral contra el SARS-CoV-2 se ha planteado como una posibilidad dentro de los recursos para su tratamiento. El artículo a comentar resume la información disponible en relación con los antivirales para el tratamiento del SARS-CoV-2 y, quizás de forma no sorprendente, concluye que no hay evidencia convincente para su uso. Es importante resaltar que esto no significa que no pudieran llegar a ser útiles, sino que, bajo la perspectiva de la evidencia clínica actual, la cual tiene deficiencias, no parecieran serlo. Por ello, las conclusiones del presente trabajo son contingentes. Parece prudente para el clínico mantenerse a la expectativa y atento a la generación de nuevo conocimiento sobre la utilidad de estos fármacos para la COVID-19. Por otro lado, los eventos adversos siempre son una consideración al usar este tipo de fármacos, y el trabajo atina en resumir los principales efectos adversos por agente. Esto para que el clínico realice su propio juicio en cuanto a la relación riesgo/beneficio. Asimismo, esta revisión no incluye información sobre el remdesivir. Lo que no menciona este trabajo, pero es importante resaltar, es considerar cuáles serían los desenlaces primarios deseables para este tipo de fármacos, los cuales, a modo de propuesta personal, serían el impacto en la mortalidad, la necesidad de cuidados intensivos o la intubación, y que justifican su uso clínico. Esto último, ningún fármaco lo ha demostrado, solamente se ha documentado impacto en los días de enfermedad o en la carga viral. Por otro lado, el trabajo aborda su tratamiento en cualquier grado de gravedad, de la COVID-19; sabemos que, de acuerdo con la gravedad, se refleja la utilidad que las posibles estrategias terapéuticas propuestas puedan llegar a tener. Esto, extrapolando lo ya documentado en el abordaje de la anticoagulación y el uso de esteroides en la misma COVID-19. Por lo tanto, la valoración de los desenlaces debiera, al menos, ajustarse para COVID-19 grave y ambulatoria. Como ya se mencionó, la evidencia de la que se dispone es poca y de escasa calidad, por lo que es necesaria la realización de estudios clínicos en los que se evalúen los antivirales para su uso en el tratamiento de la COVID-19. Por el momento, el uso de estos fármacos para la COVID-19 debería de ser exclusivo de ensayos clínicos.

Comorbilidades preexistentes y mortalidad por COVID-19

Hershey, EE.UU.

PLoS One 1-16, Ago 2020

Los pacientes con COVID-19 y enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad renal crónica y cáncer tienen riesgo más alto de mortalidad, en comparación con los enfermos sin estos trastornos subyacentes. La prevención de la infección y las estrategias terapéuticas dirigidas a estos grupos particulares de riesgo podrán mejorar la supervivencia.

El número de casos de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) sigue en rápido aumento; la evolución es particularmente desfavorable en pacientes con enfermedades crónicas preexistentes. La COVID-19 se ha expandido a más de 180 países, ha afectado a más de 12 millones de habitantes y ha ocasionado la muerte en más de 500 000 personas. La información en conjunto indica que los pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV), hipertensión arterial (HTA), diabetes, enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad hepática crónica, cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/sida tienen más riesgo de mortalidad por COVID-19.

Sin embargo, los estudios que analizaron la influencia de estas comorbilidades preexistentes sobre la mortalidad por COVID-19 no mostraron resultados uniformes, posiblemente en relación con las metodologías heterogéneas y las fuentes de sesgo no tenidas en cuenta.

El coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (*severe acute respiratory syndrome* [SARS]-CoV-2), el agente etiológico de la COVID-19, interactúa con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), el sitio de fijación del virus a las células en el corazón, los riñones y las células alveolares pulmonares de tipo II. Se ha sugerido que la utilización previa de bloqueantes de los receptores de angiotensina podría aumentar la expresión de la ECA2 y, por lo tanto, la posibilidad de ingreso del virus a las células del organismo. Esta teoría, sin embargo, no ha sido confirmada.

El objetivo de la presente revisión sistemática con metanálisis fue analizar la asociación entre un amplio espectro de afecciones crónicas y la mortalidad, en pacientes con COVID-19; la mayoría de los estudios se publicó en China, pero también se identificaron trabajos publicados en Europa, África y los Estados Unidos.

Métodos

El estudio se realizó con las pautas *Preferred Reported Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) y *Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology* (MOOSE). Los artículos publicados entre el 1 de diciembre de 2019 y el 7 de julio de 2020 se identificaron

mediante búsquedas bibliográficas en PubMed (Medline), OVID, SCOPUS, el *Joana Briggs International EBP* y bases de datos de la *Cochrane Library*. Se incluyeron estudios en los cuales se evaluaron pacientes internados por COVID-19, de manera independiente de la edad, en los que se consideró la preexistencia de una de 11 enfermedades crónicas (ECV, HTA, diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cerebrovascular, ERC, cáncer, EPOC, asma y VIH/sida). En los estudios, el criterio principal de valoración debía ser la mortalidad por COVID-19 en pacientes con estas afecciones subyacentes, respecto de sujetos internados sin estas entidades crónicas. Se incluyeron estudios aleatorizados y controlados (prospectivos y retrospectivos), las series de casos con al menos 10 pacientes y los estudios de casos y controles. El diagnóstico de COVID-19 debía basarse en las guías de la Organización Mundial de la Salud; los riesgos se estimaron como *odds ratios* (OR), *risk ratios* (RR) o *hazard ratios* (HR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). La calidad de los estudios se determinó con la escala de Newcastle-Ottawa (NOS); la heterogeneidad entre los estudios se determinó con el estadístico I^2 y el estadístico Q de Cochran. Todos los análisis se realizaron con modelos de efectos aleatorios.

Resultados

Para el metanálisis se consideraron 25 estudios en los cuales se analizaron las asociaciones entre 11 enfermedades crónicas y la mortalidad en pacientes internados por COVID-19. En total se analizaron 65 484 pacientes de 61 años en promedio (57% de sexo masculino). La heterogeneidad global entre los estudios fue intermedia ($I^2 = 49\%$; $p = 0.02$), los trabajos tuvieron bajo sesgo de publicación y fueron de calidad alta (mediana de 7 puntos en la NOS [5 a 9]). Un total de 19, 3, 1 y 1 estudios se llevaron a cabo en China, los Estados Unidos, Italia y Sudáfrica, respectivamente. Entre los 14 trabajos que analizaron el riesgo de mortalidad en asociación con enfermedades preexistentes, 7 refirieron correlaciones estadísticamente significativas. El RR para la mortalidad por COVID-19 y la ECV estuvo entre 0.72 y 8.89, mientras que el RR global fue de 2.25, es decir riesgo de mortalidad alrededor de 2 veces más alto.

La ECV (RR: 2.25; IC 95%: 1.60 a 3.17, 14 estudios), la HTA (RR: 1.82; IC 95%: 1.43 a 2.32, 13 estudios), la diabetes (RR: 1.48; IC 95%: 1.02 a 2.15, 16 ensayos), la insuficiencia cardíaca congestiva (RR: 2.03; IC 95%: 1.28 a 3.21, 3 trabajos), la ERC (RR: 3.25; IC 95%: 1.13 a 9.28, 9 estudios) y el cáncer (RR: 1.47; IC 95%: 1.01 a 2.14, 10 estudios) se asociaron con riesgo aumentado de mortalidad por COVID-19.

Conclusión

Según los resultados de la presente revisión sistemática con metanálisis, en pacientes internados por COVID-19, la presencia de

ECV, HTA, diabetes, enfermedad cardíaca congestiva, ERC y cáncer se asocia con el riesgo más alto de mortalidad. Estas poblaciones de enfermos requieren un abordaje multidisciplinario y terapias específicamente adaptadas para reducir el riesgo de mortalidad.



www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164456

Comentario

María Luz Gunturiz Albarracín

Médica, Investigadora Científica, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia

La COVID-19 es una enfermedad multisistémica de la que aún se desconocen algunos de sus signos, síntomas y costo total en vidas humanas. Además, se cuenta con datos e información limitados acerca del impacto de las afecciones preexistentes y si todas ellas aumentan el riesgo de enfermarse gravemente a causa de la COVID-19. Los síntomas generales de la COVID-19 son relativamente inespecíficos y similares a los de otras infecciones virales comunes dirigidas a las vías respiratorias, e incluyen fiebre, tos, mialgia y falta de aliento, entre otros. Su espectro clínico varía desde enfermedad leve con signos y síntomas inespecíficos de afección respiratoria aguda, hasta neumonía grave con insuficiencia respiratoria y shock séptico. Además, se ha descrito la existencia de infección asintomática; sin embargo, las investigaciones para elucidar la prevalencia real de la enfermedad y la verdadera tasa de mortalidad relativa aún están en desarrollo a nivel mundial.^{1,2} De acuerdo con los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), las personas de cualquier edad con ciertas afecciones subyacentes tienen mayor riesgo de enfermarse gravemente a causa de la COVID-19. Dichas afecciones, además de las enfermedades crónicas mencionadas por Ssentongo y col.,³ incluyen: cáncer; enfermedad renal crónica (ERC); enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); obesidad; diabetes mellitus tipos 1 y 2; asma; estado inmunodeprimido por trasplante de órganos; cuadros cardíacos graves, como insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria o miocardiopatías; hipertensión arterial o presión arterial alta; anemia drepanocítica, enfermedad cerebrovascular; fibrosis quística; inmunodeficiencias, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); uso de corticosteroides o de otros fármacos que debilitan el sistema inmunitario; cuadros neurológicos, como demencia; enfermedad hepática; fibrosis pulmonar; talasemia, y ser fumador, entre otras.⁴ Además, y de acuerdo con la Federación Internacional de Ginecología

y Obstetricia (FIGO),⁵ es importante considerar el impacto potencial de la hiperglucemia y la hipertensión arterial preexistentes en el resultado de la COVID-19 en las embarazadas. Por otra parte, aunque se ha descrito que los niños tienen bajo riesgo de enfermarse gravemente con COVID-19, aquellos con complejidades médicas, como las afecciones neurológicas, genéticas o metabólicas, o con enfermedad cardíaca congénita, tienen alto riesgo de enfermarse.⁴ Lo que ya está más que esclarecido es que el riesgo de presentar síntomas graves por COVID-19, puede aumentar en las personas mayores y en aquellas de cualquier edad que tienen problemas de salud graves como los mencionados anteriormente, y en individuos en condiciones de pobreza, ya que está ampliamente descrito que la incidencia de factores de riesgo como la diabetes, la hipertensión arterial y la obesidad es generalmente mayor entre las personas de escasos recursos. Por ejemplo, en Argentina y Uruguay, la prevalencia de algunos de esos factores de riesgo es de entre 5% y 8% más alta en las personas con bajos niveles de educación que entre las más educadas, y es más probable que los pobres tengan comorbilidades que aumenten el riesgo de padecer complicaciones por el virus.^{2,6,7} Sumado a ello, gran parte de la población no sabe que presenta algún factor de riesgo y no está consciente de los problemas de salud subyacentes, que son relevantes para la gravedad de la COVID-19.

Para América Latina y el Caribe, que no están incluidos en el artículo de Ssentongo y col., se estima que 137 millones de personas (21% de su población) tienen, al menos, un factor que los pone en mayor riesgo de padecer en forma grave COVID-19, de acuerdo con el *Global Burden of Disease Study*. La prevalencia de una o más afecciones es de aproximadamente el 48% para las personas de 50 años o más y del 74% para las de 70 años o más. Datos recientes de encuestas de salud representativas a nivel nacional en Argentina, Brasil, Ecuador, Guyana, México, Perú y Uruguay, muestran que la prevalencia de obesidad, hipertensión arterial y colesterol alto en personas mayores de 20 años, es superior al 30% en la mayoría de los países, y más del 40% en otros como México.^{2,6,7}

Se ha informado que las enfermedades no transmisibles –como las cardíacas, el cáncer y los accidentes cerebrovasculares– son las principales causas de muerte en las Américas, con una tasa de mortalidad para enfermedades no transmisibles de 427.6 personas por cada 100 mil habitantes en toda la región, siete veces más alta que la tasa de mortalidad por enfermedades infecciosas, con 59.9 personas por 100 mil habitantes. En los adultos, las tasas de sobrepeso y obesidad son muy elevadas: el 64% de los hombres y el 61% de las mujeres tienen sobrepeso u obesidad y, además, el 39% de los adultos no realiza suficiente actividad física. La presión arterial alta afecta al 21% de los varones y al 15% de las mujeres, mientras que la diabetes mellitus lo hace al 9% y al 8%, respectivamente.^{2,8}

Es de mencionar que las tasas de mortalidad pueden estar sobreestimadas o subestimadas en todos los países, ya que en los servicios de salud que están sobrecargados por la respuesta pandémica, es posible que algunas muertes que no son causadas directamente por COVID-19, sino por causas complejas frecuentes en los decesos de personas con comorbilidades de base, sean atribuidas indirectamente a la COVID-19. Sin embargo, también puede ocurrir que en personas fallecidas con cuadros leves o moderados no se atribuya la COVID-19 como causa de muerte, sino que se asigne incorrectamente una causa de muerte más general.⁹ De acuerdo con lo anterior, es importante que a nivel clínico se tenga actualizada la lista de enfermedades preexistentes asociadas con mayor riesgo de COVID-19, con base en resultados de investigaciones a nivel mundial, con el fin de prestar la mejor atención posible a los pacientes, e informar a las personas acerca de cuál es su nivel de riesgo con el objetivo de generar conciencia de manera de poder tomar decisiones individuales acerca de la prevención de la enfermedad, como bien lo mencionan Ssentongo y col., en el artículo que sirve de base para este comentario.

Referencias bibliográficas

1. Puig-Domingo M, Marazuela M, Giustina A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine* 68(1):2-5, 2020.
2. Gunturiz ML. Comportamiento del hipotiroidismo, diabetes y la obesidad en tiempos de pandemia de COVID-19. *Rev ALAD* 10:112-123, 2020.
3. Ssentongo P, Ssentongo AE, Heilbrunn ES, Ba DM, Chinchilli VM. Association of Cardiovascular Disease and 10 Other Pre-existing Comorbidities with COVID-19 Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS One* 15(8):e0238215, 2020.
4. CDC. Enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19). Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>.
5. Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia. Enfermedades no transmisibles y COVID-19. Disponible en: <https://www.figo.org/es/enfermedades-no-transmisibles-y-covid-19>.
6. Clark A, Jit M, Warren-Gash C, Guthrie B, Wang HHX, Mercer SW, et al. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *The Lancet* 2020. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30264-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30264-3).
7. Berliński S, Gagete-Miranda J, Vera-Hernández M. Los problemas de salud, la pobreza y los desafíos de COVID-19 en América Latina y el Caribe. Disponible en: <https://blogs.iadb.org/ideas-que-cuentan/es/los-problemas-de-salud-la-pobreza-y-los-desafios-de-covid-19-en-america-latina-y-el-caribe/> [consultado el 10 de septiembre de 2020].
8. Organización Panamericana de la Salud. Últimos "Indicadores Básicos" de la OPS arrojan luz sobre la situación de salud en las Américas. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14960:ultimos-indicadores-basicos-de-la-ops-arrojan-luz-sobre-la-situacion-de-salud-en-las-americas&Itemid=1926&lang=es. Acceso julio 10 de 2020.
9. Álvarez Castaño VH. Ministerio de Salud y Protección Social. Exceso de mortalidad en Colombia 2020. Junio 23 de 2020.



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

COVID-19, corazón y sistema inmunitario

Ottawa, Canadá

Circulation 1-31, Abr 2020

En este artículo los autores revisan la información actualizada de la repercusión de la COVID-19 en los sistemas cardiovascular e inmunitario, y se plantean las cuestiones pendientes a resolver en un futuro.

Si bien la COVID-19 principalmente es una infección respiratoria, tiene efectos sistémicos importantes, incluido a nivel cardiovascular e inmune. Los pacientes infectados con antecedentes de enfermedad cardiovascular (ECV) experimentan resultados desproporcionadamente peores, con incremento significativo en la mortalidad.

Por otro lado, entre el 8% y el 28% de los infectados elevan la troponina. La troponina, el péptido natriurético (BNP), la presencia de ECV subyacente y los factores de riesgo cardiovascular tienen valor pronóstico negativo.

Se considera que el 81% de los infectados tienen síntomas leves, el 14% síntomas graves con necesidad de internación y el 5% se enferma gravemente y requiere ventilación. Las diferencias en la respuesta probablemente son el resultado de la carga viral, la respuesta inmune, la edad y la presencia de comorbilidades.

La superficie del coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2, por su sigla en inglés) presenta múltiples glucoproteínas *spike*, con 2 subunidades (S1 y S2), que sobresalen de la superficie. Si bien el dominio de unión al receptor conservó la configuración general del SARS-CoV, la estructura 3D del sitio de unión se observa más compacta, con una estabilidad y afinidad de unión al receptor potencialmente mejorada.

Es posible la diseminación viral al hablar o cantar, sin la necesidad de toser o estornudar, lo que en parte explica su infectividad. La capacidad proliferativa viral y la posibilidad de propagación en individuos asintomáticos, incluidos niños y adultos jóvenes, y también antes de que aparezcan los síntomas (propagación presintomática), aumenta aún más su capacidad de transmisión.

Con un 25% a 50% de infectados asintomáticos, las medidas de contención tradicionales basadas solo en los síntomas son menos efectivas. Es necesario el rastreo de contactos mediante pruebas de diagnóstico que, si se implementan de manera eficaz, pueden evitar cientos de miles de casos.

La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) es el receptor para la internalización del SARS-CoV-2 que, en conjunto con la proteasa de membrana TMPRSS2 del huésped, prepara la proteína *spike* viral para facilitar su ingreso celular. La presencia de TMPRSS2 mejora significativamente la infectividad viral.

La ECA2 es una proteína transmembrana,

con su dominio enzimático localizado en la superficie celular externa, donde transforma la angiotensina II en angiotensina 1-7, con función vasodilatadora y contrarreguladora del sistema renina-angiotensina. La disminución de la ECA2 inducida por el virus puede alterar su función de modulación inmunitaria, disminuir su papel antiinflamatorio y aumentar los efectos de la angiotensina II.

TMPRSS2 y ECA2 se expresan en pulmón, corazón, intestino, músculo liso, hígado, riñón, neuronas y células inmunes. Su distribución puede ayudar a explicar los síntomas o los hallazgos de laboratorio.

La linfopenia se observa en más del 80% de los pacientes, su gravedad es un indicador pronóstico muy importante. En los pacientes que fallecen se observan reducciones marcadas de linfocitos T CD4+ y CD8+, y un predominio relativo de monocitos y macrófagos en los órganos comprometidos, principalmente pulmón.

En el envejecimiento del sistema inmunitario hay linfopenia progresiva con desgaste de las células T CD4+ y disminución de la función reguladora de las células T, que conduce a la proliferación de linfocitos homeostáticos, con propensión a respuestas inflamatorias autoinmunes y excesivas.

En pacientes con respuestas inmunes disfuncionales, hay señales de advertencia incipientes, como linfopenia, liberación de troponina, BNP elevado, marcadores inflamatorios crecientes como proteína C-reactiva y distintas interleucinas.

El músculo liso vascular tiene receptor ECA2 y proteasa TMPRSS2 que facilita la entrada y proliferación viral local. Se descubrió en tejido pulmonar y otros órganos afectados inflamación y trombosis microvascular. También se observó vasculitis distal con acrosíndrome y dishidrosis en dedos de pacientes infectados. Los signos de vasculitis cutánea se consideran indicios tempranos de infección por SARS-CoV-2.

Los macrófagos activados pueden liberar citoquinas que promoverán la expresión de moléculas de adhesión con activación endotelial, infiltración por células inflamatorias e inflamación vascular. El endotelio disfuncional se vuelve proadhesivo y procoagulante. También los macrófagos pueden liberar factores procoagulantes.

La microangiopatía y los microtrombos pueden predisponer a microinfartos en varios órganos.

La presencia de vasculitis y estado protrombótico puede conducir a mayor frecuencia de embolia pulmonar, con agravamiento de la hipoxemia, que en combinación con la tormenta de citoquinas.

La disminución de ECA2 en el corazón, secundaria a la interacción virus-receptor, probablemente sea parte del mecanismo de defensa del huésped en respuesta a la infección, para limitar la continua proliferación viral. Sin embargo, la

consecuencia potencial es la disminución del papel esencial de ECA2, con efectos no contrarrestados de la angiotensina II.

La fase inicial de esta infección puede cursar con lesión cardíaca y liberación de troponina. La liberación de «señales de peligro» en pacientes con respuesta inmune aumentada puede amplificar aún más el daño miocárdico.

Muchos pacientes fallecen a causa de paro cardíaco, probablemente como resultado de una combinación de compromiso cardíaco primario y de compromiso sistémico.

Una pequeña proporción de pacientes puede tener compromiso cardíaco, incluidas miocardiopatía, miocarditis o insuficiencia cardíaca. Se observan arritmias ventriculares y supraventriculares, y es necesario controlar la prolongación del QT, que puede ocurrir como una combinación de miocarditis y efectos secundarios de fármacos, como la cloroquina y la hidroxicloroquina.

En la actualidad no hay tratamientos probados, si bien existen sitios en internet que recopilan información actualizada. La solución de salud pública más importante es una vacuna eficaz para la amplia población que permanece en riesgo; la glucoproteína *spike* es un objetivo antigénico ideal para la producción de vacunas.

Mientras la pandemia evoluciona, la cantidad de personas recuperadas aumentará. Existen muchos interrogantes sin respuesta, como los relacionados con la inmunidad a largo plazo o si la IgG producida tendrá suficiente capacidad de neutralización. Es importante saber cuántas personas de la población finalmente adquieren inmunidad y si habrá una vacuna eficaz para la población restante no expuesta, así como la posible mutación continua del virus, cuál es el reservorio natural y si existen suficientes portadores asintomáticos que puedan reiniciar otro ciclo infeccioso.



www.siicsalud.com/dato/resiic.php/163491

Comentario

Daniel Piskorz

Médico, Instituto de Cardiología, Sanatorio Británico, Rosario, Argentina. Expresidente de la Federación Argentina de Cardiología. Coordinador del Consejo de Epidemiología y Prevención Cardiovascular. Miembro del Comité de Expertos de Cardiología, Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).

Con el inicio de la epidemia del coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2, por su sigla en inglés) en diciembre de 2019 en Wuhan, China, pasando por la declaración de pandemia por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo de 2020 (mediante un mensaje de su Director General, Tedros Adhanom Ghebreyesus) luego

de infectar a más de 120 000 personas de 100 países y haber causado más de 4300 muertes, con la nominación como enfermedad por coronavirus-19 (COVID-19), hasta llegar al presente (con una curva en evolución mundial creciente, que se aproxima a casi 8 000 000 de casos confirmados, y cerca de 450 000 muertes relacionadas en 188 países), mucho se ha investigado y avanzado en un muy breve período. Pero se requiere mucha más investigación y desarrollo para alcanzar, al menos, cierto grado de certidumbre en el conocimiento, empañado además por una pandemia de información, en algunos casos fraudulenta.^{1,2}

La mayor tasa de casos confirmados de SARS-CoV-2 por 100 000 individuos se concentra entre los 30 y los 60 años de edad; sin embargo, su mayor mortalidad se observa en sujetos mayores de estas edades. Esto se debe a la mayor fragilidad de los individuos mayores, ya que los años de vida, en sí mismos, son un potente marcador de riesgo; a esto se asocia la presencia de comorbilidades (como obesidad, diabetes mellitus, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o el antecedente de cáncer o enfermedades hematológicas malignas recientes.³ Sin embargo, la mayoría de los estudios devienen de análisis transversales de muestras poblacionales, en las que, a pesar de aplicarse técnicas estadísticas que potencialmente podrían corregir sesgos de selección y factores de confusión, estos no pueden ser absolutamente descartados.

La expresión clínica de la infección por SARS-CoV-2 es muy variable, desde los estados completamente asintomáticos hasta los casos más graves con síndrome de activación macrofágica (SAM) y tormenta de citoquinas, lo que precipita un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y muerte. Las variables que se vinculan con esta evolución tan diversa no se han dilucidado completamente, pero sí es conocido que la enzima convertidora de angiotensina 2 y su receptor se expresan en múltiples estirpes celulares, como las alveolares pulmonares tipo II, los miocitos cardíacos, el endotelio vascular o los hepatocitos, lo que podría explicar el compromiso multiorgánico de los pacientes más gravemente enfermos. Otros receptores de superficie celular han sido considerados en la facilitación del ingreso del SARS-CoV-2 a las células humanas, como la serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2), los receptores de ácido siálico o el inductor de la metaloproteína de la matriz extracelular o basigina (CD147), los cuales se expresan fundamentalmente en el endotelio vascular, y justifican la detección de partículas virales en el espacio peritubular renal y las células endoteliales de los capilares glomerulares, en muestras de intestino delgado y en el intersticio pulmonar, asociado con proliferación de células inflamatorias y evidencias de apoptosis.^{4,5} Es por ello que esta infección viral puede ser considerada como una endotelitis. A nivel miocárdico, la injuria tisular se observa en un tercio de los pacientes hospitalizados con

COVID-19, y los sujetos con enfermedad cardiovascular previa se encuentran más predispuestos a padecer lesión en el tejido cardíaco; más aún, manifestaciones menores de esta injuria miocárdica, expresadas como elevaciones de la troponina I en el rango de 0.03 a 0.09 ng/ml, se asocian con mayor mortalidad hospitalaria.^{6,7} La miocarditis humana vinculada con el coronavirus resultaría de una combinación de injuria viral directa y daño tisular asociado con la respuesta inmune del huésped, que se expresa por alteraciones electrocardiográficas, deterioro de la función ventricular y, como se mencionó previamente, elevación de biomarcadores serológicos. Un estudio ecocardiográfico permitió observar que cerca del 40% de los pacientes hospitalizados presentan dilatación y disfunción ventricular derecha, mientras que la disfunción diastólica y sistólica del ventrículo izquierdo solo se observó en aproximadamente uno de cada seis sujetos. Los individuos con troponinas elevadas se caracterizan por presentar peor función ventricular derecha, pero no izquierda. Se detectó deterioro clínico en el 20% de los casos, lo cual se debe fundamentalmente a progresión de la disfunción de las cavidades derechas, contexto en el que, además, es más probable detectar trombosis venosas femorales.⁸ La resonancia magnética nuclear con realce tardío y la tomografía coronaria multicorte permiten definir la presencia de patentes inflamatorias miocárdicas en ausencia de lesiones coronarias significativas, al menos que estas existieran previamente. La presencia de arritmias potencialmente malignas, síndrome clínico de insuficiencia cardíaca aguda e infarto de miocardio sin lesiones angiográficamente significativas son hallazgos posibles.⁹ Una de las consecuencias centrales de la infección por coronavirus 2 es la alteración inmunomediada de la cascada de la coagulación y la fibrinólisis, inclusive en los casos más graves y fatales con características de coagulación intravascular diseminada, por lo que el daño miocárdico resultaría de la formación de microtrombos en la vasculatura, debido a un estado de hipercoagulabilidad, al mismo tiempo que se podría observar mayor riesgo de sangrado.¹⁰ La respuesta inmune adaptativa juega un papel central en la miocarditis aguda del SARS-CoV-2, pudiendo detectarse en más del 70% de los convalecientes de la infección viral células T CD8+ y CD4+. Los linfocitos T CD8+ migran hacia los miocardiocitos y causan inflamación del miocardio por medio de citotoxicidad mediada por células. En el síndrome de tormenta de citoquinas, en el que las citoquinas proinflamatorias se liberan hacia la circulación, la activación de los linfocitos T aumenta, lo que, a su vez, genera mayor liberación de citoquinas, es decir, un ciclo de retroalimentación positiva de activación inmune y daño miocárdico. Resulta muy interesante notar que entre el 40% y el 60% de los sujetos no expuestos al SARS-CoV-2 podrían presentar células T CD4+ reactivas, lo que sugiere la exposición previa a otros tipos de coronavirus invernales circulantes.¹¹

El futuro pospandemia genera gran incertidumbre para la salud de la humanidad. Muchas preguntas quedarán por resolver. ¿Las consecuencias cardíacas de la disfunción microvascular, la inflamación, la apoptosis y la necrosis miocitaria, y los procesos profibróticos consecutivos a la infección aguda generarán una onda de insuficiencia cardíaca pospandemia? ¿El tratamiento subóptimo de la infección por coronavirus 2 debido a la falta de estrategias terapéuticas con probados beneficios y la sobrecarga de trabajo de los sistemas sanitarios tendrá consecuencias? ¿Cómo impactará la reducción de las consultas médicas y las hospitalizaciones oportunas por afecciones cardíacas agudas debido al temor de los pacientes a concurrir a los centros de salud?¹²

Referencias bibliográficas

- Hua J, Shaw R. Corona virus (COVID-19) "infodemic" and emerging issues through a data lens: the case of China. *Int J Environ Res Public Health* 17:2309, 2020.
- Mehra MR, Ruschitzka F, Patel AN. Retraction—Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020 DOI: doi: 10.1016/S0140-6736(20)31324-6.
- The OpenSAFELY Collaborative; Williamson E, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.05.06.20092999> [consultado el 7 de mayo de 2020].
- Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, et al. Is COVID-19 an endothelial disease? Clinical and Basic Evidence. Disponible en: <https://doi.org/10.20944/preprints202004.0204.v1>
- Varga S, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30917-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30917-X)
- Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, et al.; on behalf of the Mount Sinai Covid Informatics Center. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized with COVID-19 Infection. *J Am Coll Cardiol* 2020, DOI: 10.1016/j.jacc.2020.06.007
- Ni W, Yang X, Liu J, et al. Acute Myocardial Injury at Hospital Admission is Associated with All-cause Mortality in COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020, DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.007
- Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, et al. The Spectrum of Cardiac Manifestations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – a Systematic Echocardiographic Study. *Circulation* 2020, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971
- Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: the possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm* 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.001>
- Atri D, Siddiqi HK, Lang JP, et al. COVID-19 for the Cardiologist: Basic Virology, Epidemiology, Cardiac Manifestations, and Potential Therapeutic Strategies. *JACC: Basic to translational Science* 5:518-536, 2020.
- Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. Targets of T cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell* 181:1-13, 2020.
- Thum T. SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression in the human heart: cause of a post-pandemic wave of heart failure? *Eur Heart J* 2020, doi:10.1093/eurheartj/ehaa410

COVID-19 y shock hiperinflamatorio en niños

Londres, Reino Unido

Lancet 1-2, May 2020

Se refieren los hallazgos clínicos de 8 niños, previamente asintomáticos, con síndrome hiperinflamatorio en el contexto de la pandemia de la enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19). El síndrome se caracterizó por compromiso de múltiples órganos, similar al que se observa en los pacientes con shock y enfermedad de Kawasaki.

El *South Thames Retrieval Service in London*, Reino Unido, brinda asistencia intensiva pediátrica y servicio de rehabilitación para alrededor de 2 millones de niños del sudeste de Inglaterra. Durante un período de 10 días, a mediados de abril de 2020, se comprobó un brote de shock hiperinflamatorio en 8 niños, con hallazgos similares a los de la enfermedad de Kawasaki atípica, a la enfermedad de Kawasaki con shock como síntoma de presentación o síndrome de shock tóxico; el número típico de niños con estas manifestaciones clínicas es de 1 o 2 por semana. En el presente estudio se refieren las características de estos 8 pacientes.

Todos los niños habían estado en perfecto estado de salud antes de la consulta; 6 enfermos eran descendientes afrocaribeños y 5 eran de sexo masculino. Con excepción de un paciente, los restantes estaban por encima del percentil 75 para el peso. Cuatro enfermos tenían antecedente de exposición familiar a enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés).

Las manifestaciones clínicas fueron similares en los 8 pacientes; todos presentaban fiebre (38 a 40 °C), exantemas variables, conjuntivitis, edemas periféricos, dolor generalizado en extremidades inferiores y manifestaciones gastrointestinales importantes. En todos los enfermos se constató progresión a shock vasopléjico caliente, refractario a la resucitación con fluidos, que motivó, finalmente, el tratamiento con noradrenalina y milrinona como terapia hemodinámica de sostén.

La mayoría de los enfermos no presentaba síntomas respiratorios; sin embargo, 7 pacientes debieron ser tratados con asistencia ventilatoria mecánica para lograr la estabilización cardiovascular. Además de la fiebre y el exantema persistentes, los pacientes presentaron derrame pleural, derrame pericárdico y ascitis, hallazgos sugestivos de un proceso inflamatorio difuso.

En todos los pacientes, las pruebas para la detección del coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo grave (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* [SARS-CoV-2]) fueron negativas en el lavado broncoalveolar o el aspirado nasofaríngeo. En 7 de los 8 niños no se aisló ningún germen, a pesar de claros indicios de inflamación o infección, como niveles altos de proteína

C-reactiva, procalcitonina, ferritina, triglicéridos y dímero-D. En el paciente restante se aislaron adenovirus y enterovirus.

Los hallazgos electrocardiográficos basales fueron inespecíficos; sin embargo, en la ecocardiografía se observaron anomalías en los vasos coronarios. En un paciente, estos trastornos evolucionaron con la formación de aneurismas gigantes en el transcurso de alrededor de 7 días después del alta de la unidad de cuidados intensivos (UCI) pediátricos. Un paciente presentó arritmia y shock refractario, requirió sostén extracorpóreo y falleció como consecuencia de un amplio infarto cerebrovascular. Se observó aumento importante de las enzimas cardíacas durante la internación, como marcador de compromiso del miocardio.

Todos los pacientes fueron tratados con gammaglobulina por vía intravenosa (2 g/kg) en las primeras 24 horas, y antibióticos (ceftriaxona y clindamicina). Posteriormente, 6 enfermos fueron tratados con 50 mg/kg de aspirina. Todos los enfermos fueron dados de alta de la UCI pediátrica después de 4 a 6 días de internación. A partir de ese momento, dos enfermos presentaron pruebas positivas para SARS-CoV-2 (incluido el paciente que falleció, en quien el virus se aisló después del deceso). Los enfermos que sobrevivieron están siendo estrictamente controlados para la detección de anomalías en las arterias coronarias.

En opinión de los autores, los hallazgos clínicos mencionados podrían reflejar un nuevo síndrome que afecta a niños previamente asintomáticos con infección por SARS-CoV-2; el síndrome hiperinflamatorio se caracteriza por compromiso de múltiples órganos, similar al que se observa en los pacientes con enfermedad de Kawasaki con shock como primera manifestación clínica. Indudablemente, la complejidad del cuadro clínico de los enfermos obliga a un abordaje multidisciplinario, con profesionales especializados en cuidados intensivos, cardiología, enfermedades infecciosas, inmunología y reumatología.

Los pediatras en general deben estar particularmente alertas a posibles pacientes con estos síntomas de presentación, para que la enfermedad sea rápidamente detectada y tratada. Al momento de la publicación del presente estudio, una semana después de la primera presentación, en la UCI pediátricos del *Evelina London Children's Hospital* se asistieron a más de 20 niños con signos y síntomas similares a los referidos en estos 8 enfermos. En total 10 pacientes (incluidos los 8 presentados en esta ocasión) presentaron anticuerpos contra SARS-CoV-2.



www.sicssalud.com/dato/resic.php/163682

Comentario

José Miguel Pujol

Médico especialista en Clínica Pediátrica, Terapia Intermedia, Hospital de Niños Superiora Sor María Ludovica, La Plata Argentina

Debo aclarar que formo parte de un equipo de profesionales de amplia trayectoria (entre 15 y 30 años de experiencia) que trabajamos en Terapia Intermedia en el Hospital de Niños Superiora Sor María Ludovica de La Plata, centro de referencia pediátrica de la provincia de Buenos Aires, Argentina. Hoy en día, la sala recibe pacientes sospechosos de COVID-19 o pacientes COVID-19 positivos. La provincia de Buenos Aires tiene 16 millones de habitantes, con una población de aproximadamente 3 600 000 menores de 14 años. Nos encontramos en la semana epidemiológica 24, y debido al aislamiento social y medidas de prevención (cuarentena de 80 días), los casos por el momento son escasos. Se espera un pico de contagios para la semana epidemiológica 28-29. Me parece un dato a destacar que en la revisión no todos los pacientes son positivos para RT-PCR SARS-CoV-2 por hisopado o lavado broncoalveolar. Teniendo en cuenta las características de cuadros de Kawasaki y de síndromes inflamatorios sistémicos, su probable etiología, casi siempre relacionada con infección viral pasada, en esta oportunidad creo que la infección viral por SARS-CoV-2 podría haber sido padecida en forma asintomática hace un tiempo y el mejor modo de constatarlo es con serología de anticuerpos IgM e IgG que nos mostraran cuáles pacientes presentaron COVID-19. Sería importante conocer el porcentaje y el número absoluto de linfocitos. En algunas series, la linfopenia se ha visto como marcador e indicador de mal pronóstico. Consideramos este como un marcador de pronóstico a tener en cuenta, al igual que la troponina y el pro-BNP. A su vez, en nuestra casuística de aproximadamente 85 pacientes sospechosos, hasta la actualidad hemos tenido solo 2 SARS-CoV-2 positivos, pero lo más llamativo es la no presencia de otros virus habituales para la época (ningún resultado positivo en la sala para virus sincitial respiratorio, adenovirus, entre otros). Esto parece ser un hecho habitual en situaciones de pandemia, en las que un virus es el dominante y los demás se retraen. En cuanto al tratamiento, no se refiere en el artículo si se utilizaron antivirales, en forma empírica o de acuerdo con resultados de RT-PCR SARS-CoV-2. Otro de los abordajes empleados en nuestro hospital ha sido el plasma de paciente convaleciente. Considero de vital importancia conocer lo que está sucediendo en los distintos centros pediátricos del mundo, dado lo desconocido de las distintas formas de presentación de esta enfermedad. Valga como ejemplo que hemos tenido una peritonitis apendicular con anatomía patológica acorde y con diagnóstico de COVID-19 positivo; esto hace poner atención en pacientes con abdomen agudo.

► Remita su carta a acise@siic.info. El estilo de redacción puede consultarse en www.siic.info/inst-castellano.php

COVID-19

Comentario científico sobre la base del resumen Aspectos negativos de la investigación apresurada en tiempos de pandemia



Sr. Editor:

Los tiempos han cambiado. Desde la descripción original de los casos en la ciudad china de Wuhan de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y la alarma subsiguiente a nivel global, con múltiples escenarios descriptos, han pasado poco más de seis meses. Este hecho inédito por sus características, ha

modificado el panorama de la investigación en general y la de las ciencias de la salud en particular.

Las pandemias se caracterizan por aumentos bruscos de los casos de enfermedad, y la COVID-19 no ha sido una excepción. Esta pandemia ha mostrado efectos muy positivos, como la rapidez en la secuenciación del genoma del agente etiológico SARS-CoV-2 o la disponibilidad de las primeras pruebas de amplificación genómica para diagnóstico a través de la reacción en cadena de la polimerasa (en poco más de 30 días desde el inicio). De la mano de ello, hemos visto un crecimiento exponencial en la investigación. Desde enero de 2020 hasta el 8 de junio de 2020 se han publicado más de 23 000 artículos relacionados con la COVID-19, en diferentes versiones, gran parte de ellos en formatos preliminares. Y ese número, lejos de disminuir, se mantiene y continúa en aumento. Por citar un ejemplo a la fecha, únicamente en PubMed se proporciona un acceso a 19 857 artículos relevantes,¹ con más de 1900 publicaciones en la última semana.

Pero, ¿es todo lo publicado veraz, oportuno y útil? En una editorial escrita por Glasziou y colaboradores² se mencionan algunos problemas relacionados con la avalancha de investigaciones y su calidad. Los autores mencionan que la disponibilidad de ensayos clínicos controlados para evaluar las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas es heterogénea, con una preocupante falta de trabajos sobre intervenciones no farmacológicas. Para agregar a ello, en los últimos días, dos de las más importantes revistas en ciencias médicas (The Lancet³ y NEJM⁴) retiraron publicaciones referidas al tratamiento con cloroquina e hidroxicloroquina, debido que a los autores no se les otorgó acceso a los datos sin procesar y no han podido validar las fuentes de los datos primarios.

Para el caso de los artículos en versión de preimpresión es incluso más preocupante, dado que son trabajos que no han sido revisado por pares (uno de los estándares para las publicaciones científicas de mayor calidad), varios de los cuales han sido retirados también por falta de evidencia e, incluso, fraudulencia.⁵

El otro punto crítico que mencionan los autores es la duplicación de trabajos. Si bien algunas réplicas de estudios pueden ser importantes, la mayoría redundan en una mala asignación de recursos. Como ejemplo se cita la dispersión de trabajos acerca de la utilidad de la hidroxicloroquina o la cantidad de revisiones sistemáticas que evalúan las mascarillas faciales. Una respuesta invaluable sería la creación de un portal centralizado y accesible de toda la investigación y síntesis en curso.

Ahora, ¿estamos aplicando los resultados de las investigaciones? Acompañados por el desarrollo de la pandemia, y con el contexto de incertidumbre generalizada, los jefes políticos de los diferentes gobiernos han incorporado a sus equipos investigadores y científicos para apoyar la toma de sus decisiones. Este punto no es novedoso en sí mismo, lo novedoso es el alcance y la repercusión que ha alcanzado. Los investigadores han cobrado protagonismo, incluso marcando decisiones con los hallazgos de las investigaciones, que se han opuesto enfáticamente a lo planteado por grandes líderes mundiales al cambiar el enfoque inicial.^{6,7} Esta situación es un cambio importante a lo que ha sucedido con anterioridad, sobre todo por su velocidad de instauración. El escenario de incorporar evidencias de los resultados de las investigaciones es muy dinámico, y representa un gran desafío. Con información que hoy puede ser de utilidad y en poco tiempo dejar de serlo.

Los países de medianos⁸ y bajos recursos,⁹ no han quedado al margen de este enfoque de incorporación de evaluadores y científicos para apoyar a la toma de decisiones. Aunque con un alcance heterogéneo entre los países, las iniciativas de gobierno abierto,¹⁰ y ofrecer datos abiertos, junto con herramientas digitales para permitir la participación pública con transparencia de los datos, es un valor muy apreciado.

Para tomar decisiones, ¿todos los resultados sirven? No se deberían utilizar resultados de investigaciones que no respeten estándares mínimos de calidad internacionalmente desarrollados y aceptados.¹¹ En esto punto se puede realizar una analogía con el concepto informático de "basura entra, basura sale".¹² El insumo para tomar decisiones debe tener como requisito ser de buena calidad y tener transparencia. Nos encontramos ante un escenario que plantea un esfuerzo muy importante de todos los actores involucrados. Tenemos el desafío de construir y afianzar lo alcanzado.

Julían Sánchez Viamonte

Médico, Consultor, Universidad Nacional de La Plata, Argentina

Para consultar la bibliografía completa de este comentario:

<https://www.siicsalud.com/dato/comentarios.php?comen=Jul%C3%A1n%20S%C3%A1nchez%20Viamonte>

Comentario científico sobre la base del resumen Consecuencias de la interrupción brusca de las actividades escolares por COVID-19 en niños y adolescentes con obesidad



Sr. Editor:

La pandemia por COVID-19 tiene grandes consecuencias en el contexto social, económico y sanitario, con repercusiones en la población general, especialmente en el grupo etario infantojuvenil. Los niños y adolescentes, durante el aislamiento se deben adaptar a una serie de factores de estrés como la ausencia de rutina escolar y la falta de contacto con pares y con el grupo familiar ampliado. En esta nueva reali-

dad, se generan cambios que son de alto impacto sobre sus emociones, con posibles alteraciones en la conducta.

Es muy interesante el trabajo que se realizó en Italia, cuyo objetivo fue valorar el impacto del confinamiento en la conducta de los jóvenes con obesidad que se ven privados de su rutina escolar. Se plantea que la pandemia por COVID-19 podría exacerbar los factores de riesgo vinculados con el aumento de peso debido a la interrupción brusca de las actividades escolares normales.

Se realizó un estudio observacional y longitudinal, antes del confinamiento y durante este, en la ciudad de Verona, Italia. Las entrevistas iniciales fueron personales y las siguientes por contacto telefónico con los padres, para valorar el comportamiento y el estilo de vida de sus hijos. La población incluida fueron 41 niños y adolescentes con obesidad. Se valoró el índice de masa corporal (IMC), los puntajes Z del IMC y los percentiles del IMC. Se utilizó un cuestionario para evaluar las actividades de los niños como: participación en actividades deportivas, el tiempo destinado a pantallas (computadora, televisión) y los hábitos de sueño y alimentarios.

Los resultados pusieron de manifiesto un aumento en el número de comidas consumidas por día, con un incremento significativo en la ingesta de papas fritas, carnes rojas y bebidas azucaradas. El tiempo dedicado a las actividades deportivas se redujo considerablemente y se incrementaron las horas destinadas al sueño. Por su parte, las actividades frente la computadora y la televisión aumentaron significativamente.

La pandemia por COVID-19 se asocia con efectos adversos no solamente por el efecto viral directo, sino también con cambios desfavorables en el estilo de vida en jóvenes con obesidad, convirtiéndolos en un grupo de riesgo, propiciado por un ambiente desfavorable para mantener hábitos y comportamientos saludables. Se plantea que el exceso de peso ganado durante el encierro puede ser difícil de revertir, y podría contribuir al exceso de adiposidad durante la vida adulta.

Las autoridades gubernamentales y sanitarias deben tener en cuenta el efecto que ejerce la cuarentena sobre la salud y los hábitos de vida de niños y adolescentes con obesidad, idealmente con la adopción de medidas de prevención.

Jorge Agrimbau Vázquez

Médico pediatra, Hospital Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Elizabeth Yamila Sapia

Médica pediatra, Hospital Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Comentario científico sobre la base del resumen La enfermedad por coronavirus 2019 en pacientes pediátricos



Sr. Editor:

La investigación de Dong et al., fue uno de los primeros estudios realizados con la información obtenida de los primeros casos de la pandemia, que permite tener una visión general del problema en niños. En este estudio se incluyeron series de casos a nivel nacional de 2135 pacientes menores de 18 años, informados al Chinese Center for Disease

Control and Prevention desde el 16 de enero de 2020 hasta el 8 de febrero de 2020.

Se tomaron como criterios diagnósticos las manifestaciones clínicas y los antecedentes de exposición, se realizó la confirmación de casos presuntos mediante RT-PCR positiva en muestras de hisopados nasales o faríngeos, y muestras de sangre en las que la secuenciación genética era altamente homóloga con SARS-CoV-2. La gravedad se definió de acuerdo con las características clínicas, las pruebas de laboratorio y las imágenes en la radiografía de tórax como: leve, moderada, grave o crítica, incluyéndose además la infección asintomática. El análisis de datos se llevó a cabo utilizando el programa SPSS versión 22 y los mapas de distribución se trazaron utilizando la versión 10-2 de ArcGIS. Se incluyeron 2135 pacientes pediátricos con COVID-19, de estos, 728 (34.1%) fueron identificados como casos confirmados por laboratorio, y 1407 (65.9%) fueron casos sospechosos. La mediana de edad de los pacientes fue de 7 años con un rango intercuartílico de 2 a 13 años. No se encontró diferencia significativa entre ambos sexos. De acuerdo con la gravedad de la enfermedad, más del 90% de los casos fueron diagnosticados como asintomáticos, leves o moderados.

Las proporciones de casos graves y críticos según la edad fueron: 10.6% para menores de 1 año, 7.3% de 1 a 5 años, 4.2% de 6 a 10 años, 4.1% de 11 a 15 años y 3.0% para ≥ 16 años.

La mediana del tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta el diagnóstico fue de 2 días, con un rango de 0 a 42 días, con el contacto persona-persona como la causa probable de contagio.

De acuerdo con los estudios realizados, se puede determinar que la principal fuente de contagio son los pacientes infectados por SARS-CoV-2, inclusive si estos son asintomáticos. La transmisión se produce principalmente por gotas respiratorias o contacto con la boca, la nariz o la conjuntiva ocular a través manos contaminadas o a través de aerosoles. En lactantes menores también se ha demostrado la vía de transmisión fecal-oral, ya que los niños pueden excretar el virus por las heces de 16 a 3 días. El contacto indirecto es otra forma de transmisión al permanecer el virus en superficies desde horas hasta varios días.

En un estudio realizado por la Red Siben en América Latina y Guinea Ecuatorial, en 86 embarazadas con COVID-19 confirmadas, solo en 6 recién nacidos el hisopado fue positivo y presentaron sintomatología respiratoria leve y transitoria. Aún hay controversia entre distintos autores acerca de la transmisión vertical de la COVID-19. Se ha determinado que la infección no se transmite por leche materna, por lo que una madre con COVID-19 confirmada puede dar de lactar a su hijo tomando las respectivas medidas de precaución, lo que favorece el binomio madre-hijo.

El compromiso en niños es menor que en adultos y se han identificado factores de riesgo: enfermedades respiratorias crónicas (asma y fibrosis quística), afecciones cardíacas, enfermedades metabólicas (diabetes mellitus) o metabólicas hereditarias, anemia drepanocítica, enfermedades renales, hemáticas, inmunosupresión y alteraciones del neurodesarrollo.

La mayoría de las infecciones en los niños son asintomáticas (80%) y el cuadro clínico puede variar desde una infección leve de las vías respiratorias superiores hasta una infección respiratoria baja, síndrome de dificultad respiratoria, sepsis y shock séptico.

El 15% requerirá hospitalización y el 5% presentará un cuadro grave fatal.

En abril del 2020, en el Reino Unido se presentaron informes de casos en niños con manifestaciones similares a la enfermedad de Kawasaki incompleta o síndrome de shock tóxico con manifestaciones graves, el que se ha denominado síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico. Estos pacientes presentan un amplio espectro de hallazgos clínicos que incluyen fiebre, síntomas gastrointestinales y erupción cutánea, con gravedad variable de la enfermedad, incluidos shock y lesión miocárdica. Sin embargo, aun que el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico comparte

algunos hallazgos cardiovasculares asociados con la enfermedad de Kawasaki, se lo considera como una forma más agresiva que requiere abordaje multidisciplinar y coordinado de subespecialidades pediátricas.

Cecilia Díaz

PhD, Hospital General, Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, Quevedo, Ecuador

Comentario científico sobre la base del resumen Guía clínica de COVID-19 para el equipo cardiovascular



Sr. Editor:

El artículo comienza con un consejo que creo que todos los que estamos en la línea de fuego en la atención de pacientes con esta afección debemos siempre tener en cuenta, y es que para cuidar bien a nuestros pacientes primero debemos protegernos a nosotros mismos, utilizando guantes, máscara, lavándonos las manos con frecuencia e higienizando tanto las superficies como los objetos que utilizamos, como el estetoscopio, los teléfonos celulares, los periféricos de la computadora, entre otros. Tener esto presente es fundamental para poder cumplir de forma adecuada con nuestro trabajo.

Por otro lado, también vale aclarar que todos los artículos publicados hasta el momento, incluido este, están sujetos a revisión, ya que los conocimientos sobre esta enfermedad están cambiando continuamente y lo que hoy aceptamos como verdad mañana puede no serlo.

Una vez descriptos los preliminares, el artículo focaliza en el contexto general de la enfermedad, comentando la mortalidad que, en general, oscila en un valor aproximado de 2.3%. Sabemos que el 80% de los pacientes presenta síntomas leves y se recupera sin una intervención médica específica. Sin embargo, la mortalidad se incrementa en forma significativa con la edad, y llega al 8% entre los 70 y 79 años, y al 14.9% por encima de los 80 años.

Los datos publicados hasta el momento indican que las condiciones comórbidas también incrementan la posibilidad de adquirir COVID-19, y también su mortalidad es más alta que en la población general; por ejemplo, los pacientes con cáncer tienen una mortalidad del 5.6%, en aquellos con hipertensión es del 6%, con enfermedad respiratoria crónica es del 6.3%, con presencia de diabetes del 7.3%, y los que presentan enfermedad cardiovascular tienen una mortalidad del 10.5%.

Entre las complicaciones cardíacas, las arritmias son las más frecuentes, de aproximadamente el 16.7%, y el 7.2% de los sujetos experimenta lesiones cardíacas agudas. La insuficiencia cardíaca aguda, el infarto de miocardio, la miocarditis y el paro cardíaco son las complicaciones más frecuentes. Los pacientes críticos con enfermedades cardiovasculares y COVID-19 pueden llegar a requerir ECMO arteriovenoso y venovenoso.

Los pacientes con enfermedades cardiovasculares deben recibir nuestro consejo para evitar contagiarse, ya que tienen un riesgo incrementado de contraer el virus y mayor mortalidad. Por otro lado, debemos estar siempre atentos, ya que puede pasarse por alto el diagnóstico de infarto de miocardio. En los pacientes internados con cuadros cardiovasculares debemos tener, como siempre, mucho cuidado con la reposición hidrosalina y evitar la sobrecarga. Debemos aconsejar bien a nuestros pacientes para que mantengan en forma adecuada su sistema inmunitario, que coman bien, duerman bien y eviten o aborden en forma adecuada el estrés.

Lo que debemos siempre tener en cuenta y remarcar es el buen uso de los sistemas de protección personal, y entrenar continuamente al personal de salud y continuarlos en forma regular, para evitar que puedan cometerse errores, ya que la correcta utilización de estos equipos salva vida.

También debemos ser precavidos en el uso de angioplastia y de cirugías de revascularización coronaria.

Gracia Luz Don

Cardióloga, Hospital San Martín, Entre Ríos, Argentina



► Los lectores de Medicina para y por Residentes pueden establecer contacto directo con los autores de la sección Artículos originales, Entrevistas, Casos clínicos y Red Científica Iberoamericana remitiendo las correspondencias a los domicilios indicados. En caso de necesitar otros datos (número de teléfono, fax o dirección de e-mail) solicitarlo a **Mensajes a SIIC** <www.siicsalud.com/main/sugerencia.php>, explicando la causa del pedido. El editor requerirá autorización de los autores para proporcionar los datos correspondientes a los símbolos e-mail (@), teléfono (☎).

<p>A- Perfil clínico diferencial entre los infartos lacunares y los infartos cerebrales aterotrombóticos</p> <p>B- Los péptidos antimicrobianos y sus beneficios en el tratamiento de las úlceras de pie diabético</p> <p>C- La realidad de los métodos anticonceptivos</p> <p>D- Trastorno por déficit de atención en estudiantes Chilenos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dra. A. Arboix, Hospital Universitari Sagrat Cor, 08029, Barcelona, España @ • Dra. I. E. González Curiel, Instituto Mexicano del Seguro Social, 98000 México D.F., México @ • Dr. J. Bitzer, University of Basel, Basilea, Suiza @ • Dra. C. I. Cisternas Isla, Universidad Católica del Maule, Chillán, Chile @
<p>Artículos originales recientemente publicados por SIIC que abordan temáticas afines a los publicados en esta edición de Medicina para y por Residentes. Para acceder a sus resúmenes en castellano, <i>abstracts</i> y textos completos (en castellano e inglés) diríjase a Buceador SIIC <www.siicsalud.com/buceador/> de siicsalud.com.</p>	
<p>Describen un Plan de Atención del Accidente Cerebrovascular Isquémico Agudo</p> <p>Una Sencilla Herramienta Diagnóstica Permite Detectar Neuropatía Periférica y Pie Diabético</p> <p>Enfermedad Arterial Periférica y Pié Diabético en Pacientes en Programa de Hemodiálisis</p> <p>Las Desigualdades Sociales en la Utilización de Métodos Anticonceptivos de Mujeres y Varones</p> <p>Trastorno por Déficit de Atención en la Edad Adulta y en Universitarios</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dr. F. Murillo Cabezas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Servicio Andaluz de Salud, Andalucía, España @ • Dr. C. Koliaki, University of Athens Medical School, Atenas, Grecia @ • Dra. A. García Viejo, Hospital General de Segovia, Segovia, España @ • Dra. M. Matías, Ministerio de Salud Provincia de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina @ • Dra. Ortiz León, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México @

- La Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) creó y desarrolló el Sistema SIIC de Edición Asistida (SSEA) con el objetivo de facilitar la publicación de artículos científicos en colecciones periódicas de calidad. La utilización del SSEA es únicamente autorizada a los autores que presentan artículos para su evaluación y posterior publicación. Estos autores acceden a SSEA mediante la dirección de correo electrónico del autor, el número de ICE provisto en la carta de invitación y una clave de ingreso creada por el autor la primera vez que accede.

Solicitud de presentación

Los autores interesados en presentar un artículo para su evaluación y posterior edición en las publicaciones de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) deberán acceder a

www.siic.salud.com/presentacionpreliminar.php donde completarán un formulario llamado **Presentación Preliminar**. Inmediatamente luego de completar y enviar el formulario recibirán una **Carta de Invitación**.

Los autores no deberán pagar honorarios por presentar sus artículos en las publicaciones impresas o virtuales de SIIC ni tampoco son transferidos a los autores los costos de producción editorial, con la excepción de las traducciones científicas al inglés encargadas a SIIC por los autores de originales en castellano o portugués.

Procesos de la edición

Proceso 1 – Aceptación de la invitación

El autor acepta la invitación para presentar un artículo sobre el tema de su interés. Este proceso de una sola etapa solicita unos pocos datos profesionales y otros relacionados con el artículo que el autor se compromete concluir en una fecha determinada.

Estos datos permitirán difundir anticipadamente el trabajo y su probable fecha de publicación. Se le aclara al autor que ello ocurrirá al obtener su aprobación.

Proceso 2 - Remisión del artículo

Los autores remitirán sus artículos en línea en www.siic.info/ssea

Proceso de Remisión Usted ha ingresado al **Proceso de Remisión** de su artículo.

Importante: Usted puede completar este formulario en una vez o guardarlo y completarlo en etapas durante 7 días contados desde la fecha en que concluyó la Etapa 1. En ese lapso puede corregir los campos que considere necesario.

Recomendamos **Guardar** la información de cada paso para evitar reescribirla en caso de interrupciones involuntarias o previstas.

Si desea realizar consultas o solicitar ayuda hágalo mediante Mensajes a SIIC (www.siic.salud.com/main/sugerencia.php).

Etapa 1 – Identificación

1A. Al entrar al sistema por primera vez escribirá su Nombre de Usuario (dirección de correo electrónico del autor) y su Número de Referencia ICE que figura en la invitación recibida como columnista experto. Luego pulse el botón **“Acceso a SSEA”**. Si no posee un Número de Referencia ICE, contáctese con Mensajes a SIIC.

La siguiente pantalla contiene la Introducción al Sistema

SSEA y sus pasos. Léala atentamente. Luego pulse **“Ingreso”** Escriba sus datos y siga las sencillas indicaciones del sistema y de estas Instrucciones.

1B. El autor designará a la persona que asumirá el seguimiento del proceso. Esta persona, Responsable del Proceso (RP), garantizará la comunicación con SIIC y viceversa, centralizará el vínculo con los eventuales coautores y facilitará la fluidez del vínculo con los supervisores que iniciarán su labor al concluir la Remisión del Artículo. Durante los procesos Remisión del Artículo y Evaluación del Artículo, e/la RP se relacionará con el Coordinador Editorial de SIIC y con los supervisores que correspondan según el tema en análisis: normas de edición, científico, inglés biomédico, estilo literario, imágenes, informática y referatos externos. Aconsejamos mantener e/la RP mientras el artículo se encuentre en evaluación.

La tarea editorial culmina con la publicación del artículo aprobado o cuando se notifica al autor su desaprobación.

Etapa 2 – De los autores

2.A. Datos Personales

Autor/es

Incluya los datos completos del autor principal (nombre completo, dirección postal y electrónica, título académico, la función y el lugar donde se desempeña profesionalmente, etc.).

Breve CV

Redacte un breve CV de alrededor de 100 palabras donde conste su nombre, título académico, posición actual, especialidad y los temas de investigación que le interesan.

2.B. Complementos

Fotografía personal

Agregue su fotografía personal digitalizada en por lo menos 300 dpi (“dots per inch”) en archivo JPG o TIFF.

Comuníquenos si le interesaría participar como revisor externo.

2.C. Coautores

De contar con coautores, por favor, incluya también los datos completos respectivos. Pueden incluirse hasta diez autores.

2.D. Artículos Editados

Artículos registrados en SIIC

Si ya es Columnista Experto de SIIC nuestra base de datos registra artículos suyos editados anteriormente en SIIC o en otras publicaciones. Si precisa corregir alguna cita puede hacerlo en ella.

Otros artículos de su autoría

Registre aquí y en los subsiguientes sectores de *Artículos editados* las citas de cada uno de los trabajos del autor *editados* que mejor expresen su especialización. Puede

indicar hasta 10 artículos editados. Recomendamos que sean lo más recientes posible.

Esta información, como la recogida en otras partes de SSEA, contribuirá a que el lector profundice el conocimiento del autor principal. Los trabajos editados en las colecciones virtuales de SIIC enlazan a las páginas de sus respectivos autores, elaboradas sin cargo alguno para ellos por el Departamento editorial de la institución.

2.E. Carta de presentación

Podrá presentar el artículo mediante una carta amena, escrita en tono coloquial, en la que tendrá la posibilidad de sintetizar las principales conclusiones del estudio y describir brevemente situaciones especiales acontecidas durante la investigación.

Si el autor lo desea, incluirá el nombre de los coautores y los reconocimientos que considere adecuados. Por favor, dirígala a *Director Editorial de SIIC*.

Etapa 3 - Del artículo

Tipos de Artículos

El autor elegirá el formato apropiado para el contenido que intenta difundir. Los artículos de publicaciones científicas se distribuyen en los siguientes tipos principales (**Artículos originales, artículos de revisión y metanálisis, informes de opinión**, artículos descriptivos [casos clínicos, estudios observacionales, informes breves, comunicaciones especiales, etc.], artículos de consenso y normas clínicas prácticas, correspondencia, reseñas de libros o de artículos publicados en otras fuentes).

En estas Instrucciones consideramos los dos primeros.

Artículo Original

Los artículos que describen los resultados de investigaciones originales, por ejemplo estudios aleatorizados y controlados, estudios de casos y controles, estudios observacionales, series de casos (clínico o preclínico [*in vitro*, *in vivo*, *ex vivo*, *in silico*]), deben constar de Resumen, Introducción, Materiales y Métodos, Resultados y Conclusiones. La Introducción es una breve referencia a las generalidades del tema por abordar y a su importancia. La última frase de la Introducción debe estar referida a lo que los autores van a presentar o describir.

...

Instrucciones completas en:

www.siic.info/ssea/instrucciones_sic_web.php

Ante cualquier inquietud, comuníquese por medio de Mensajes a SIIC: www.siic.salud.com/main/sugerencia.php, al teléfono 0054-11-4702-1011.

(Versión SSEA, ua61019)

SOCIEDAD IBEROAMERICANA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA (SIIC)

Instruções para os autores

Pedido de apresentação

Os autores interessados em apresentar um artigo para avaliação e posterior edição nas publicações da Sociedade Iberoamericana de Informação Científica (SIIC) deverão acessar www.siic.salud.com/presentacionpreliminar.php onde preencherão um formulário chamado **Apresentação Preliminar**.

Imediatamente após o preenchimento e envio do formulário receberão uma **Carta-Convite**.

Processos da edição

Processo 1 - Aceitação do convite

O autor aceita o convite para apresentar um artigo sobre o tema de seu interesse. Este processo de uma só etapa pede alguns poucos dados profissionais e outros relacionados ao artigo que o autor se compromete a concluir em uma determinada data.

Estes dados irão difundir antecipadamente o trabalho e a provável data de sua publicação. Esclareça-se ao autor que isso acontece quando obtiver a aprovação.

Processo 2 - Envio do artigo

Os autores enviarão seus artigos on line em www.siic.info/ssea

Processo de Envio

Você entrou no **Processo de Envio** de seu artigo.

Importante: Você pode preencher o formulário de uma vez ou salvá-lo e concluí-lo em etapas ao longo de 7 dias a partir da data de conclusão da Fase 1. Nesse lapso de tempo pode editar os campos conforme necessário.

Recomendamos **Salvar** a informação a cada passo para evitar ter que reescrever no caso de interrupções involuntárias ou previstas.

Se você tiver dúvidas ou quiser pedir ajuda faça-o por meio de Mensajes a SIIC (www.siic.salud.com/main/sugerencia.php).

Etapa 1 - Identificação

1A. Ao entrar no sistema por primeira vez escreva o seu Nome de Usuário (e-mail do autor) e o número de referência ICE que está no convite recebido como columnista especialista. Em seguida, pressione o botão **“Acceso a SSEA”**. Se não possuir um Número de Referência ICE, entre em contato com Mensajes a SIIC.

A próxima tela contém a Introdução ao Sistema SSEA e seus passos. Leia atentamente. Em seguida, pressione “Entrada”. Introduza os seus dados e siga as indicações simples do sistema e das Instruções.

...

Instruções completas na:

www.siic.salud.com/instruccoes_sic_web.php

Caso surja qualquer dúvida, comunique-se com expertos.siic@siic.salud.com, ou por telefone 0054-11-4702-1011.

(Versão SSEA, n0613).

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).

Guidelines for authors

Presentation requirement

Those authors who wish to submit an article for evaluation and publication in the Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) should access www.siic.salud.com/presentacionpreliminar.php and fill in the form called **Preliminary Presentation**.

Immediately after completing and sending the form, you will receive an **Invitation Letter**

The authors do not pay any form of fee to present their articles in SIIC's printed or virtual publications, and neither are the costs of editorial production transferred to the authors.

Editing Processes

Process 1 - Invitation Acceptance

The author accepts the invitation to write an article about a subject of his/her interest. This one-stage process requires certain professional details and others related to the articles that the author pledges to provide by a stipulated date.

These details will allow the paper to be disseminated in advance with its probable date of publication, while ensuring the reader that that will only occur upon obtaining approval.

Process 2 - Submission of the Article

Authors will submit their articles on line at www.siic.info/ssea

Submission Process

You have accessed the **Submission Process** for your article

Important:

You can complete this form at a time or you can save it and complete it at different moments over 7 days. This period starts when the author finishes Stage 1. During this period you can make those corrections you consider necessary.

We recommend that you Save the information at each stage to avoid having to enter it again in case of involuntary interruptions.

If you wish to ask for help or you have any questions, please write to Mensajes a SIIC (www.siic.salud.com/main/sugerencia.php).

Stage 1 – Identification

1A. When you first access the System you will write your User Name (email address of the author) and your Reference ICE Number that appears in the invitation received as expert columnist. Then, please click the button **“Access to SSEA”**. If you do not have a Reference ICE Number, contact Mensajes a SIIC.

The next page contains the Introduction to the SSEA System and its stages. Read it carefully. Then click **“Enter”**. Write your personal data and follow the easy instructions given by the system and these Guidelines

....

Complete guidelines in:

www.siic.salud.com/guidelines_sic_web.php

For further information or inquiries, please contact expertos.siic@siic.salud.com or call to telephone number 0054-11-4702-1011.

(SSEA version, ua61019).

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).