



Estrategias para la prevención del síndrome metabólico en un hospital de día de psiquiatría

La obesidad es un problema grave de salud en la población general, más importante aún entre las personas con enfermedades mentales, en las que es frecuente la aparición de síndrome metabólico, favorecido por los malos hábitos de salud y el tratamiento con antipsicóticos.

María José Martín Vázquez, Experta invitada, Madrid, España (pág. 707).



Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

SIIC edita, en castellano y portugués, información científica relacionada con la medicina y la salud.

Cuenta con la experiencia y organización necesarias para desplegar su labor, reconocida por profesionales, entidades oficiales, asociaciones científicas, empresas públicas y privadas de la región y el mundo.

Sus consejeros y colaboradores son expertos de reconocida trayectoria internacional que califican los acontecimientos científicos destacando

SIIC edita, em espanhol e português, informação científica relacionada com a medicina e a saúde.

Sua experiência e organização são amplamente reconhecidas por profissionais, entidades oficiais, associações científicas, empresas públicas e privadas da região e do resto do mundo.

Seus conselheiros e colaboradores são especialistas com uma trajetória internacional reconhecida que avaliam os acontecimentos científicos destacando os mais importantes entre a grande oferta de informação.

SIIC publishes in Spanish and Portuguese, scientific information on medicine and healthcare.

SIIC has the experience and organization needed for this accomplishment, acknowledged by professionals, government agencies, scientific institutions, government enterprises, and international and regional private companies.

The board members and collaborators that belong to SIIC, are experts of world-renown careers that review scientific research and information highlighting whatever is outstanding among the wide offering of available information.

SIIC publishes original and novel manuscripts written by prestigious researchers who have been specially invited.

SIIC promotes scientific research among the countries of the region, and contributes to its diffusion through its own media and related scientific institutions.

SIIC holds a selected editorial staff of physicians trained in objective writing techniques.

SIIC created in 1992, the International Net of Scientific Correspondents. Currently, more than 200 professionals form part of this Net. Their assignment is to gather information where and when it occurs.

SIIC is in contact with leading and authoritative scientific media in order to obtain timely specialized reports.

SIIC is pioneer in the development of data processing systems meant for the products and developments of the latest scientific information.

SIIC generated innovative productions such as Trabajos Distinguidos, Index Internacional, Temas Maestros, SIICDis, Sorpresas de Medicina, SIIC En Línea, Salud(i)Ciencia, Acontecimientos Terapéuticos, the news agency Sistema de Noticias Científicas, Círculo de Lectores, Actualización, *SIIC En Internet* (www.sicisalud.com, www.saludpublica.com, www.siicginecologia.com).

SIIC En Internet is the tangible accomplishment of the permanent development and evolution of the organization.

Versión en inglés, colaboración:
Prof. Rosa María Hermitte
Directora PEMC SIIC

los principales entre la oferta masiva de información.

Publica artículos originales e inéditos escritos por prestigiosos investigadores, expresamente invitados.

Promociona la producción de la investigación científica en el ámbito de los países de la región. Contribuye a su difusión por los medios propios y de otras entidades científicas.

Dispone de un escogido comité de médicos redactores perfeccionado en técnicas de redacción objetivas.

Publica artigos originais e inéditos escritos por prestigiosos investigadores, especialmente convidados.

Promove a investigação científica no âmbito dos países da região. Contribui para sua difusão através de meios próprios e de outras entidades científicas.

Dispõe de um seleto comité de médicos redatores especializados em técnicas de redação objetiva.

Em 1992 cria a Rede Internacional de Correspondentes Científicos, atualmente constituída por mais de 200 profissionais que selecionam a

SIIC veröffentlicht wissenschaftliche Information über Medizin und Gesundheit in spanischer und portugiesischer Sprache. Verfügt über die notwendige Erfahrung und Organisation, um ihre Arbeit zu vollbringen, die von Sacherständigen, offizielle Vereinigungen, wissenschaftliche Vereine, öffentliche und private Unternehmen der Region und der Welt anerkannt ist.

Die Berater und Mitarbeiter der SIIC sind Experte mit anerkanntem internationalen Lebenslauf, sie qualifizieren wissenschaftliche Forschung und Information um von dem vielfältigen Informationsangebot nur das Wesentliche herauszufiltern.

SIIC veröffentlicht originale und neu erschienene Artikel von angesehenen Experten, die zu diesem Zweck ausdrücklich aufgefordert werden.

SIIC fördert wissenschaftliche Forschung in den Ländern der Region, deren Verbreitung sie durch eigene Medien, und mit Hilfe wissenschaftlicher Vereine betreibt.

SIIC verfügt über einen auserwählten Verfasser Ausschuss von Ärzten, der mit objektiver Redaktionstechnik ausgebildet wird.

Gründet im Jahre 1992 das Internationale Netz wissenschaftlicher Vertreter, dem heute über 200 Fachleute angehören. Ihre Aufgabe ist es, neue wissenschaftliche Information an Ort und Stelle aufzugreifen. Hält ständigen Kontakt zu strategischen wissenschaftlichen Medien, um unverzüglich die spezialisierte Information für die erforderlichen Aktivitäten zu erhalten.

Ist Pionier in der Entwicklung von Informatiksystemen, die zur unverzüglichen Aufnahme und Verteilung aktualisierter wissenschaftlicher Information dienen.

Erschuf neue Werke wie Trabajos Distinguidos, Index Internacional, Temas Maestros, SIICDis, Sorpresas de Medicina, SIIC En Línea, Salud(i)Ciencia, Acontecimientos Terapéuticos, agencia Sistema de Noticias Científicas, Círculo de Lectores, Actualización, *SIIC En Internet* (www.sicisalud.com, www.saludpublica.com, www.siicginecologia.com).

SIIC im Internet ist ein Beispiel für die ständige Entwicklung und Evolution die diese Organisation kennzeichnen.
Versión en alemán, colaboración:
Dr. Emilio Schlump
Columnista Experto SIIC

Constituyó en 1992 la Red Internacional de Corresponsales Científicos, actualmente integrada por más de 200 profesionales, cuya misión es recoger información en el lugar y momento en que se produce.

Se relaciona con los medios científicos estratégicos para obtener sin demora las comunicaciones especializadas que sus actividades requieren.

Es pionera en la generación de sistemas informatizados para la producción y distribución instantánea de información científica.

informação no lugar e momento em que ela se produz.

SIIC relaciona-se com os meios científicos estratégicos para obter, rapidamente, as informações especializadas necessárias as suas atividades.

É pioneira na geração de sistemas informatizados para a produção e distribuição instantânea de informação científica.

Criou obras inovadoras como Trabalhos Destacados, Index Internacional, Temas Maestros, SIICDis, Sorpresas de Medicina, SIIC En Línea,

La SIIC ha l'esperienza e l'organizzazione necessaria per questo compito, è riconosciuta da professionisti, agenzie di governo, istituzioni scientifiche, aziende governative e compagnie private regionali ed internazionali.

I membri del Consiglio e i collaboratori che fanno parte della SIIC sono esperti di fama mondiale che esaminano la ricerca e l'informazione scientifica evidenziando ciò che è rilevante tra l'ampia offerta dell'informazione disponibile.

La SIIC pubblica manoscritti originali e nuovi, scritti da prestigiosi ricercatori che sono stati specificamente invitati a scrivere sull'argomento

La SIIC promuove la ricerca scientifica tra i paesi della regione e contribuisce alla sua diffusione attraverso i propri mezzi di comunicazione e le istituzioni scientifiche affiliate.

La SIIC è composta da uno staff editoriale di medici selezionati, esperti nelle materie che sono oggetto di pubblicazione.

La SIIC è stata creata nel 1992 dalla rete internazionale di corrispondenti scientifici. Oggi, più di 200 professionisti fanno parte di questa rete. Il loro compito è quello di raccogliere informazioni dove e quando vengono riportate.

La SIIC è in contatto con i principali e più autorevoli mezzi di comunicazione scientifica allo scopo di ottenere in breve tempo reports specializzati.

La SIIC è pioniera nello sviluppo di sistemi di elaborazione dei dati per la produzione e la divulgazione della più recente informazione scientifica.

La SIIC ha costituito innovativi sistemi quali Trabajos Distinguidos, Index Internacional, Temas Maestros, SIICDis, Sorpresas de Medicina, SIIC En Línea, Salud(i)Ciencia, Acontecimientos Terapéuticos, agencia Sistema de Noticias Científicas, Círculo de Lectores, Actualización, *SIIC En Internet* (www.sicisalud.com, www.saludpublica.com, www.siicginecologia.com).

La presenza della SIIC in Internet con un suo sito è una tangibile conferma dello sviluppo permanente e dell'evoluzione dell'organizzazione.

Versión en italiano, colaboración:
Prof. Salvatore Dessole
Columnista Experto SIIC

Creó obras innovadoras como Trabajos Distinguidos, Index Internacional, Temas Maestros, SIICDis, Sorpresas de Medicina, SIIC En Línea, Salud(i)Ciencia, Acontecimientos Terapéuticos, agencia Sistema de Noticias Científicas, Círculo de Lectores, Actualización, *SIIC En Internet* (www.sicisalud.com, www.saludpublica.com, www.siicginecologia.com).

SIIC En Internet es la expresión concreta de la evolución y desarrollo permanente de la organización.

Salud(i)Ciencia, Acontecimientos Terapéuticos, agência Sistema de Noticias Científicas, Círculo de Lectores, Actualización, *SIIC En Internet* (www.sicisalud.com, www.saludpublica.com, www.siicginecologia.com).

SIIC En Internet é a expressão concreta da evolução e desenvolvimento permanente da organização.

Versión en portugués, colaboración:
Nelson P. Bressan

Secretario de Redacción SIIC (portugués)

La SIIC édite, en espagnol et en portugais, information scientifique en relation avec la médecine et la santé.

La SIIC possède l'expérience et l'organisation nécessaires pour développer ses activités. Elle est reconnue par des professionnels, des organisations gouvernementales, des sociétés scientifiques, ainsi que par des entreprises publiques et privées régionales et mondiales.

Ses conseillers et collaborateurs sont des experts reconnus internationalement. Ils qualifient les événements scientifiques et sélectionnent les plus importants parmi la littérature internationale.

Publie des articles originaux et inédits rédigés par des investigateurs de prestige, invités à cette occasion.

Stimule la recherche scientifique dans l'Amérique Latine. Participe à la diffusion des informations scientifiques.

Dispose d'un comité de rédaction médical qualifié.

Depuis 1992 dispose d'un réseau international de correspondants scientifiques, composé actuellement de 200 professionnels. Leur rôle est de recueillir rapidement des informations où s'est produit l'événement.

La SIIC est en étroite relation et communication avec des institutions hautement spécialisées.

La SIIC est en étroite relation et communication avec des institutions hautement spécialisées.

A créée des ouvrages innovants tels que: Trabajos Distinguidos, Index Internacional, Temas Maestros, SIICDis, Sorpresas de Medicina, SIIC En Línea, Salud(i)Ciencia, Acontecimientos Terapéuticos, agence Sistema de Noticias Científicas, Círculo de Lectores, Actualización, *SIIC En Internet* (www.sicisalud.com, www.saludpublica.com, www.siicginecologia.com).

SIIC En Internet est l'expression concrète de l'évolution et du développement de cette société d'édition.

Versión en francés, colaboración:
Dr. Juan Carlos Chachques
Director Oficina Científica SIIC París

Misión y Objetivos

Salud(i)Ciencia fomenta la actualización y formación científica continua de la comunidad médica de habla hispana y portuguesa. La revista acepta trabajos de medicina clínica, quirúrgica o experimental concernientes a todas las ciencias de la salud humana.

Edita aquellos trabajos cuya calidad es confirmada por los profesionales asesores que intervienen en la selección y juzgamiento de los documentos que se publican.

Salud(i)Ciencia publica sus contenidos en castellano, portugués e inglés siendo las dos primeras las lenguas predominantes de Iberoamérica, considerándolas irremplazables en la transmisión y comprensión unívoca para el estudio y actualización científica de la mayoría de los profesionales que habitan la región.

Los artículos de autores brasileños o portugueses se editan en su lengua, traducándose al castellano los términos o frases de difícil o controvertida interpretación para la población hispano hablante.

Salud(i)Ciencia publica artículos originales, revisiones, casos clínicos, estudios observacionales, crónicas de autores, entrevistas a especialistas y otros documentos.

Invita a destacados autores de todo el mundo, para que presenten sus trabajos inéditos a la comunidad biomédica que la revista abarca en su amplia distribución territorial y virtual.

La revista adhiere a los principales consensos y requisitos internacionales que regulan la producción autorial y editorial de documentación científica biomédica. Somete su contenido a revisión científica, externa e interna.

Cada trabajo inédito de Salud(i)Ciencia es evaluado por un mínimo de dos revisores científicos externos (*peer review*), quienes juzgan la trascendencia científica, exactitud técnica, rigor metodológico, claridad y objetividad de los manuscritos.

Los revisores del contenido de Salud(i)Ciencia, pertenecientes o provenientes del ambiente académico, no reciben compensación económica por sus colaboraciones científicas. Los autores desconocen los nombres de sus evaluadores.

Los trabajos de las secciones *Artículos originales* y *Artículos revisiones* se editan en castellano o portugués acompañados, en ambos casos, con las respectivas traducciones de sus resúmenes al inglés (*abstracts*).

Los estudios presentados en inglés por autores extranjeros son traducidos al castellano o portugués por los profesionales biomédicos que integran el cuerpo de traductores especializados de la institución. Estas versiones son sometidas a controles literarios, científicos (internos y externos), lingüísticos y editoriales diversos que aseguran la fiel traducción de los textos originales.

La breve sección *Colegas informan* edita resúmenes objetivos en castellano de novedades seleccionadas provistas por editoriales colegas del mundo, con menciones específicas de ellas.

Salud(i)Ciencia ofrece un listado de eventos científicos del país y el mundo recomendados por SIIC.

La página *Salud al Margen*, ubicada al final de la revista, recoge textos afines a la medicina y la salud humanas de otras áreas del conocimiento.

El contenido científico de Salud(i)Ciencia es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales.

Los anunciantes que contratan las páginas donde se publican los avisos publicitarios son los únicos responsables de la información que contienen.



Las obras de arte de la presente edición han sido seleccionadas de SIIC *Art Data Bases*

Imagen de tapa: Mortero del Ecuador precolombino, piedra cotocollado, 8,5 x 31,5 cm.

Imágenes: pág. 763 - Antonio Vasquez Yojcom, «Parto», óleo sobre tela, 2008; pág. 765 - Agustín Dlacruz, «Agua pasada no mueve molino», acrílico sobre madera, 2012; pág. 765 - Angie Rodríguez Loria, «Claridad y giros profundos», acrílico sobre tela, 2011.

En cada artículo el lector hallará uno de estos símbolos:



Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, conflictos de interés, etc.



Artículo completo en www.siic.info

Descripción administrativa

SIIC publica ocho números por volumen comprendido entre marzo del año en curso y abril del siguiente. Los ejemplares se distribuyen por correo aéreo o de superficie a los suscriptores de Iberoamérica y el Resto del mundo.

Reproducciones de contenido

Las fotocopias o reproducción del contenido parcial o total de Salud(i)Ciencia están permitidas para uso exclusivamente personal en la medida que el solicitante respete la legislación nacional e internacional de derechos de autor.

Los interesados que requieran múltiples reproducciones o copias sistemáticas de artículos o segmentos de la revista Salud(i)Ciencia, con fines comerciales, educativos o personales, deberán comunicarse previamente con Investigación+Documentación S.A.: i+d@siicsalud.com, tel.: +54 11 4343 5767.

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).

Avda. Belgrano 430, 9° Piso (C1092AAR), Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel.: +54 11 4342 4901.

Prohibida su reproducción total o parcial. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual 497794. Hecho el depósito que establece la Ley 11.723.

Impreso en el mes de agosto 2014 en G.S. Gráfica, Charlone 958, Avellaneda, provincia de Buenos Aires, Argentina

Salud*i*Ciencia

órgano oficial de la

Sociedad Iberoamericana de Información Científica
(SIIC)

Año XX, Volumen 20, Número 7 - agosto 2014

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



La revista Salud(i)Ciencia cuenta con el respaldo formal de los ministerios de Ciencia y Tecnología (Resolución N° 266/09), Educación (Res. N° 529SPU) y Salud (Res. N° 1058) de la República Argentina. Salud(i)Ciencia forma parte del programa Actualización Científica sin Exclusiones (ACisE) de la Fundación SIIC *para la promoción de la ciencia y la cultura*. ACisE es patrocinado por gobiernos provinciales, universidades nacionales, instituciones científicas y empresas públicas y privadas de la Argentina y América Latina.

Salud(i)Ciencia integra la Asociación Argentina de Editores Biomédicos

Salud(i)Ciencia es indizada por
Catalogo Latindex, Elsevier Bibliographic Databases, Embase, Google Scholar,
Latindex, LILACS, Scimago, Scopus, SIIC *Data Bases*,
Ulrich's Periodical Directory y otras.



**Sociedad Iberoamericana
de Información Científica**

Rafael Bernal Castro
Director Editorial

Prof. Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Prof. Dr. Marcelo Corti
Dirección Científica

Consejo Editorial (*Editorial Board*)

Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)

- ***Prof. Dr. Elías N. Abdala**, Psiquiatría, Psiconeuroendocrinología. Profesor Titular, Universidad del Salvador, Ciudad de Buenos Aires (BA), Argentina (Arg.).
- * **Dr. Miguel Allevato**, Dermatología. Prof. Adj. Cátedra de Dermatología Facultad de Medicina (UBA); Jefe del Servicio de Dermatología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, UBA. Presidente de la Sociedad Argentina de Dermatología (2012-2014). Profesor Titular de Dermatología, Fundación Barceló, BA, Arg.
- * **Prof. Dr. Michel Batlouni**, Cardiología. Professor de Pós-Graduação em Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, San Pablo, Brasil.
- * **Prof. Dr. Pablo Bazerque**, Farmacología. Profesor Extraordinario Emérito, UBA, BA, Arg.
- * **Dra. Daniela Bordalejo**, Psiquiatría, Medicina Legal. Miembro del Comité de Docencia e Investigación del Hospital Neuropsiquiátrico Braulio A. Moyano, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- * **Dr. Itzhak Brook**, Pediatría. Profesor de Pediatría, Departamento de Pediatría, Georgetown University School of Medicine, Washington DC, EE.UU.
- * **Dr. Oscar Bruno**, Endocrinología. Profesor Titular Consulto de Medicina, Facultad de Medicina, UBA. Director Científico TD Neuroendocrinología, BA, Arg.
- * **Prof. Emérito Dr. Alfredo Buzzi** †, Medicina Interna. Decano de la Facultad de Medicina, UBA, Miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, BA, Arg.
- * **Dr. Rafael Castro del Olmo**, Traumatología. Hospital Universitario de la Clínica de la Virgen de la Macarena, Sevilla, España.
- * **Dr. Juan C. Chachques**, Cirugía Cardiovascular. Director de Investigación Clínica y Quirúrgica del Departamento de Cirugía Cardiovascular de los Hospitales Pampidou y Broussais, París, Francia.
- * **Dr. Boonsri Chanrachakul**, Obstetricia. Profesor Adjunto y Consultor, Especialista en Medicina Materno Fetal. Division of Maternal Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Tailandia.
- * **Dr. Luis A. Colombato (h)**, Gastroenterología, Hepatología. Jefe del Servicio de Gastroenterología, Hospital Británico de Buenos Aires, BA, Arg.
- * **Prof. Dr. Marcelo Corti**, Infectología. Profesor Regular Titular, Departamento de Medicina, Orientación Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, UBA. Jefe de División VIH/SIDA, Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco J. Muñiz, BA, Arg.
- Prof. Dr. Carlos Nery Costa**, Infectología. Profesor Regular Titular, Departamento de Medicina Tropical, integrante del laboratorio de Leishmaniose del Instituto de Doenças Tropicais Natan Portella; miembro titular, Departamento de Medicina Comunitaria, Universidade Federal de Piauí, Teresina, Brasil.
- * **Dr. Carlos Crespo**, Cardiología. Consultor del Servicio de Cardiología, Hospital Italiano Garibaldi, Rosario, Arg.
- * **Dr. Jorge Daruich**, Hepatología. Jefe de Hepatología, Hospital de Clínicas José de San Martín, UBA. Director Científico Colección Temas Maestros (TM) Hepatitis, BA, Arg.
- * **Prof. Dra. Perla David Gálvez**, Pediatría. Profesora Asociada de Pediatría, División Ciencias Médicas Sur. Neuróloga Infantil, Unidad de Neurología Pediátrica, Hospital Dr. Exequiel González Cortés, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.
- * **Dr. Eduardo de la Puente**, Farmacología. Medicina Farmacéutica. Miembro de la Comisión Directiva de SAMEFA, BA, Arg.
- * **Prof. Dr. Raúl A. De Los Santos**, Clínica Médica. Director Profesor Consulto, Departamento de Medicina Interna, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, UBA. Miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, BA, Arg.
- * **Dr. Ricardo del Olmo**, Neumonología. Director Científico TD Medicina Respiratoria, BA, Arg.
- * **Dra. Blanca Diez**, Pediatría. Comité de Oncología, Sociedad Argentina de Pediatría, BA, Arg.
- * **Dr. Bernardo Dosoretz**, Oncología. Comité de Radioterapia de la Asociación Médica Argentina, BA, Arg.
- * **Dr. Ricardo Drut**, Anatomía Patológica y Pediatría. Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Arg.
- * **Dr. Gastón Duffau Toro**, Pediatría. Profesor Titular de Pediatría, Director de Investigación para Médicos en el Programa de Especialización en Pediatría, Presidente de la Comisión de Evaluación Académica de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.
- * **Dr. Juan Enrique Duhart**, Medicina Interna. Profesor Titular Consulto, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, UBA. Miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, BA, Arg.
- * **Dr. Roberto Elizalde**, Ginecología. Ex Presidente de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires. Director Científico TD Obstetricia y Ginecología, BA, Arg.
- * **Prof. Dr. Miguel Falasco** †, Clínica Médica. Vicepresidente de la Asociación Médica Argentina. Miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, BA, Arg.
- * **Prof. Dr. Germán Falke**, Pediatría. Profesor Consulto, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- * **Dr. Andrés J. Ferreri**, Oncología. Departamento de Radioquimioterapia, San Raffaele H Scientific Institute, Milán, Italia.
- * **Dr. Juan Gagliardi**, Cardiología. Coordinador de Unidad Coronaria de la Clínica del Sol. Director Científico TD Factores de Riesgo, BA, Arg.
- * **Dr. J. G. de la Garza Salazar**, Oncohematología. Ex Presidente del Instituto Nacional de Cancerología, México DF, México.
- * **Dra. Estela Raquel Giménez**, Toxicología Clínica, Farmacovigilancia. Presidenta Honoraria de la Sociedad Argentina de Farmacovigilancia. Consultora Honoraria, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutierrez. Profesora Consulta, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- * **Prof. Dra. María Esther Gómez del Río**, Profesora Titular, Maestría en Tecnología de los Alimentos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, BA, Arg.
- * **Dra. Rosália Gouveia Filizola**, Endocrinología. Profesora Adjunta IV de Endocrinología, Hospital Universitário Lauro Wanderley. Universidad Federal da Paraíba UFPB, Joao Pessoa, Brasil.
- * **Prof. Dr. Alcides Greca**, Clínica Médica. Profesor Titular de la 1ª Cátedra de Clínica Médica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario. Miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, BA, Arg.
- * **Dra. Liliana Grinfeld**, Cardiología. Ex Presidente y actual miembro de la Fundación Cardiológica Argentina, Jefe del Servicio de Hemodinamia y Cardiología Intervencionista, Hospital Italiano. Consultora Honoraria Fundación Favalaro, BA, Arg. Reviewer de la American Heart Association, Dallas, EE.UU.
- * **Prof. Emérito Dr. Vicente Gutiérrez Maxwell**, Cirugía. Director Honorario, Centro de Entrenamiento, Servicio de Cirugía General, Hospital Dr. Carlos A. Bocalandro. Académico Titular, Academia Nacional de Medicina, BA, Arg.
- * **Dr. Alfredo Hirschon Prado**, Cardiología. Rosario. Director Ejecutivo TD Cardiología, BA, Arg.
- * **Dr. Rafael Hurtado Monroy**, Hematología. Hematólogo titular, Director General Hematología-Oncología, Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, México DF, México.
- * **Dr. Mark R. Hutchinson**, Medicina del Deporte, Cirugía Ortopédica. Director del Servicio de Medicina del Deporte, Universidad de Illinois, Department of Orthopaedics, Chicago, EE.UU.
- * **Prof. Dr. Roberto Iérmoli**, Clínica Médica. Profesor Titular de la 4ª Cátedra de Medicina, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, UBA. Miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, BA, Arg.

- * **Prof. Dr. León Jaimovich**, Dermatología. Maestro de la Dermatología, Ex Profesor Titular de la Cátedra de Dermatología UBA, BA, Arg.
- * **Dr. Gary T. C. Ko**, Endocrinología. Director del Centro Endocrinológico y de Diabetes, Departamento de Medicina, Nethersole Hospital, Tai Po, NT, Hong Kong, China.
- * **Dra. Vera Koch**, Pediatría. Jefe de Unidad de Nefrología Pediátrica. Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidad de São Paulo, San Pablo, Brasil.
- * **Dr. Miguel A. Larguía**, Pediatría. Jefe de División Neonatología del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, BA, Arg.
- * **Dr. Oscar Levalle**, Endocrinología. Jefe del Servicio de Endocrinología, Area de Investigación del Comité Docencia e Investigación, Hospital Durand. Director de la Carrera de Endocrinología, Facultad de Medicina, UBA. Director Científico Claves de Endocrinología, BA, Arg.
- * **Dr. Daniel Lewi**, Oncología. Servicio de Oncología, Hospital General de Agudos Dr. J. A. Fernández. Director Científico TD Oncología, BA, Arg.
- * **Prof. Dr. Antonio Lorusso**, Ginecología. Director de la Escuela de Obstetricia y Ginecología de la Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia, BA, Arg.
- * **Dr. Javier Lottersberger** Decano, Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Arg.
- * **Prof. Dr. Néstor P. Marchant**, Psiquiatría. Presidente de la Asociación Argentina de Psiquiatras, BA, Arg.
- * **Prof. Dr. Olindo Martino**, Infectología, Medicina Tropical. Ex Profesor Titular de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, UBA. Académico Titular, Academia Nacional de Medicina, BA, Arg.
- * **Dr. Jorge Máspero**, Neumología. Ex Presidente Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica. Director Científico TM Asma, BA, Arg.
- * **Dr. Carlos Mautalén**, Endocrinología y Osteopatías Médicas. Médico Consultor del Servicio de Osteopatías Médicas, Departamento de Endocrinología, Hospital de Clínicas José de San Martín, UBA, BA, Arg.
- * **Dr. Marcelo Melero**, Clínica Médica. Profesor Titular de Medicina Interna, Facultad de Medicina, UBA. Miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, BA, Arg.
- * **Dr. José María Méndez Ribas**, Ginecología. Profesor Asociado de Ginecología y Director del Programa de Adolescencia del Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- * **Prof. Dr. José Milei**, Clínica Médica. Profesor Titular de la 6ª Cátedra de Medicina, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, UBA. Miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, BA, Arg.
- * **Dr. Alberto Monchablón Espinoza**, Psiquiatría. Director Médico, Hospital Neuropsiquiátrico Braulio A. Moyano. Profesor Regular Adjunto del Departamento de Salud Mental, Facultad de Medicina, UBA. Director Científico TD Salud Mental, BA, Arg.
- * **Dr. Oscar Morelli**, Nefrología. Sociedad Argentina de Medicina Interna, Hospital Francés, BA, Arg.
- * **Prof. Dra. Amelia Musacchio de Zan**, Psiquiatría. Directora de la Comisión de Psiquiatría del Consejo de Certificación de Profesionales Médicos (CCPM). Directora de la Carrera de Especialización en Psiquiatría, Unidad Académica Hospital Borda, Facultad de Medicina, UBA. Directora Científica Claves de Psiquiatría, BA, Arg.
- * **Prof. Emérito Dr. Roberto Nicholson**, Ginecología, Medicina de la Reproducción, Fertilidad y Esterilidad. Fundación E. Nicholson. Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva; miembro de la Sociedad Argentina de Ginecología Endocrinológica y Reproductiva; miembro de la Asociación Médica Argentina de Anticoncepción, BA, Arg.
- * **Dr. Yasushi Obase**, Dermatología y Alergia. Post doctoral fellow, Skin and Allergy Hospital, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finlandia. Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki, Japón.
- * **Prof. Dr. Domingo Palmero**, Neumotisiología. Jefe de División, Tisoneumonología, Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco J. Muñiz. Profesor Titular de Neumonología, Universidad del Salvador, BA, Arg.
- * **Prof. Dr. Omar J. Palmieri**, Infectología. Profesor Titular Consulto de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- * **Dr. Rodolfo Sergio Pasqualini**, Ginecología. Fundador y Director Médico del Instituto Médico Halitus, BA, Arg.
- * **Dr. Eduardo Pro**, Medicina Interna. Tecnología Educativa, Facultad de Medicina, UBA. Miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, BA, Arg.
- * **Dr. Díaa E. E. Rizk**, Obstetricia y Ginecología. Associate Professor. Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine and Health Sciences, United Arab Emirates University, Al-Ain, Emiratos Arabes Unidos. Chairman, Ethics Committee. (EMAME), Prof. of Obstetrics and Gynaecology, Ain Shams University, El Cairo, Egipto.
- * **Prof. Dr. Guillermo Roccatagliata**, Pediatría. Profesor Consulto, Facultad de Medicina, UBA. Coordinador de la Unidad Docente Académica (UDA) del Hospital Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Director Científico TD Pediatría, BA, Arg.
- * **Dr. Gonzalo Rubio**, Oncología. Médico, Servicio de Oncología, Hospital Británico, Fundación Dr. Estévez, BA, Arg.
- * **Dra. Graciela B. Salis**, Gastroenterología. Directora del Curso de Posgrado de Gastroenterología, Universidad del Salvador, BA, Arg.
- * **Dr. Ariel Sánchez**, Endocrinología, Genética. Centro de Endocrinología, Rosario, Arg.
- * **Dr. Amado Saúl Cano**, Dermatología. Consultor Técnico del Servicio de Dermatología del Hospital General de México, México DF, México.
- * **Dra. Graciela Scagliotti**, Obstetricia. Docente Adscripta, Cátedra Obstetricia, UBA; Profesora Adjunta Universidad Favaloro, Médica tocoginecóloga de planta, Servicio de Obstetricia, Hospital General de Agudos Dr. Ignacio Pirovano. Directora Científica TD Obstetricia y Ginecología, BA, Arg.
- * **Prof. Dra. Elsa Segura**, Epidemiología. Instituto Fatale Chaben, Consejo de Investigaciones Científicas y Técnicas, BA, Arg.
- * **Dra. Sunita Sharma**, Farmacología. Lecturer in Pharmacology Department, Indira Gandhi Government Medical College & Mayo Hospital, Nagpur, India. Médica interna en Rochester, Minnesota, EE.UU.
- * **Prof. Dr. Norberto A. Terragno**, Farmacología. Prof. Titular Consulto, Director Unidad de Farmacología Clínica, II Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- * **Dra. Virginia Torres Schall**, Psicología. Mestre em Ciências Biológicas e Doutora em Educação, Pesquisadora Titular, Instituto Oswaldo Cruz/Centro de Pesquisas René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, Belo Horizonte, Brasil.
- * **Prof. Dr. Roberto Tozzini**, Ginecología. Jefe de Servicio Hospital Provincial del Centenario; Profesor Honorario, Facultad de Medicina de Rosario, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Arg.
- * **Dr. Marcelo Trivi**, Cardiología. Jefe del Servicio de Cardiología Clínica, Instituto Cardiovascular de BA. Director Científico TD Cardiología, BA, Arg.
- * **Dr. José Vázquez**, Urología. Especialista Consultor en Urología, Médico de Planta y Jefe del área Andrología, División Urología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, UBA. Director Científico TD Urología, BA, Arg.
- * **Dr. Juan Carlos Vergottini**, Clínica Médica. Profesor Titular de la 2ª Cátedra de Medicina Interna, Hospital San Roque, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba. Miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, BA, Arg.
- * **Dr. Eduardo Vega**, Osteopatías Médicas. Centro de Osteopatías Médicas de BA, BA, Arg.
- * **Prof. Dr. Alberto M. Woscoff**, Dermatología. Ex Profesor Titular de la Cátedra de Dermatología, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- * **Dr. Roberto Yunes**, Psiquiatría. Director, Hospital Municipal Infante Juvenil Dra. Carolina Tobar García, BA, Arg.
- * **Dr. Ezio Zuffardi**, Cardiología. Fundación Favaloro, BA, Arg. Profesor de Cardiología, Universidad del Salvador, BA, Arg.

La nómina completa de miembros de los Comités de Expertos por Especialidad de SIIC puede consultarse en:
www.siicsalud.com/main/siicestr.htm.

	Página	Página
■ Nuestras novedades		
■ Artículos originales		
Identificação por PCR-multiplex de espécies de <i>Mycobacterium</i> <i>A PCR multiplex é uma ferramenta (es una herramienta) superior para diferenciar Mycobacterium tuberculosis de micobactérias não-tuberculosas quando utilizada em (cuando se utiliza en) combinação com testes (con pruebas) bioquímicos e cultura (y de cultivo).</i> <i>R Maurici da Silva, SC Liedke, L Daikuara, S Gonçalves Senna, C Lourenço Nogueira, L Muraro Wildner, ML Bazzo</i>	697	
La cirugía experimental es un paso firme en el sistema de formación de médicos residentes <i>La especialidad cirugía pediátrica abarca un amplio campo de trabajo y de niveles de dificultad, desde afecciones sencillas y frecuentes en la práctica clínica habitual hasta otras de gran complejidad y mucho menos habituales.</i> <i>M García González, J Caramés Bouzán, D Vela Nieto, T Dargallo Carbonell, E País Piñeiro</i>	698	
Estrategias para la prevención del síndrome metabólico en un hospital de día de psiquiatría <i>La obesidad es un problema grave de salud en la población general, más importante aún entre las personas con enfermedades mentales, en las que es frecuente la aparición de síndrome metabólico, favorecido por los malos hábitos de salud y el tratamiento con antipsicóticos.</i> <i>MJ Martín Vázquez, N Sekade Gutiérrez, Á González Bueno, L Vázquez Bartolomé, D Moreno Diestro</i>	702	
Síndromes conversivos en neurología: características clínicas de 16 pacientes <i>El trastorno de conversión se refiere a los síntomas motores, sensitivos o ambos, que se asemejan a una enfermedad neurológica, que no tienen origen en una enfermedad física conocida ni se pueden explicar por ella.</i> <i>J Vaamonde Gamo, MJ Gallardo Alcañiz, JP Cabello de la Rosa, R Ibáñez Alonso</i>	707	
Educación diabetológica en la atención primaria <i>La implementación del Programa Educativo DiabetIMSS permitió una mejora en los parámetros clínicos y bioquímicos; sin embargo, los resultados no han sido comparados con los de la estrategia educativa habitual.</i> <i>R Leyva Jiménez, MA Pérez Arroyo, G Torres González, A Maya Suárez</i>	714	
■ Artículos revisiones		
El estado de salud de las mujeres latinoamericanas y su relación con la desigualdad de género <i>Es primordial iniciar un registro que permita conocer el estado de salud cardiovascular de las mujeres latinoamericanas y avanzar en la reducción de las inequidades de género.</i> <i>CI Saldarriaga Giraldo, A Ávila, N González</i>	720	
Normas para control y seguimiento de niños con displasia broncopulmonar (enfermedad pulmonar crónica de la infancia) <i>Para un adecuado control y seguimiento multidisciplinar, abordamos esta enfermedad con el objetivo de elaborar un plan de actuación cuando estos neonatos se encuentran en casa tras el alta hospitalaria.</i> <i>A Salcedo Posadas, R Herráiz, E González, JL Rodríguez Cimadevilla</i>	726	
Aspectos inmunológicos de la enfermedad celíaca <i>La disponibilidad de marcadores serológicos e inmunogenéticos como herramientas diagnósticas ha propiciado el avance en el conocimiento de la enfermedad celíaca y la revisión de los criterios diagnósticos.</i> <i>E Arranz, E Montalvillo</i>	730	
O controle da (El control de la) expressão gênica por microRNAs e sua (y su) importância para a (la) medicina <i>A possibilidade do uso dos (La posibilidad del uso de los) miRNAs para silenciar ou ativar (o activar) genes específicos é uma atual e (es una actual y) promissora ferramenta que permite o desenvolvimento (el desarrollo) de novas estratégias terapêuticas baseadas na (basadas en la) condição específica de cada paciente.</i> <i>V Oliveira-Carvalho, EA Bocchi</i>	738	
	747	
■ Entrevistas a expertos		
Neuroimágenes de los linfomas primarios del sistema nervioso central en pacientes inmunocompetentes <i>Ante la presunción de un linfoma primario del sistema nervioso central, el papel de las técnicas de diagnóstico por imágenes y la histopatología resultan cruciales para el diagnóstico.</i> <i>C Sobrido-Sampedro</i>	697	753
Hipertensión y psiquiatría: puntos de encuentros y desencuentros <i>Cada vez existe mayor información respecto de la relación entre el cerebro y el corazón bidireccional. Bajo estas consideraciones, el trabajo conjunto entre los diferentes especialistas o profesionales es un hecho que, cada vez más, será la norma y no la excepción.</i> <i>E Aís</i>	698	756
■ Casos clínicos		
Bacteriemia recurrente debida a <i>Campylobacter fetus</i> en un paciente sin inmunodepresión <i>Los casos de bacteriemia debidos a C. fetus son poco frecuentes y tienen lugar principalmente en pacientes inmunosuprimidos. Sin embargo, la bacteriemia también se ha observado en pacientes con enteritis por C. jejuni.</i> <i>O Teglia, N Borda, A García, R Notario</i>	702	761
■ Red Científica Iberoamericana		
Cena de parto (Escena del parto): experiências e (y) percepções dissidentes de saúde e de bem-estar (salud y de bienestar) <i>Este trabalho traz à tona (alcanza) representações sociais de parto que têm sido (han sido) construídas por mulheres brasileiras que recentemente têm vivido outras experiências de parto, que não o cirúrgico e hospitalar (que no son el quirúrgico y en el hospital).</i> <i>R Carneiro</i>	707	763
Comorbilidad, estado de salud y calidad de vida en ancianos internados con demencia y sin ella <i>El presente estudio analiza la relación entre comorbilidad, estado de salud y calidad de vida en residentes de hogares geriátricos en España.</i> <i>C Rodríguez-Blázquez, MJ Forjaz</i>	714	765
Adesão ao (Adhesión al) tratamento anti-hipertensivo na (en la) atenção primária <i>Os (Los) resultados demonstram níveis variados de adesão ao (al) tratamento e evidenciam a (y demuestran la) importância de ações (acciones) integradas na (en la) atenção ao (al) hipertenso.</i> <i>E Giroto, SM de Andrade, MA Sarria Cabrera, T Matsuo</i>	720	767
■ Crónicas de autores iberoamericanos		
Salmonella enterica induce inflamación articular a través del aumento en la expresión de interleuquina 17 <i>Salmonella enterica es un patógeno que puede generar diversas afecciones en el ser humano. Entre ellas se encuentra la enterocolitis, inflamación intestinal generada por la ingesta de la bacteria.</i> <i>M Noto Llana</i>	726	769
Tuberculosis extrapulmonar: aspectos diferenciales y papel del 16S ARNr en orina <i>El trabajo compara los aspectos clínicos más significativos de las tuberculosis extrapulmonares en relación con las formas pulmonares, destacando a la mayor mortalidad, la mayor frecuencia de infección por VIH, la mayor edad y la PCR en orina como variables independientes asociadas.</i> <i>J Fortín</i>	730	769
Eficacia del tratamiento de consolidación en el linfoma folicular <i>El tratamiento de consolidación con Y90-ibritumomab tiuxetan produce mejoría clínica. En comparación con la terapia de inducción, es un tratamiento eficaz y presenta una toxicidad manejable.</i> <i>M Provencio</i>	738	770
Factores asociados con la mortalidad en personas mayores <i>La gravedad de la enfermedad física parece ser un factor crucial en la asociación bidireccional entre la mortalidad y la depresión, que actúa como un factor de riesgo independiente para ambos.</i> <i>S Benabarre Ciria</i>	747	772

	Página		Página
■ Crónicas de autores en inglés		Una percepción del diagnóstico psiquiátrico en el niño desde la salud	
Propranolol for infant hemangiomas out of hospital	774	<i>I Kremer</i>	780
<i>RJ Phillips</i>		Treinamento (<i>Entrenamiento</i>) muscular inspiratório sobre o (e)l controle autonômico de indivíduos saudáveis (<i>sanos</i>)	
Interferon-beta treatment and disability progression in relapsing-remitting multiple sclerosis	774	<i>R Della Mèa Plentz</i>	780
<i>H Tremlett</i>		■ Colegas informan	782
A brief introduction to <i>To be or not to be: surgery for exotropia with homonymous hemianopia</i>	776	■ Cartas a SIIC	788
<i>Y Lai</i>		■ Instrucciones para los autores	790
Characterization of the cytotoxin-associated gene A (<i>CagA</i> gene) in <i>Helicobacter pylori</i> using gastric biopsies	778	■ Salud al margen	792
<i>E Kalaf</i>			
■ Papelnet			
Sobrecarga familiar: perfil dos (<i>de los</i>) cuidadores e (<i>e</i>) instrumentos de avaliação (<i>evaluación</i>)	780		
<i>S Barroso Martins</i>			

Table of contents

■ Our news	697	<i>disease with the aim of elaborating a performance plan when these newborns are at home after discharge.</i>	
■ Originals articles		<i>A Salcedo Posadas, R Herráiz, E González, JL Rodríguez Cimadevilla</i>	730
Identification of <i>Mycobacterium</i> species by multiplex PCR assay		Immunological aspects of celiac disease	
<i>Multiplex PCR is a superior tool when used in combination with biochemical tests and culture to differentiate between Mycobacterium tuberculosis and non-tuberculous mycobacteria.</i>		<i>The availability of serological and immunogenetic markers as diagnostic tools has brought progress in our knowledge about celiac disease.</i>	
<i>R Maurici da Silva, SC Liedke, L Daikuara, S Gonçalves Senna, C Lourenço Nogueira, L Muraro Wildner, ML Bazzo</i>	698	<i>E Arranz, E Montalvillo</i>	738
Experimental surgery: an important step in the training of resident physicians		The control of gene expression by microRNAs and their importance in medicine	
<i>Pediatric surgery includes a wide range of procedures and levels of difficulty, from simple and common conditions in habitual daily practice to other highly complex and much less common conditions.</i>		<i>The possible use of miRNAs to silence or activate specific genes is a promising tool that allows the development of new individual therapeutic strategies based on the specific condition of each patient.</i>	
<i>M García González, J Caramés Bouzán, D Vela Nieto, T Dargallo Carbonell, E Pais Piñeiro</i>	702	<i>V Oliveira-Carvalho, EA Bocchi</i>	747
Prevention of metabolic syndrome: a safety strategy in a psychiatric day hospital		■ Interviews with experts	
<i>Obesity is a serious health problem in developed societies. It is even more severe among people who suffer severe mental disorders. In this population metabolic syndrome appears frequently, due to bad health habits and treatment with antipsychotic medication.</i>		Neuroimaging of primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients	
<i>MJ Martín Vázquez, N Sekade Gutiérrez, Á González Bueno, L Vázquez Bartolomé, D Moreno Diestro</i>	707	<i>C Sobrido-Sampedro</i>	753
Psychogenic disorders in neurology: clinical characteristics of 16 patients		Agreements and disagreements between hypertension and psychiatry	
<i>Conversion Disorder (was formerly called hysteria) refers to motor and/or sensory symptoms that resemble a neurological illness but which have not originated from a known physical condition, nor can they be explained by this.</i>		<i>E Aís</i>	756
<i>J Vaamonde Gamo, MJ Gallardo Alcañiz, JP Cabello de la Rosa, R Ibáñez Alonso</i>	714	■ Case reports	
Diabetes education in primary care		Recurrent <i>Campylobacter fetus</i> bacteriemia in a patient without immunosuppression	
<i>The implementation of the DiabetIMSS Educational Program by the Mexican Social Security Institute has brought an improvement in clinical and biochemical parameters. However, the results have not been contrasted with the usual educational strategy.</i>		<i>O Teglia, N Borda, A García, R Notario</i>	761
<i>R Leyva Jiménez, MA Pérez Arroyo, G Torres González, A Maya Juárez</i>	720	■ Red Científica Iberoamericana (Ibero-American Scientific Net)	
■ Revisions		Childbirth: experiences and varying perceptions of health and well-being	
The health status of Latin American women and its relation with gender inequality		<i>R Carneiro</i>	763
<i>This is of utmost importance in starting a register that will reveal the current status of cardiovascular health in Latin American women, and help advance towards the reduction of inequities.</i>		Comorbidity, health status and quality of life for institutionalized elderly patients with and without dementia	
<i>CI Saldarriaga Giraldo, A Ávila, N González</i>	726	<i>C Rodríguez-Blázquez, MJ Forjaz</i>	765
Control and follow-up standards in children with bronchopulmonary dysplasia (infant chronic lung disease)		Adherence to anti-hypertensive treatment in primary care	
<i>To achieve the necessary control, and to conduct multidisciplinary follow-up, we will be addressing this</i>		<i>E Giroto, SM de Andrade, MA Sarria Cabrera, T Matsuo</i>	767
		■ Chronicles by Ibero-American authors	769
		■ Chronicles by authors in English	774
		■ SIIC Papelnet	780
		■ Colleagues inform	782
		■ Letters to SIIC	788
		■ Guidelines for authors	790
		■ Beyond health	792

Encuentros para la Revalorización de las Publicaciones Científicas Argentinas (II ciclo, 2014)

La Declaración Fundacional de la Asociación Argentina de Editores Biomédicos (AAEB)¹ da cuenta de las razones que impulsan sus actos:

“La existencia de publicaciones locales refuerza la necesidad de soberanía científica, entendiendo por tal nuestra independencia de criterios para estudiar, investigar y editar lo que consideremos adecuado a los intereses de la ciencia, el país y nuestro pueblo.”

Es necesario que las publicaciones argentinas expresen la producción científica nacional y latinoamericana para transformarse en los medios de difusión que transmitan, local e internacionalmente, los avances del país y la región en sus respectivas especialidades.”

Los países que carecen de medios de comunicación propios para dar a conocer sus estudios, debates y acontecimientos, dependen de la buena voluntad o de los espacios sobrantes que excepcionalmente dispensan las publicaciones extranjeras cuando aceptan los trabajos aquellos que supieron adaptarse a sus prioridades o gustos, pocas veces coincidentes con los de nuestra parte del mundo.”

La generalizada descalificación de las publicaciones biomédicas argentinas contrasta con la promoción ilimitada de las revistas y editoriales del exterior. Esta conducta la practican e impulsan sectores académicos y científicos del país haciendo caso omiso a las disposiciones del Estado que protegen y fomentan la producción nacional, sea intelectual o material, generando diversos perjuicios, entre los que destacamos:

- * retraso de la visibilidad científica del país por carecer de la cantidad apropiada de medios de comunicación científicos que lo representen,

- * pérdidas de fuentes de trabajo vinculadas con los innumerables procesos intelectuales, editoriales e industriales que abarcan las publicaciones,

- * deterioro de las obras producidas por las instituciones, empresas y profesionales relacionados con las ediciones científicas,

- * distracción de los autores que deben abocarse a gestiones desgastantes, la mayoría de las veces infructuosas, para publicar en el exterior;

- * búsquedas de patrocinios económicos por parte de los autores (la mayoría de las veces determinantes del tema o rumbo del estudio) para solventar los pagos de sus trabajos en revistas especializadas europeas o norteamericanas,

- * subordinación a los veredictos de editoriales, instituciones y revisores extranjeros, en ocasiones prejuiciosos o ajenos a las problemáticas que nos aquejan;

- * hurtos parciales o totales de información inédita,

- * copias de los temas de estudio.”

La AAEB propone la implementación de sistemas evaluativos que contemplen la necesidad de disponer de medios de comunicación propios al servicio de los profesionales argentinos. La prioridad de la inclusión por sobre la exclusión hoy predominante, obliga a reformular los objetivos en pos de lograr que los estudios científicos locales encuentren en nuestro país el lugar y respeto que merecen.

La evaluación de la calidad de los trabajos publicados por docentes, investigadores, becarios y profesionales en general, corresponde que recaiga en consejos de especialistas cuyas decisiones deben relativizar las supuestas famas u orígenes titilantes de las editoriales y revistas que predominan en la conciencia de los jueces. Esos procedimientos arcaicos adjudican valor a los estudios en los promocionados medios científicos extranjeros, delegándoles la orientación investigativa y la elección de los protagonistas del conocimiento.

La calificación técnica de las revistas es posible alcanzarla con la participación de las áreas de Estado competentes en la materia, las asociaciones profesionales y los editores científicos. El reemplazo de la política excluyente aumentará la cantidad y calidad de las revistas generando desafíos tales como la creación de la base de datos de publicaciones científicas argentinas enunciada en los fundamentos constitutivos de AAEB, como también la presencia creciente de las revistas locales en bases regionales y extra-regionales clave que les correspondan.

Rafael Bernal Castro
Presidente
AAEB

¹ Salud i Ciencia 18(7):612-3, Nov 2011.

Programa de Encuentros para la Revalorización de las Publicaciones Científicas Argentinas (II ciclo, 2014)

Lugar de realización

Asociación Médica Argentina,

Av. Santa Fe 1171 - Ciudad de Buenos Aires - Argentina



De derecha a izquierda: Dr. Eduardo Arribalzaga, Dr. Leonardo Gilardi, Dr. Carlos Grandi y Prof. Rafael Bernal Castro en la primera jornada de Encuentros celebrada el 4 de septiembre en la AMA.

El II ciclo de Encuentros para la Revalorización de las Publicaciones Científicas Argentinas, organizado por la Asociación Argentina de Editores Biomédicos (AAEB), se convocó en la centenaria sede porteña de la Asociación Médica Argentina (AMA).

El año anterior, entre los meses de agosto y octubre, se realizó el primer ciclo de Encuentros, conjuntamente organizado por AAEB y CAICYT-CONICET; la ejecución del segundo permitirá continuar aunando criterios para superar los escollos que enfrenta la producción científica-editorial argentina. Participan en los Encuentros asociaciones profesionales, editores científicos y responsables editoriales de revistas científicas de todas las disciplinas, vigentes o no, virtuales o impresas. La filmación de las sesiones permitirá sus reproducciones en las redes sociales y en los sitios web de las editoriales y asociaciones profesionales que adhieren a AAEB; asimismo, la desgrabación de las intervenciones será editada en las revistas virtuales o impresas adheridas a la AAEB y en las colegas amigas del exterior.

Al cierre de la presente edición de Salud(i)Ciencia faltaba concretar la jornada del 25 de septiembre que, entre otros panelistas destacados, contará con la presencia del decano de la Facultad de Medicina de la UBA, Prof. Dr. Sergio Provenzano.

Mesas, día y hora	Tema	Panelistas
Jueves 4 de septiembre, 15 a 17 h	Valoración académica de los estudios publicados en revistas de la Argentina	Carlos Grandi <i>Revista Maternidad Sardá</i> Leonardo Gilardi <i>Coordinador Científico, SIIC</i> Eduardo Arribalzaga <i>Jefe del servicio de Cirugía, Hospital de Clínicas</i>
Jueves 25 de septiembre, 15 a 16:15 h	La falsa dicotomía entre investigaciones básicas y clínicas	Sergio Provenzano Decano Facultad de Medicina, UBA Juan M. Castagnino <i>Revista Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana</i> Luis M. Carnelli <i>Revista Medicina Interna</i> Estela Giménez <i>Revista Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez"</i> Marcelo Corti <i>Revista Salud(i)Ciencia</i> Moderador
Jueves 25 de septiembre, 16:30 a 17:30 h	La base de datos de revistas científicas argentinas y de estudios argentinos editados en el exterior	Silvia Falasco <i>Revista Medicina Interna</i> Rafael Bernal Castro <i>SIIC Data Bases</i> Leonardo Gilardi Moderador

Identificação por PCR-multiplex de espécies de *Mycobacterium*

Identification of *Mycobacterium* species by multiplex PCR assay

Rosemeri Maurici da Silva

Médica, Professora do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, Brasil

Susie Coutinho Liedke, Farmacêutica, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil

Luciana Daikuara, Estudante, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil

Simone Gonçalves Senna, Bióloga, Pesquisadora, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil

Christine Lourenço Nogueira, Farmacêutica, Pesquisadora, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil

Leticia Muraro Wildner, Farmacêutica, Pesquisadora, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil

Maria Luiza Bazzo, Farmacêutica, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/128772

Recepción: 30/1/2013 - Aprobación: 29/8/2014
Primera edición, www.siicasalud.com: 29/9/2014

Enviar correspondencia a: Rosemeri Maurici da Silva, Universidade Federal de Santa Catarina, 88.040.970, Florianópolis, Brasil
rosemaurici@gmail.com



Especialidades médicas relacionadas,
producción bibliográfica y referencias
profesionales de las autoras.

Abstract

Multiplex polymerase chain reaction (PCR) is a potentially useful diagnostic tool for fast and accurate identification of clinically relevant non-tuberculous mycobacteria (NTM) and *Mycobacterium tuberculosis* (TB). This multiplex system is able to identify the 32-kDa antigen present in most *Mycobacterium* genus species, the IS6110 insertion sequence belonging to the TB complex and the species-specific sequence of the *mtp40* gene in TB. One hundred and eight randomly selected sputum and extra-pulmonary samples from the Reference Center Laboratory for Public Health in the State of Santa Catarina (LACEN/SC) were processed and analyzed at the Laboratory of Molecular Biology and Mycobacteria (LMBM), Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, Brazil, between January and June 2011, representing 30% of the positive samples received annually at LACEN/SC. Of the 108 isolates, 80% were identified as TB and 20% as NTM. The multiplex PCR results were compared with PCR-restriction enzyme analysis of the *hsp65* gene (PRA-hsp65), demonstrating 100% concordance (Kappa index 1). Multiplex PCR is a superior tool to differentiate between TB and NTM when used in combination with biochemical tests and culture differentiate between TB and NTM. In addition, it is more cost effective than other molecular biological assays and has been used as an epidemiological tool in strain classification and in distinguishing TB from NTM. Multiplex PCR is fast, sensitive and specific in mycobacteria identification and is, therefore, useful for routine clinical laboratory assays.

Key words: tuberculosis, multiplex PCR, molecular biology

Resumo

Reação em Cadeia da (La reacción en cadena de la) Polimerase Multiplex (PCR- multiplex) é um (es un) método diagnóstico potencialmente útil para identificação rápida e acurada (y exacta) de *Mycobacterium tuberculosis* (TB) e de micobactérias não-tuberculosas (MNT) clinicamente relevantes. Este sistema multi-iniciadores (multiprimers) é capaz de identificar o (el) antígeno alfa de 32-kDa presente na (en la) maioria das (de las) espécies do gênero *Mycobacterium*, a sequência de inserção IS6110 pertencente ao complexo (al complejo) TB e as sequências espécie-específicas do (del) gene *mtp40* de *Mycobacterium tuberculosis*. Cento e oito amostras (Ciento ocho muestras) (escarro [esputo] e extra-pulmonares) oriundas do Setor de Tuberculose do Laboratório Central de Saúde Pública de Santa Catarina (LACEN/SC) foram processadas e analisadas no Laboratório de Biologia Molecular e Micobactérias (LBMM) da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil, entre janeiro e junho de 2011, representando 30% das amostras (de las muestras) positivas/ano no (al año en el) LACEN/SC. Dos (Entre los) 108 isolados (aislamientos), 80% foram identificados como TB e 20% como MNT. Os resultados da PCR multiplex foram comparados com os resultados do PRA-hsp65 (PCR do gene *hsp65* seguida por análise de restrição enzimática) e demonstraram 100% de concordância (Índice de concordância kappa 1). A PCR multiplex é uma ferramenta (es una herramienta) superior para diferenciar TB de MNT quando utilizada em (cuando se utiliza en) combinação com testes (análisis) bioquímicos e cultura. Além disso (Además), apresenta melhor custo efetividade (presenta mejor costo-eficacia) do que outros ensaios moleculares e tem sido (y ha sido) utilizada como uma ferramenta para estudos epidemiológicos para classificação e distinção entre TB e MNT. PCR multiplex é um método rápido, sensível e específico para identificação de micobactérias e útil na rotina (y de utilidad en la rutina) de laboratórios clínicos.

Palavras chave: tuberculose, PCR multiplex, biologia molecular

Introdução e objetivos

A (La) identificação do complexo *Mycobacterium tuberculosis* e das (y de las) micobactérias não-tuberculosas (MNT) é importante para epidemiologia, controle das doenças e da (de las enfermedades y de la) efetividade do tratamento.^{1,2} O controle da tuberculose (TB) requer a (requiere la) identificação, o tratamento e as (y las) in-

formações epidemiológicas sobre o controle da infecção, assim como as (así como las) infecções com MNT tem sido associadas com uma variedade de problemas pulmonares, em linfonodos, na pele, tecidos moles (en la piel, tejidos blandos), esqueleto, infecções disseminadas e surtos nosocomiais (brotes hospitalarios) relacionados com dificuldades diagnósticas, identificação e tratamen-

to. Devido ao fato (*al hecho*) de que a maioria das MNT é intrinsecamente resistente aos (*a los*) tuberculostáticos de primeira linha, a identificação das espécies é importante para o controle das infecções e efetividade do tratamento.³⁻⁵ Em Santa Catarina, a incidência estimada é de (es de) 1 500 novos casos de TB por ano (*por año*); o Estado está entre os com (*entre aquellos con*) menor incidência no (*en el*) país (27/100 000 habitantes). Entretanto (*Sin embargo*), alguns municípios apresentam incidência igual ou maior à do (*o más elevada que la de*) Brasil (45/100 000 habitantes), por exemplo, Itajaí e Joinville, com 84.7 casos por 100 000 habitantes, e 46.2 casos por 100 000 habitantes, respectivamente, e a incidência de MNT é de 1.2% dos casos por ano, e têm sido identificadas principalmente de sítios extra-pulmonares.^{6,7}

Os métodos convencionais para identificação de micobactérias envolvem o (*involucran el*) cultivo em meios (*en medios*) sólidos ou líquidos, seguido da observação do crescimento e da (*y de la*) produção de pigmentos. Além disso, testes (*Además, análisis*) bioquímicos como a produção de niacina, redução de nitrato e o teste da catalase (*de la catalasa*) termo estável, também são necessários.⁸

Reações de PCR multiplex oferecem identificação rápida e acurada das (*y exacta de las*) espécies. Esta técnica, sensível e específica, está baseada na (*basada en la*) amplificação de sequências hábeis a (*con capacidad para*) diferenciar o complexo *Mycobacterium tuberculosis* e as MNT.⁹⁻¹¹ A proteína espécie-específica mtp40 pode ser utilizada no diagnóstico da TB porque não está presente em *Mycobacterium bovis* BCG, a sequência de inserção IS6110 está presente em várias cópias dispersas no genoma dos membros (*de los miembros*) do complexo *Mycobacterium tuberculosis* e o gene que codifica o antígeno alfa de 32-kDa está presente em todas as micobactérias, sendo alvo (*y es blanco*) potencial para triagem diagnóstica molecular.¹²⁻¹⁴

O presente estudo apresenta um teste de PCR multiplex útil para discriminar bactérias do complexo *M. tuberculosis*, *M. tuberculosis* e MNT no (*en el*) diagnóstico molecular de rotina.

Métodos

Isolados (Aislamientos) clínicos

Cento e oito isolados (*Ciento ocho aislamientos*) clínicos selecionados randomicamente entre amostras de escarro e (*muestras de esputo y*) extra-pulmonares do Laboratório Central de Saúde Pública do Estado de Santa Catarina (LACEN/SC) foram processados e analisados no Laboratório de Biologia Molecular e Micobactérias (LBMM) da Universidade Federal de Santa Catarina. Esses isolados obtidos (*obtenidos*) entre janeiro e junho de 2011 representam 30% das amostras positivas recebidas anualmente pelo (*por el*) LACEN/SC.

Baciloscopia e cultura (cultivo)

As baciloscopias foram realizadas no Setor de Tuberculose do LACEN/SC. Cada amostra clínica foi cultivada em meio de (*en medio de cultivo*) Ogawa-Kudoh, incubada a 37°C por 4 semanas, seguindo rigorosamente as instruções do fabricante do meio (Laborclin®-Brazil).

Cepas de referência

Para as reações (*las reacciones*) de padronização foram utilizados DNA obtidos das cepas referência *M. tuberculosis* H37Rv, *M. bovis* ATCC00020, *M. avium* ATCC25398, *M. fortuitum* ATCC6841, *M. goodii* ATCC00161, *M. kansasii* ATCC12498 e (*y*) *M. bovis* BCG ATCC19274.

Extração de DNA

Os (*Los*) DNA das culturas (*de los cultivos*) de micobactérias foram extraídos utilizando a metodologia CTAB descrita por Van Soolingen e colaboradores.¹⁵

PCR Multiplex

As reações (50 µl) foram feitas (*han sido realizadas*) com a mistura (*la mezcla*) de 50-100 ng de DNA, 2.5 mM de MgCl₂ (Invitrogen®), 1U de Taq DNA polymerase recombinant (Invitrogen®, USA) e 25 pmol de cada primer: PT1 ePT2 para amplificar um produto de 395 pares de bases (pb) da sequência espécie-específica mtp40; IS5 e IS6 para amplificar 984 pb do elemento de inserção IS6110; MT1 e MT2 para amplificar 506 pb do gene que codifica o antígeno alfa de 32kDa (Tabela 1). Foram adotadas as (*Se adoptaron las*) seguintes condições para as reações de PCR multiplex: 94°C por 1 minuto, pareamento a 71°C por 90 segundos, e extensão a 72°C por 2 minutos em 30 ciclos e extensão final a 72°C por 10 minutos.¹¹ Os produtos amplificados foram revelados em (*se revelaron en*) gel de agarose a 1% contendo brometo de etídio e visualizados com luz ultravioleta.

Tabela 1. Sequências dos iniciadores utilizados no presente estudo.

Região alvo	Sequência de nucleotídeos (5'-3')	Tamanho (pb)
mtp40	CGGCAACGGCCGTCGGTGG CCCCCACGGCACCGCCGGG	395
32-kDa	TTCCTGACCAGCGAGCTGCCG CCCCAGTACTCCCAGCTGTGC	506
IS6110	CGGAGACGGTGCGTAAGTGG GATGGACCGCCAGGGCTTGC	984

Resultados

Do (*Del*) total de 108 isolados, 80% foram identificados como *Mycobacterium tuberculosis* e 20% como MNT. Os resultados da PCR multiplex (Figura 1) foram comparados com os resultados do método PRA-*hsp65* (PCR - seguida de restrição enzimática)¹⁶ e apresentaram 100% de concordância (Tabela 2) (índice de concordância kappa 1). A PCR multiplex é uma ferramenta (*constituye una herramienta*) excelente para diferenciação do complexo *M. tuberculosis* das MNT, especialmente se utilizada em associação com a cultura e os testes (*el cultivo y los análisis*) bioquímicos. Além disso (*Además*), a PCR multiplex apresenta maior custo efetividade (*mayor rentabilidad*) se comparada com outros testes moleculares, e tem sido empregada (*y ha sido utilizada*) como uma ferramenta epidemiológica para classificação de estirpes e (*cepas y*) distinção entre o complexo *M. tuberculosis* e as MNT.

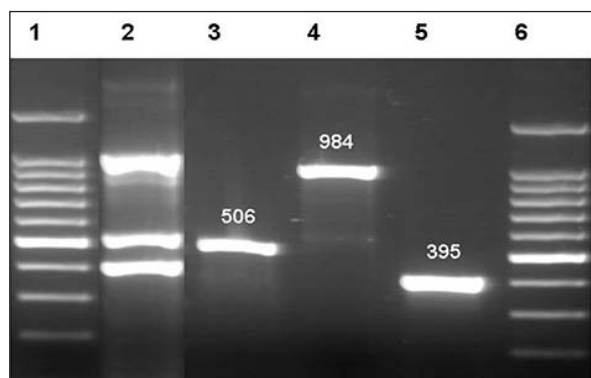


Figura 1. Produtos da amplificação da PCR multiplex em gel de agarose a 1%. Canaletas 1 e 6: marcador de tamanho molecular (*ladder*) 100 pb; Canaleta 2: *M. tuberculosis* H37Rv; Canaleta 3: sequência de 32-kDa Canaleta 4: Sequência IS6110 e Canaleta 5: gene *mtp40*.

Tabela 2. Comparação entre análise fenotípica e molecular.

Análise molecular		Análise fenotípica					
PCR multiplex (n)	PRA-hsp65 (n)	Cultura	Crescimento	Pigmentação	PNB	Niacina	Nitrato
<i>M. tuberculosis</i> (87)	<i>M. tuberculosis</i>	+	lento	-	-	+	+
MNT (21)	<i>M. avium</i> (10)	+	lento	-	+	n/r	n/r
	<i>M. intracellulare</i> (1)	+	lento	-	+	n/r	n/r
	<i>M. kansasii</i> (4)	+	lento	-	+	n/r	n/r
	<i>M. abscessus</i> (1)	+	rápido	-	+	n/r	n/r
	<i>M. terrae</i> (2)	+	lento	-	+	n/r	n/r
	<i>M. bohemicum</i> (1)	+	lento	+	+	n/r	n/r
	<i>M. holsaticum</i> (1)	+	rápido	-	+	n/r	n/r
	<i>M. nonchromogenicum</i> (1)	+	lento	-	+	n/r	n/r
Total 108							

(-) negativo; (+) positivo; (n/r) não realizado

Discussão

O gênero *Mycobacterium* é representado por uma ampla gama de espécies, que formam um grupo heterogêneo em termos de ocorrência em (*en términos de*) variedade de materiais clínicos, complexos fenotípicos, dados (*datos*) genéticos e associação com doenças (*con enfermedades*).¹⁷ Atualmente, a identificação convencional das micobactérias isoladas em cultura é obtida por meio (*se obtiene por medio*) de métodos fenotípicos (bioquímicos) e aspectos relativos ao crescimento no meio (*al crecimiento en el medio de cultivo*) (tempo de crescimento e pigmentação); pelas (*por las*) dificuldades desses testes (*de estos análisis*), poucas micobactérias são identificadas desta forma.¹⁸ A determinação dos achados (*de los hallazgos*) fenotípicos é demorada (*requiere más tiempo*), extremamente trabalhosa, e dificilmente assimilada como um método diagnóstico preciso uma vez que nem sempre é (*no siempre es*) reprodutível.¹⁹ Dessa forma, esforços para se obter um (*los esfuerzos para lograr un*) método de identificação molecular tem sido empreendidos (*han sido realizados*), a PCR multiplex envolvendo três (*involucrando tres*) produtos é um método altamente sensível, específico e permite identificar e diferenciar os principais (*los principales*) grupos. Este sistema foi baseado na (*tuvo como base la*) amplificação simultânea do gene espécie-específica *mtp40*, sequência de inserção IS6110, e o gene do antígeno alfa *de32-kDa*, em um único passo. *M. tuberculosis* pode ser identificado e diferenciado de *M. bovis* e de outras micobactérias não-tuberculosas. O sistema multiplex não deixaria (*no dejaría*) de detectar a micobactéria em uma possível ausência da IS6110 em algumas estirpes, uma vez que fragmentos de DNA corres-

pondentes a amplificação do gene espécie-específica *mtp40* e do gene do antígeno alfa de 32-kDa ainda estariam (*aún estarían*) presentes. PCR Multiplex tem sido aplicada no (*en el*) laboratório de biologia molecular e micobactérias como triagem para identificação e auxílio ao (*al*) diagnóstico convencional. Testes de PCR Multiplex são tecnicamente

mais (*son técnicamente más*) exigentes do que os (*que los*) protocolos das PCR convencionais. Esses problemas técnicos incluem competição e ou (*incluyen competencia u*) homologia entre os iniciadores escolhidos (*elegidos*), temperaturas de pareamento e concentração dos iniciadores (*de los primers*). Embora diferentes PCR multiplex tenham sido descritas para diferenciação de complexo *M. avium* e *M. intracellulare*,²⁰ complexo *M. tuberculosis* e *M. bovis*,²¹ complexo *M. tuberculosis* e complexo *M. avium*.²² Os isolados identificados como MNT foram identificados com a técnica PRA-hsp65. Os resultados do presente estudo mostraram a capacidade da ferramenta PCR multiplex para diferenciar espécies de *M. tuberculosis* de outras espécies de micobactérias, entretanto deve ser associada com a cultura e provas (*y análisis*) bioquímicas para obter (*lograr*) melhores resultados. A PCR Multiplex possibilita a amplificação simultânea de dois ou mais loci gênicos em uma (*dos os más loci génicos en una*) única reação.

Infelizmente a padronização de uma reação PCR multiplex é desafiadora (*es desafiante*) porque há (*existe la*) necessidade de empregar (*utilizar*) diferentes pares de iniciadores para cada locus que será amplificado, cada um requerendo (*cada uno de ellos requiere*) diferentes condições de amplificação e de stringência (*y de astringencia*). A sensibilidade e a (*y la*) especificidade do método dependem da seleção da sequência alvo, e quando a (*y cuando la*) PCR multiplex é utilizada como auxiliar nas triagens de rotina do (*en las selecciones de rutina del*) LBMM/UFSC, tem se mostrado útil para diferenciar *M. tuberculosis* das MNT. A PCR multiplex *in house* que padronizamos é uma ferramenta com relação custo efetividade superior a outros testes moleculares.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siic.salud.com

Las autoras no manifiestan conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

MNT, micobacterias no tuberculosis; TB, tuberculosis; LACEN/SC, Laboratório Central de Saúde Pública do Estado de Santa Catarina; LBMM, Laboratório de Biologia Molecular e Micobactérias; pb, pares de bases.

Cómo citar este artículo/Como citar este artigo

Maurici da Silva R, Coutinho Liedke S, Daikuara L, Gonçalves Senna S, Lourenço Nogueira C, Muraro Wildner L, Bazzo ML. Identificação por PCR-multiplex de espécies de *Mycobacterium*. Salud i Ciencia 20(7):698-701, Ago 2014.

How to cite this article

Maurici da Silva R, Coutinho Liedke S, Daikuara L, Gonçalves Senna S, Lourenço Nogueira C, Muraro Wildner L, Bazzo ML. Identification of *Mycobacterium* species by multiplex PCR assay. Salud i Ciencia 20(7):698-701, Ago 2014.

Autoevaluación del artículo

La identificación del complejo *Mycobacterium tuberculosis* y de las micobacterias no tuberculosas resulta fundamental con fines epidemiológicos y para la efectividad del tratamiento.

¿Cuál es la razón para identificar las especies de micobacterias no tuberculosas en pacientes infectados?

A, Los motivos son fundamentalmente académicos; B, Para optimizar el conocimiento bacteriológico; C, Estos gérmenes son en general resistentes a tuberculostáticos, por lo cual se necesita su identificación; D, Todas son correctas; E, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/data/evaluaciones.php/128772

Bibliografía

- Saiman L. The mycobacteriology of non-tuberculous mycobacteria. *Paediatr Respir Rev* 5(Suppl A):S221-S223, 2004.
- World Health Organization. Implementing the Stop TB strategy. A handbook for national tuberculosis control programmes. WHO Report 2008. Geneva: World Health Organization, 2008.
- Sampaio JL, Chimara E, Ferrazoli L, Da Silva Telles MA, Del Guercio VM, Jerico ZV, et al. Application of four molecular typing methods for analysis of *Mycobacterium fortuitum* group strains causing post-mammoplasty infections. *Clin Microbiol Infect* 12(2):142-149, 2006.
- De Groote MA, Huitt G. Infections due to rapidly growing mycobacteria. *Clin Infect Dis* 42(12):1756-1763, 2006.
- Duarte RS, Lourenço MCS, Fonseca LS, Leão SC, Amorim ELT, Rocha ILL, et al. Epidemic of postsurgical infections caused by *Mycobacterium massiliense*. *J Clin Microbiol* 47(7):2149-2155, 2009.
- Diretoria de Vigilância Epidemiológica (DIVE) [Homepage on the Internet]. Setor de Tuberculose. [cited 2011 sept 03]. Available from: <http://www.dive.sc.gov.br>.
- World Health Organization. Global tuberculosis control. Geneva: WHO, 2010.
- Forbes BA, Sahn DF, Weissfeld AS. *Mycobacteria*. Baily & Scott's Diagnostic Microbiology, 12th ed., pp. 497-503, 2007.
- Ngan GJY, Ng LM, Jureen R, Lin RTP, Teo JWP. Development of multiplex PCR assays based on the 16S-23S rRNA internal transcribed spacer for the detection of clinically relevant nontuberculous mycobacteria. *Lett Appl Microbiol* 52(5):546-454, 2011.
- Bergval IL, Vijzelaar RNCP, Dalla Costa ER, Schuitema ARJ, Oskam L, Kritski AL, et al. Development of multiplex assay for rapid characterization of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 46(20):689-699, 2008.
- Del Portillo P, Thomas MC, Martinez E, Valladares CMN, Valladares B, Patarroyo, MEP, et al. Multiplex PCR system for differential identification of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical samples. *J Clin Microbiol* 34(2):324-328, 1996.
- Macedo GC, Bozzi A, Weinreich HR, Bafica A, Teixeira HC, Oliveira SC. Human T cell and antibody-mediated responses to the *Mycobacterium tuberculosis* recombinant 85A, 85B, and ESAT-6 antigens. *Clin Dev Immunol* 2011: 351573, 2011.
- Metaxa-Mariatou V, Vakalis N, Gazouli M, Natsioulas G. The 500-base-pair fragment of the putative gene RvD1-Rv2031c is also present in the genome of *Mycobacterium tuberculosis*. *In Vivo* 18(1):33-35, 2004.
- Thierry D, Brisson-Nöel A, Frebault VLV, Nguyen S, Guesdon JL, Gicquel B. Characterization of a *Mycobacterium tuberculosis* insertion sequence, IS6110, and its application in diagnosis. *J Clin Microbiol* 28(12):2668-2673, 1990.
- Van Soolingen D, De Hass PEW, Hermans PWM, Van Embden JDA. RFLP analysis of mycobacteria. National Institute of Public Health and Environmental Protection, Bilthoven, The Netherlands, 1994.
- Telenti A, Marchesi F, Balz M, Bally F, Böttger EC, Bodmer T. Rapid identification of mycobacteria to the species level by polymerase chain reaction and restriction analysis. *J Clin Microbiol* 31(2):175-178, 1993.
- Shinnick TM, Good RC. *Mycobacterial taxonomy*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 13:884-901, 1994.
- Kent PT, Kubica GP. *Public health mycobacteriology – a guide for the level III laboratory*. U.S. Department of Health and Human Services publication (CDC) 86-8230. Centers for Disease Control, Atlanta, Ga, 1985.
- Springer B, Stockman L, Teschner K, Roberts GD, Böttger EC. Two-laboratory collaborative study on identification of mycobacteria: molecular versus phenotypic methods. *J Clin Microbiol* 34:296-303, 1996.
- Ruiz M, Rodriguez JC, Escibano I, Garcia-Martinez J, Rodriguez-Valera F, Royo G. Application of molecular biology techniques to the diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections. *APMIS* 109(12):857-864, 2001.
- Pinsky BA, Banaei N. Multiplex real-time PCR assay for rapid identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex members to the species level. *J Clin Microbiol* 46(7):2241-46, 2008.
- Park H, Kim C, Park KH, Chang CL. Development and evaluation of triplex PCR for direct detection of mycobacteria in respiratory specimens. *J Appl Microbiol* 100(1):161-167, 2006.

Curriculum Vitae abreviado de la autora



Rosemeri Maurici da Silva. Médica especialista em Medicina Interna e Pneumologia, Mestre em Ciências Médicas e Doutora em Ciências Pneumológicas. Professora do Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, Brasil. Atualmente atua como Coordenadora do Programa de Mestrado em Ciências da Saúde da Universidade do Sul de Santa Catarina. Membro da Comissão de Infecções Respiratórias e Micose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

La cirugía experimental es un paso firme en el sistema de formación de médicos residentes

Experimental surgery: an important step in the training of resident physicians

Miriam García González

Médica, Licenciada en Medicina y Cirugía, Facultativa especialista de área, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España

Jesús Caramés Bouzán, Médico, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España

Diego Vela Nieto, Médico, Licenciado en Medicina y Cirugía, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España

Teresa Dargallo Carbonell, Médica, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España

Ernesto Pais Piñero, Médico, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España

Acceda a este artículo en
siicsalud


Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/arsiic.php/138086

Recepción: 21/2/2014 - Aprobación: 5/8/2014
Primera edición, www.siicsalud.com: 1/10/2014

Enviar correspondencia a: Miriam García González, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, 15004, A Coruña, España
miriam.garcia.gonzalez@sergas.es

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

Abstract

Introduction: Pediatric surgery includes a wide range of procedures and levels of difficulty, from simple and common conditions in habitual daily practice to other highly complex and much less common conditions. **Material and methods:** The diversity of procedures in this field of medicine justifies the implementation of a pilot training program in our unit and in our hospital to allow residents of pediatric surgery to have an initial contact with the surgical techniques through simulation and the acquisition of more complex skills through the use of experimental animals before working with real pediatric patients. Performing different procedures on these anatomical models is an exceptional tool for the future specialist to train and acquire technical competence before undertaking daily practice. So this experimental training program is an ideal complement for the Spanish training program of future specialists. **Results:** With this program we have obtained a great improvement in the training of our residents before they attend real patients. This results in greater safety for the patient and increased competence and confidence for the physician in training. **Conclusions:** In this article we present our experimental training program and initial results from its implementation in our hospital. We offer details of the different levels of difficulty, the techniques performed and the models used to ensure complete and integral training of our residents.

Key words: animal model, surgical skills, surgical training, experimental surgery, residents

Resumen

Introducción: La especialidad médico quirúrgica de cirugía pediátrica abarca un amplio campo de trabajo y niveles de dificultad, desde enfermedades sencillas y usuales en la práctica clínica habitual a otras de gran complejidad y mucho menos frecuentes. **Material y métodos:** Es por ello por lo que en nuestro servicio y en nuestro hospital se ha llevado a cabo la puesta en marcha de un programa formativo experimental que permita a los residentes de cirugía pediátrica una primera toma de contacto con las técnicas quirúrgicas por medio de la simulación y la adquisición de habilidades más complejas mediante el empleo de animales de experimentación, antes de enfrentarse al paciente pediátrico real. La realización de diversos procedimientos en estos modelos anatómicos es una herramienta excepcional para el entrenamiento y la formación técnica del futuro especialista. Así, este programa formativo experimental es un complemento ideal al programa formativo español durante el desarrollo de la residencia (médico interno residente). **Resultados:** Con ello hemos conseguido una mejora en el entrenamiento del residente, previa al tratamiento del paciente, lo que conlleva más seguridad para éste y un aumento de la competencia y la confianza para el médico en formación. **Conclusiones:** Con este trabajo queremos presentar nuestro programa de formación experimental y los primeros resultados obtenidos desde su puesta en marcha. Detallaremos a continuación los niveles de dificultad, las técnicas realizadas y los diferentes modelos que utilizamos para asegurar una formación integral del futuro especialista.

Palabras clave: modelo con animales, habilidades quirúrgicas, capacitación en cirugía, cirugía experimental, residentes

Introducción

El programa formativo de los futuros especialistas pretende conseguir, a lo largo de los años de formación, una adecuada progresión del médico especialista, desde su entrada en el hospital como médico interno residente (MIR) hasta la finalización de este período y su consiguiente incorporación a la plantilla como facultativo especialista del hospital.

Para ello, durante estos años de residencia se han incorporado diferentes estrategias que persiguen como finalidad común un aumento de las competencias, de la seguridad y un aprendizaje con paso firme en la posterior especialidad que el profesional desarrollará a lo largo de su vida laboral.

Es por ello imprescindible que este aprendizaje tenga bases firmes antes de llegar al paciente real, por lo que

se han desarrollado diferentes estrategias para alcanzar este objetivo. La simulación clínica, como herramienta docente, tiene como uno de sus objetivos la mejora de la seguridad del paciente.

Ya en 1865, en "Introducción al estudio de la medicina experimental", que se convertiría en una de las obras más influyentes y universales de la historia de la biomedicina, Claude Bernard habló de la ética y la estandarización en la experimentación con animales. Esta obra contribuyó en gran medida al establecimiento del método experimental como único camino para el avance del conocimiento científico de las ciencias de la vida.

Asimismo, en 1959, Russell y Burch establecieron como requisito indispensable en la experimentación con animales las "3R": reducción del número de animales, reemplazo de los animales, refinamiento para reducir el dolor y

el malestar, que detallaremos más adelante y que deben regir cualquier programa de experimentación.¹

Todas estas reseñas históricas nos conducen al estado actual de la cirugía experimental y que debe ser la base en la elaboración de cualquier programa formativo.

Cabe destacar que, en el ámbito experimental, los avances obtenidos en los últimos años han dado paso, desde las Unidades de experimentación hasta los completísimos Centros Tecnológicos de Formación, que en el desarrollo técnico de diferentes equipos de simulación han determinado un concepto muy amplio de modelo experimental, y así podemos definir éste como cualquier sistema animal o artificial capaz de simular total o parcialmente el proceso objeto de estudio.

Desde máquinas complejas capaces de caracterizar las condiciones de una cámara de laparoscopia o simular la realización de un proceso quirúrgico hasta la práctica de todo tipo de intervenciones regladas en modelos con animales, que constituyen el nivel más alto de complejidad de todos los modelos experimentales y, por tanto, el más próximo a las condiciones reales a las que con posterioridad nos enfrentaremos en el paciente.

Material y métodos

En julio de 2009, tras la revisión de la bibliografía publicada al respecto y luego del consenso con las diferentes especialidades subsidiarias de beneficiarse de un programa formativo experimental para sus médicos residentes, se inició un programa de entrenamiento quirúrgico, en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

Este programa de entrenamiento quirúrgico tiene como principal objetivo la adquisición de habilidades teórico-prácticas y el entrenamiento de los residentes en formación, siempre bajo la supervisión de un médico de planta, y con la participación de dos veterinarios y otros trabajadores (entre ellos dos enfermeras, un auxiliar y una secretaria) del Centro Tecnológico de Formación, lugar donde se lleva a cabo este programa.

Hemos considerado que para implementar de manera adecuada este tipo de programa es necesario establecer diferentes niveles de dificultad que serán correlacionados con el año de formación y la superación de los niveles previos en la formación del médico residente.

Así, en este centro de formación disponemos de un emplazamiento excepcional dotado con cuatro áreas de simulación: escénica, de realidad virtual, robótica y experimental.

El programa en nuestro servicio está totalmente protocolizado y establecido del siguiente modo: los lunes habrá siempre un residente programado en el quirófano experimental en el organigrama del servicio. Además, de ser posible, se sumará el residente saliente de guardia. Entre ambos se alternarán, según la técnica a realizar ese día, en el animal de experimentación y los simuladores. Esto implica una media de 2 días/10 horas mensuales, y por lo tanto, entre 70 y 100 horas anuales de formación para cada residente. Los residentes llevarán un registro de todas las sesiones realizadas detallando las técnicas y señalando su nivel de participación (ayudante o primer cirujano). Además, se podrán realizar técnicas necesarias para trabajos de investigación que se puedan iniciar.

Así, el programa se inicia con la formación de los residentes de primer y segundo año de formación, en esta primera fase se desarrollan sesiones bisemanales (los lunes y otro día, según la disponibilidad) en el *pelvic trainer* (entrenador pelviano) y en el simulador digital, donde

se entrenan habilidades manuales como coordinación mano-vista y de adaptación a las dos dimensiones; práctica de diferentes técnicas de sutura, suturas continuas y discontinuas y nudos tanto extracorpóreos como intracorpóreos; primera aproximación a las técnicas laparoscópicas en el simulador de laparoscopia (Simbionix) realizando el paquete de ejercicios básico y el módulo de anudado y sutura en dicho simulador.

Los simuladores digitales constituyen entornos virtuales que representan una alternativa de formación, ya que permitirán la creación de ambientes de simulación interactivos en los que el cirujano tiene percepciones visuales y táctiles similares a las que tendría ante una operación en un paciente real.

Actualmente, con los simuladores virtuales y *pelvic trainer* se pueden realizar prácticamente la mayoría de los ejercicios básicos (coordinación mano-vista, técnicas de anudado, coagulación, corte, disección) y algunos ejercicios quirúrgicos más complejos.

Se adquieren así agilidad y soltura, que posteriormente serán de gran utilidad, y proporcionan grandes ventajas en el momento de enfrentarse en el paciente real.

Asimismo, estas sesiones de *pelvic trainer* y simulador digital son realizadas por los residentes de otros años de formación como medio para consolidar y entrenar las habilidades y técnicas ya aprendidas.

Posteriormente, en el área de realidad virtual se repasan y afianzan conocimientos teóricos previamente adquiridos, se inicia la competencia en la toma de decisiones y se afrontan diferentes complicaciones que pueden surgir durante la realización de un procedimiento quirúrgico.

Los residentes de estos dos primeros años de formación realizan una primera aproximación al animal de experimentación como ayudantes de residentes mayores y con el inicio de la implementación de técnicas básicas en cirugía infantil (abordajes, cierre de laparotomías, colocación del paciente, suturas intracorpóreas).

En un segundo nivel formativo (residentes de tercer, cuarto y quinto año de formación) se pasa ya como primer cirujano al área de cirugía experimental, en sesiones semanales (lunes), procediendo a la realización de procesos quirúrgicos invasivos en un modelo anatómico real.

Para ello, el Centro Tecnológico de Formación está dotado de instalaciones para la estabulación y cuidado posoperatorio de los animales empleados, dispone de ocho puestos en quirófanos experimentales equipados y atendidos por personal calificado y capacitado para esta labor, lo cual permite la realización de este tipo de intervenciones con todas las garantías.

Así, semanalmente se realiza una programación de las técnicas quirúrgicas a realizar basadas en el año de formación del residente, y las diferentes implicaciones que pueden determinar la realización de una técnica u otra (pacientes a intervenir mediante esa técnica, casos recientes, estudios de investigación) y se informa a los responsables del centro la técnica a efectuar, la colocación del animal y el instrumental necesario para dichas técnicas.

Dentro del centro de experimentación disponemos de dos tipos de animales. Un modelo anatómico excelente para la realización de microcirugía lo constituyen las ratas, y otro modelo con gran similitud en peso y dimensiones con el paciente pediátrico: el cerdo.

Así, en las ratas podemos realizar disecciones y microanastomosis y familiarizarnos con el empleo de gafas de aumento y material de microsutura, cuyo manejo será muy útil en el paciente pediátrico.²

Posteriormente, en el modelo porcino, se llevará a cabo el entrenamiento experimental. Hemos elegido este animal debido a su gran accesibilidad y semejanza anatómica con el ser humano;³ en nuestro caso, cerdos de 15 kg, ideales para simular las técnicas a realizar en cirugía pediátrica, lo que permite la realización de diversas técnicas quirúrgicas, desde las más sencillas hasta otras de mayor complejidad técnica, incluyendo cirugía laparoscópica.

Además, el cerdo es un animal domesticable, de crecimiento rápido y reproducción numerosa, lo que lo hace fácilmente disponible para su adquisición.

Es importante señalar que las técnicas quirúrgicas en animales de experimentación deben acogerse a las normas internacionales y los acuerdos del Consejo de Europa sobre protección de los animales empleados en experimentación animal y otros fines científicos, así como la legislación nacional vigente (Directiva 86/609/CEE y R.D. 1201/2005).

Ya en 1979 se establecieron los "principios de ética de la experimentación animal", cuya finalidad era asegurar el bienestar de los animales de experimentación y que se resumen en una continuación.

Todos estos procedimientos se realizan en animales vivos, adecuadamente anestesiados, monitorizados y controlados por un veterinario del centro y siempre siguiendo los principios clásicos de ética en la experimentación con animales, conocidos como 3R: reducción, refinamiento y reemplazo.

De acuerdo con esta premisa, en nuestro programa implementamos lo siguiente:

Reducción: Animales compartidos, así se debe utilizar el mínimo número de animales necesarios, lo que se consigue con una buena organización que permita coordinar las diferentes especialidades que utilizan la misma especie animal y las mismas condiciones sanitarias para el total aprovechamiento de las posibilidades formativas que éste ofrece (por ejemplo, conservando los ojos, el corazón u otros órganos del animal al final de la intervención para realizar procedimientos oftalmológicos, cardíacos, etcétera). Asimismo, los animales seleccionados deben ser de la especie menor en la escala filogenética que permita obtener resultados válidos; así, se requiere un estudio riguroso y un amplio conocimiento de las necesidades de la especie elegida.⁴

Refinamiento: Utilizar los procedimientos menos agresivos para la integridad del animal de experimentación. Conocer y tener experiencia en las técnicas utilizadas (adquiriendo previamente esta experiencia en los simuladores y el *pelvic trainer*, nivel formativo 1). Mejorar la instrumentación con una adecuada planificación quirúrgica, mejorando el control del dolor gracias a un veterinario experimentado en técnicas anestésicas y analgésicas; también el veterinario supervisará la idoneidad de los protocolos y controlará su ejecución para minimizar el sufrimiento del animal. Así se asegura el bienestar integral de los animales, tanto prequirúrgico (disponiendo los animales en un estabulario adecuadamente acondicionado para ellos), como posquirúrgico, asegurando un sacrificio exento de sufrimiento para el animal.

Reemplazo: Utilizar métodos alternativos (técnicas de simulación por ordenador, sistemas inertes u otros sistemas vivos) siempre que sea técnicamente posible desde el punto de vista formativo. En este punto es importante hacer hincapié en que, a pesar del gran avance ocurrido desde hace unos años en las técnicas actuales de simulación, la experimentación con animales se mantiene insustituible como el modelo de simulación más similar a la

práctica quirúrgica en seres humanos. Constituye el nivel más alto de complejidad de todos los modelos experimentales, y por lo tanto, el más próximo a las condiciones reales. Es, por derecho propio, el modelo por excelencia y la fuente principal de conocimiento de la fisiopatología quirúrgica.

El objetivo de cualquier programa actual de entrenamiento quirúrgico debería ser ayudar al cirujano inexperto a automatizar las habilidades psicomotoras básicas antes de operar a un paciente en la práctica clínica real, y la manera más fidedigna de conseguir este estándar es con la simulación en animales de experimentación.⁵

También es importante destacar que, ya a nivel nacional, la Sociedad Española para las Ciencias del Animal de Laboratorio define asimismo los principios éticos en investigación y docencia en modelos con animales, que por supuesto rigen y presiden mediante un mural las prácticas experimentales en nuestro centro.

Se debe evitar el uso de animales cuando exista un método alternativo que proporcione resultados satisfactorios.

El beneficio final del uso de animales de experimentación debe estar claramente definido en cada protocolo. La evaluación de la necesidad de su uso debe realizarse a través de un comité ético de experimentación con animales.

Los ensayos que incluyan animales como modelos experimentales deben efectuarse en establecimientos usuarios registrados. Los animales deben proceder de establecimientos de cría registrados en aquellos casos en los que así lo establezca la legislación vigente.

Las personas que tomen parte en los experimentos (diseño, manipulaciones, cuidados) deben tener formación específica en las ciencias del animal de laboratorio. Los animales estarán siempre bajo control veterinario.

En cada ensayo hay que utilizar el número mínimo de animales posible que garantice resultados estadísticamente fiables.

Los animales tienen que ser estabulados en jaulas y recintos apropiados, en espacios con condiciones ambientales estandarizadas y controladas. Igualmente debe estar garantizada la posibilidad de que los animales desarrollen los comportamientos propios de su especie, siempre que las necesidades experimentales lo permitan.

Los ensayos deben realizarse con un grado de refinamiento del dolor, el sufrimiento o la angustia de los animales. Se deben establecer criterios de valoración y pautas de anestesia y analgesia en función de la gravedad de cada procedimiento.

Para la eutanasia, cuando sea necesaria, se debe aplicar un método ética y científicamente aprobado que reduzca al máximo el dolor y el estrés en los animales.

Técnicas quirúrgicas según el grado de especialización

Según el programa formativo desarrollado, hemos dividido los procedimientos a realizar en función del año de especialización, considerando el nivel 1 para los residentes de segundo, tercer y cuarto año, y el nivel 2 para los residentes de cuarto y quinto año de formación. Así conseguimos una progresión gradual de la capacitación técnica, la habilidad requerida y la responsabilidad asistencial.

Todas las técnicas deben ser realizadas como ayudante en varias ocasiones y posteriormente como primer cirujano, si es posible ayudado por otro residente y bajo la supervisión del médico de planta.

Cirugía general. Nivel 1: venotomías; colecistectomía abierta; antirreflujo gastroesofágico, según técnicas de Nissen y Thal; anastomosis intestinal término-terminal. Nivel 2: colecistectomía laparoscópica; abordaje cervical y anastomosis esofágica; coledocoyeyunostomía en Y de Roux.

Urología. Nivel 1: anastomosis uretero-ureteral; biopsia renal laparoscópica. Nivel 2: antirreflujo vesicoureteral, según técnica de Cohen; heminefrectomía; nefrectomía/autotrasplante renal; enterocistoplastia.

Nivel 2. Cirugía torácica: anastomosis esofágica; toracotomía y lobulectomía pulmonar. Cirugía hepática: hepatectomía/hepatectomía parcial izquierda; disección hilio hepático; anastomosis vascular porto-cava; portoenferoanastomosis de Kasai.

Resultados

El tipo de paciente con el que nos enfrentamos en nuestra práctica clínica habitual implica que las técnicas complejas y menos habituales no serían llevadas a cabo de manera real hasta pasados varios años de formación, y el número de cirugías realizado por el especialista en formación sería muy inferior a las efectuadas con el animal de experimentación. Así, debido a la adquisición progresiva y constante de técnicas complejas,⁶ y su consolidación al realizarlas de manera rutinaria en el animal de experimentación, el número de cirugías llevadas a cabo por el residente proporciona una experiencia y un adiestramiento excepcionales, que no serían posible sin este método de formación.

Los médicos en formación adquieren gran habilidad técnica y entrenamiento quirúrgico antes de enfrentarse al paciente real, lo que implica una importante mejora del rendimiento quirúrgico y de la seguridad de los pacientes.

Cabe destacar que diversos estudios han mostrado que los médicos en formación entrenados con simuladores tienen una mejora medible en el quirófano en relación con la eficiencia, velocidad y número de errores cuando son comparados con los entrenados de forma tradicional (modelo centrado en pacientes).⁷

Discusión

En numerosas comisiones docentes se ha planteado cuál es el método más eficaz para asegurar una formación quirúrgica integral a los médicos residentes. Se han realizado diferentes encuestas de satisfacción en los hospitales, se han llevado a cabo planes de formación que incluyen un registro de las técnicas quirúrgicas realizadas, diferentes métodos para asegurar la progresión quirúrgica de los especialistas en formación, estudios que correlacionan el tiempo quirúrgico con la participación de residentes o no en las cirugías, tiempo de isquemia, sangrado en relación con el número de cirugías realizadas, todo ello para calcular cómo influye el adiestramiento y la formación en los resultados intraoperatorios y posoperatorios.⁸

Es esta necesidad de encontrar el mejor método de entrenamiento en habilidades quirúrgicas la que ha hecho surgir los planes de formación experimental.

Podemos concluir que, en nuestra opinión y tras la experiencia de estos últimos años, la adquisición de habilidades en el *pelvic trainer* y en el simulador virtual en los primeros años de formación y en correlación con el inicio de la actividad asistencial, seguido del entrenamiento en modelos con animales reales, constituye la alternativa más eficaz para aumentar el entrenamiento y la seguridad de los residentes.⁹

Conclusiones

En el momento actual, con la incorporación de programas de simulación y experimentación con animales vivos en el programa formativo del residente hemos conseguido una mejora de la formación técnica, una disminución de la curva de aprendizaje, la competencia en la toma de decisiones, y con todo ello aumentar la seguridad de los pacientes. Por todo esto consideramos que la formación experimental supone un excelente e indispensable instrumento formativo para el futuro especialista.

No obstante, serán necesarios más estudios para concluir de forma objetiva que estos nuevos métodos de entrenamiento proporcionan una disminución de la morbilidad quirúrgica, disminución de infecciones quirúrgicas, análisis costo-beneficio, y otras variables.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siic.salud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

CEE, Comunidad Económica Europea; RD, Real Decreto.

Cómo citar este artículo

García González M, Caramés Bouzán J, Vela Nieto D, Dargallo Carbonell T, Pais Piñero E. La cirugía experimental es un paso firme en el sistema de formación de médicos residentes. *Salud i Ciencia* 20(7):702-6, Ago 2014.

How to cite this article

García González M, Caramés Bouzán J, Vela Nieto D, Dargallo Carbonell T, Pais Piñero E. Experimental surgery a firm step in the MIR formation. *Salud i Ciencia* 20(7):702-6, Ago 2014.

Autoevaluación del artículo

El programa de formación experimental busca ser un complemento en la formación de los médicos internos residentes de los diferentes hospitales docentes españoles; está orientado a ser una herramienta de entrenamiento tanto teórico como práctico, para aprender habilidades teóricas y quirúrgicas y consolidarlas para así constituir una herramienta indispensable en la formación de estos futuros especialistas.

¿Qué buscan fundamentalmente los programas de formación experimental?

A, Formación integral; B, Mejora quirúrgica; C, Mejora teórica; D, Práctica; E, Habilidad.

Verifique su respuesta en www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/138086

Bibliografía

1. Guide for the care and use of laboratory animals. National Research Council. National Academy Press, Washington, 1997.
2. Galeano M, Zarabini AG. The usefulness of a fresh chicken leg as an experimental model during the intermediate states of a microsurgical training. *Ann Plast Surg* 47:96-97, 2001.
3. Sáenz Medina J, Asuero de Lis MS, Correa Gorospe C, y col. Modelos experimentales para la investigación y el entrenamiento en el trasplante renal. *Actas Urol Esp* 32(1):83-90, 2008.
4. Del Cañizo López JF, López Martín D, Lledó García E, García Barreno P. Diseño de modelos experimentales en investigación quirúrgica. *Actas Urol Esp* 32(1):27-40, 2008.
5. Molina Martínez JL, Silveira Prado, EA, Heredia Ruiz D, y col. Los simuladores y los modelos experimentales en el desarrollo de habilidades quirúrgicas en el proceso de enseñanza-aprendizaje de las ciencias de la salud. *REDVET (Internet)* 13:6, 2012. Disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n060612.html>.
6. Anastakis DJ, Wanzel KR, Brown MH y col. Evaluating the effectiveness of a 2-year curriculum in a surgical skills center. *Am J Surg* 185:378-385, 2003.
7. García E, Del Rosal JM, Baena V, Santos A. Aprendizaje de la cirugía laparoscópica en Pelvitainer y en simuladores virtuales. *Actas Urol Esp* 30(5):451-456, 2006.
8. Rouach Y, Timsit MO, Delongchamps NB, y col. Laparoscopic partial nephrectomy: urology resident learning curve on a porcine model. *Prog Urol* 18(6):344-50, 2008.
9. Kirlum HJ, Heinrich M, Tillo N, Till H. Advanced paediatric laparoscopic surgery: Repetitive training in a rabbit model provides superior skills for live operations. *Eur J Pediatr Surg* 15:149-52, 2005.

Curriculum Vitae abreviado de la autora

Miriam García González. Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Oviedo. Especialidad de Cirugía Pediátrica en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. Estancias formativas en los hospitales La Paz y 12 de Octubre, de Madrid, Hospital Necker Enfant Malades, de París y CHU La Peyronie, Montpellier. Máster en asistencia e investigación sanitaria por la Universidad de La Coruña.

Estrategias para la prevención del síndrome metabólico en un hospital de día de psiquiatría

Prevention of metabolic syndrome: a safety strategy in a psychiatric day hospital

María José Martín Vázquez

Psiquiatra, Unidad de Psiquiatría, Hospital Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid, España

Nuria Sekade Gutiérrez, Diplomado Universitario en Enfermería, Especialista en Salud Mental, Hospital de Día Psiquiátrico, Hospital Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid, España

Ángel González Bueno, Diplomado Universitario en Enfermería, Hospital de Día Psiquiátrico, Hospital Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid, España

Leticia Vázquez Bartolomé, Técnico en Cuidados Auxiliares de Enfermería, Hospital de Día Psiquiátrico, Hospital Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid, España

Diego Moreno Diestro, Supervisor de Enfermería, Unidad de Psiquiatría, Hospital Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid, España

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/arsiic.php/129458

Recepción: 7/5/2013 - Aprobación: 29/5/2014
Primera edición, www.siicsalud.com: 26/9/2014

Enviar correspondencia a: María José Martín Vázquez. Unidad de Psiquiatría, Hospital Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid, España
mjose.martinva@salud.madrid.org



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

Abstract

Obesity is a serious health problem in developed societies. It is even more severe among people who suffer severe mental disorders. In this population metabolic syndrome appears frequently, due to bad health habits and treatment with antipsychotic medication. Therefore, at the Psychiatric Day Hospital for people with severe mental disorder launched a psychoeducational program was implemented into mental illness, nutrition, healthy lifestyle habits and physical exercise, with behavioral modification techniques through modeling and cognitive components. The assessment of the patients in the program has been positive, with healthy changes of lifestyle and consciousness of the need for personal care. In addition, there were positive results with weight loss of $2.37 \text{ kg} \pm 6.86 \text{ kg}$ on average in the group who was overweight or obese (64% of the cohort of 50 patients), especially among the female group (34% of the cohort). The program is effective in controlling obesity and decreasing the risk of metabolic syndrome, although given the study design, those components of the program which prove to be effective cannot be discerned.

Key words: metabolic syndrome, schizophrenia, psychoeducational program, psychiatric day hospital, obesity

Resumen

La obesidad es un problema serio de salud en la población general, más importante aún entre las personas con enfermedad mental, en las que es frecuente la aparición de síndrome metabólico, propiciado por los malos hábitos de salud y el tratamiento con antipsicóticos. Por ello, en el Hospital de Día Psiquiátrico para pacientes con trastorno mental grave se puso en marcha un programa psicoeducativo acerca de la enfermedad, nutrición, hábitos de vida saludables y ejercicio físico, con componentes cognitivos y conductuales con modificación de conducta a través del modelado. La valoración de los pacientes del programa ha sido positiva, con cambios saludables del estilo de vida y conciencia en la necesidad de cuidado personal. Además, se han encontrado resultados positivos, con pérdida de peso de $2.37 \text{ kg} \pm 6.86 \text{ kg}$ de promedio en el grupo que tenía inicialmente sobrepeso u obesidad (el 64% de la población de 50 pacientes), sobre todo entre las mujeres (34% de la población). El programa resulta eficaz para el control de la obesidad y la disminución de riesgo de aparición de síndrome metabólico, aunque dado el diseño del estudio no se puede discernir cuáles son los componentes del programa que son eficaces.

Palabras clave: síndrome metabólico, esquizofrenia, programa psicoeducativo, hospital de día psiquiátrico, obesidad.

Introducción

La obesidad, causa de enfermedades crónicas y muerte prematura, es un importante problema de salud, pero fundamentalmente en el tratamiento de pacientes con trastorno mental grave (TMG), ya que la prevalencia de enfermedad orgánica es mayor que la de la población general,¹⁻³ con lo que conlleva de costo personal, sanitario y económico.

La mayoría de los pacientes con esquizofrenia tienen al menos un problema físico de salud, los más frecuentes son los visuales, los dentales y la hipertensión arterial,¹ debido a menor acceso al sistema sanitario, a los hábitos pocos saludables y a efectos indeseables del tratamiento.

En la población española con TMG es frecuente la obesidad, puerta de entrada para el síndrome metabólico (SM); si bien la prevalencia de problemas metabólicos es mayor que la de la población general, es menor que en los países de nuestro entorno (excepto Finlandia), probablemente por diferentes hábitos dietarios. En cualquier

estudio la prevalencia del SM dobla la de la población general ajustada por edad; las diferencias obedecen a razones culturales y de estilo de vida.⁴ En España, aparecen cifras de SM de alrededor de 25%,^{5,6} 10 puntos por debajo del estudio CATIE (35.8%),² 45%⁷ o 29% a 36%⁸ en esquizofrenia, o 37.3%⁹ en el trastorno bipolar, que aumentan hasta un 45% con el tratamiento con antipsicóticos. La frecuencia varía según el fármaco: es mayor con clorpromazina, olanzapina y clozapina, y menor con ziprasidona, en tanto que es intermedia con quetiapina y risperidona.³ Las alteraciones metabólicas aparecen ya en el primer episodio y aumentan con la duración de la esquizofrenia, al mismo ritmo que en la población general, y es más rápida la progresión de la diabetes, cuya vulnerabilidad parece independiente del SM.⁸

De acuerdo con la definición del *National Cholesterol Education Program - Adults Treatment Panel III* (NCEP-ATP III), presentan SM aquellos individuos que cumplan tres o más de los criterios que se detallan en la Tabla 1.¹⁰

Tabla 1. Parámetros más extendidos para identificar el síndrome metabólico propuestos por el NCEP ATP-III (2001), actualizados por la American Heart Association (2005).

Obesidad abdominal (perímetro cintura)
Hombres: > 102 cm. Mujeres: > 88 cm.
Triglicéridos
Hombres: ≥ 150 mg/dl Mujeres: ≥ 150 mg/dl
<i>o tratamiento farmacológico para los triglicéridos</i>
HDLc
Hombres: < 40 mg/dl Mujeres: < 50 mg/dl
<i>o tratamiento farmacológico</i>
Presión arterial
Hombres: $\geq 130/\geq 85$ mm Hg Mujeres: $\geq 130/\geq 85$ mm Hg
<i>o tratamiento con fármacos para la hipertensión</i>
Nivel de glucosa en ayunas
Hombres: ≥ 100 mg/dl Mujeres: ≥ 100 mg/dl
<i>o tratamiento farmacológico para la hiperglucemia</i>

Para que se presente SM es necesaria una cierta susceptibilidad genética y factores ambientales: obesidad central/abdominal, sedentarismo, dieta hipercalórica y tabaquismo, que aparecen en la mayoría de los pacientes psiquiátricos, por lo que es necesario trabajar en la detección temprana.¹¹ La falta de ejercicio es un factor de riesgo de aparición de enfermedades cardiovasculares y SM, sobre todo en presencia de esquizofrenia. En estos pacientes también es frecuente el elevado consumo de tabaco, que incrementa el riesgo.⁷ Además, los antipsicóticos tienen efectos sobre la tensión arterial (TA), intolerancia a la glucosa o diabetes e hiperlipidemia, independientemente de la ganancia de peso.¹²

Entre las ocho áreas de trabajo psicosocial recomendadas en el proyecto PORT se incluye el manejo del peso corporal, recomendándose programas trimestrales de adelgazamiento para pacientes con sobrepeso (índice de masa corporal [IMC] 25 a 29.9 kg/m²) u obesidad (IMC > 30 kg/m²).¹³ La inclusión en un programa de control de peso disminuye la ganancia que aparece durante el tratamiento.¹⁴ Incluso el hecho de tener contacto con un servicio sanitario aumenta la actividad física,¹⁵ disminuyendo el riesgo metabólico.

En nuestro medio, área geográfica de bajo riesgo de cardiopatías, la aparición de sucesos cardiovasculares fatales es mayor en pacientes con TMG,¹⁶⁻¹⁸ por factores como tabaquismo, hipertensión y obesidad, especialmente la abdominal. Este riesgo es particularmente alto en los pacientes con sintomatología defectorial,¹⁸ por deterioro de conductas de salud, como ejercicio y dieta.¹⁷

El IMC es similar entre la población general y los pacientes con un primer episodio psicótico; sin embargo, en los enfermos crónicos es significativamente más alto, lo que indica que la obesidad está relacionada con la medicación o con el curso de la enfermedad o con ambos. La prevalencia de obesidad en la población esquizofrénica es 1.5 a 2 veces mayor que en la población general, debido tanto a alteraciones de neurotransmisores relacionados con la saciedad como a estilos de vida poco saludables. El tratamiento con antipsicóticos actúa en el peso por incremento del apetito y efecto directo sobre los metabolismos glucémico y lipídico. Todos estos factores incrementan la mortalidad, tanto por la obesidad, como por la resistencia a la insulina y la hipertrigliceridemia.¹⁹ En el aumento del riesgo influye la falta de ejercicio; el porcentaje de individuos que no realizan actividad física es mayor entre los pacientes con SM que entre quienes

no presentan SM, con empeoramiento de la calidad de vida y la movilidad.²⁰

La mejoría clínica va unida a la introducción de hábitos sencillos: controlar la alimentación, practicar cotidianamente una actividad física, como yoga,²¹ eliminar el tabaquismo, etcétera. El ejercicio adaptado se recomienda como tratamiento de rehabilitación y para el control de peso, mejorando la calidad de vida,²⁰ que se ve disminuida por los factores de riesgo.²²

La intervención psicoeducativa tiene efectos positivos sobre el aumento de peso en los pacientes con esquizofrenia²³ o en tratamiento con olanzapina;²⁴ tanto la intervención nutricional,²⁵ como la realización de ejercicio de forma regular mejoran la motivación.²⁶

Estas tres intervenciones combinadas (conductual, información nutricional y ejercicio físico) reducen significativamente el IMC.^{20,27} La pérdida de peso moderada en la esquizofrenia se puede lograr con intervenciones selectivas, farmacológicas o de otro tipo.²⁸

Para los pacientes con TMG es fundamental simplificar las medidas terapéuticas; por ello consideramos más eficaz implementar el programa trabajando en un factor fácilmente reconocible y cuya medición sea mínimamente molesta. Teniendo en cuenta la relación entre el peso, fundamentalmente la grasa abdominal, y el SM, hemos considerado que centrarnos en la obesidad es un objetivo que facilita la eficacia del programa. La obesidad es un problema de salud en los pacientes con TMG, con cifras de IMC > 28.8 kg/m² en el 33%,²⁹ u obesidad abdominal en el 54.5% de las mujeres con TMG.¹⁷ El estudio CLAMORS⁵ concluyó que la medida del IMC es equivalente al perímetro de cintura para realizar el diagnóstico de SM, más sencilla y comprensible para los pacientes. Queremos intervenir en un factor preventivo para evitar la aparición del SM, frenarlo o revertirlo, y que los pacientes puedan sentirse implicados. Reducir la obesidad es un objetivo que los enfermos comparten y cuyos resultados son evidentes, con beneficios sociales adicionales (mejor imagen, agilidad, etcétera).

Material y métodos

El objetivo del estudio actual es observar el impacto en la disminución del riesgo de SM en los pacientes con TMG ingresados en el Hospital de Día Psiquiátrico (HDP) a través de un programa psicoeducativo que interviene directamente sobre un factor de riesgo crucial: la obesidad, capacitándoles para controlar su peso y mantener su salud física, psíquica y social. Un objetivo secundario es la modificación de sus hábitos de alimentación y actividad física.

El programa tiene diferentes componentes, centrados en la información sobre la enfermedad mental, tratamiento, obesidad, conceptos básicos de nutrición y dietética y beneficios del ejercicio y se puso en marcha con todos los pacientes ingresados en el HDP del Hospital Universitario Infanta Sofía (HUIS).

Programa de psicoeducación grupal

Consiste en sesiones semanales de 60 minutos (Tabla 2), haciendo hincapié en los temas más interesantes o desconocidos para los pacientes.

Actividad física

Se hace un paseo diario, siempre con la compañía de al menos dos miembros del equipo terapéutico (Tabla 3).

Las actividades realizadas son casi siempre aeróbicas. Se trabajan diferentes aspectos, como el condicionamiento

Tabla 2. Esquema de las sesiones del programa.

Marco conceptual	
Sesión 1	Esquizofrenia y obesidad y su relación sobre la salud.
Sesión 2	El tabaquismo. Consejos para dejar de fumar.
Sesión 3	Control de peso y sus beneficios. El sedentarismo.
Sesión 4	Alimentación sana. Conceptos básicos.
Sesión 5	Cómo comemos: Discusión de grupo.
Sesión 6	Compra de alimentos. Lectura de las etiquetas
Sesión 7	Dieta rica en fibras.
Sesión 8	Preparar comidas de bajas calorías.
Sesión 9	Comer sin apetito y "picar" entre comidas.
Sesión 10	Técnicas de relajación y distracción.
Sesión 11	Conceptos básicos de la actividad física.
Sesión 12	Elaboración de planes para aumentar actividades físicas

Tabla 3. Variaciones estacionales de la actividad física.

	Actividad física	Paseo
Verano	2 sesiones semanales de 60 min.	5 sesiones semanales de 30 min.
Invierno	3 sesiones semanales de 45 min.	2 sesiones semanales de 45 min.

to físico: movilización, estiramientos, circuitos aeróbicos, paseo y actividades rítmicas y expresión corporal, sesiones de aeróbic o batuka. Y también juegos y deportes, que permiten activar al participante en distintos niveles: fisiológico, psicológico, social, cultural, etcétera.

Control de la dieta

La comida es una actividad terapéutica más en la que participan todos los pacientes y el personal de la unidad, con supervisión por parte de Enfermería.

Variables observadas

Peso. Control semanal, en la misma báscula y con las mismas condiciones basales.

Índice de masa corporal. A pesar de que no hace distinción entre los componentes grasos y no grasos de la masa corporal total, es el método más práctico para evaluar el grado de riesgo asociado con la obesidad. El IMC como medida aislada predice pobremente el grado de adiposidad y no ofrece datos acerca de la distribución de la grasa corporal.

Perímetro abdominal. Mide la existencia de obesidad central. La distribución de la grasa corporal mediante el perímetro abdominal o el índice cintura/cadera predice mejor la acumulación de grasa abdominal que el IMC. Se mide semanalmente, de forma estandarizada con una cinta métrica tradicional.

Tensión arterial. Se controla semanalmente, con un aparato electrónico modelo OMRON M6 Confort y el paciente en sedestación, tras un reposo de cinco minutos.

Glucemia. Las muestras de sangre son obtenidas por punción capilar, en ayunas; la determinación es llevada a cabo por un medidor de glucemia ACCU-CHEK Performa. Se realiza quincenalmente, exceptuando a los pacientes con diabetes mellitus, a quienes se les toma más frecuentemente.

Evaluación de la Educación para la Salud (EPS). Su efectividad se mide subjetivamente mediante una encuesta de hábitos previa al inicio del programa y repetida seis meses después. La elección de un período de seis meses obedece a ser el tiempo aproximado que se tarda en participar en todas las sesiones del Programa de Prevención y el tiempo medio de ingreso.

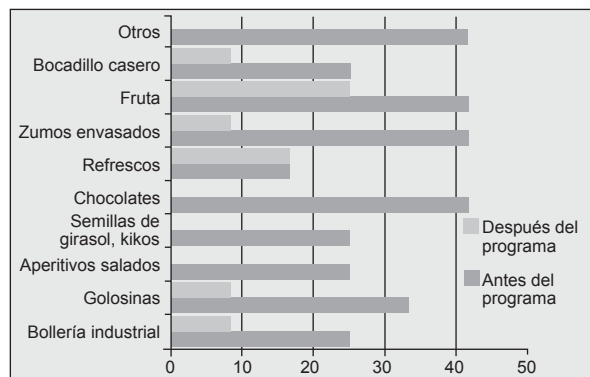
La evaluación se basa en los porcentajes de los diferentes ítems de la encuesta previa (Anexo 2) y la aplicación final de la misma encuesta, modificada con ítems relacionados con a la satisfacción (Anexo 3).

Resultados

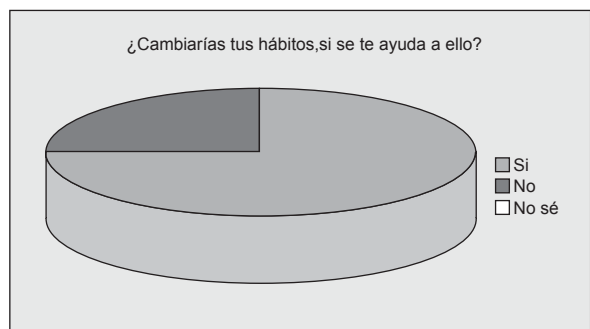
Las encuestas son anónimas, para que los resultados no queden sesgados por el deseo de "quedar bien" ante el equipo terapéutico. Únicamente se recogen las segundas medidas si el paciente ha terminado el programa, por lo que las encuestas finales corresponden a la mitad de los incluidos, con las dificultades de generalización que esto conlleva (Tabla 4).

Tabla 4. Resultados de las encuestas.

	Respuestas	Antes del programa	Después del programa
Nº comidas/día	3	25%	33.33%
	4	33.33%	33.33%
	5 o más	41.66%	33.33%
Actividad física habitual	Sí	33.33%	83.33%
	No	66.66%	16.66%
Raciones de fruta y verdura	1-2	41.66%	50%
	3 o más	58.33%	50%
	A veces	33.34%	33.34%
Agua mínimo 1.5 litro/día	Siempre	66.66%	66.66%
	Sí	75%	66.66%
Comida entre horas	No	25%	33.33%
	Nunca	25%	33.33%
Bebidas azucaradas	Sí	75%	25%
	Fritos	35.7%	0
Preparación carne/pescado	Otros	64.3%	100%
	Siesta	42.85%	42.85%
Actividad tras comer	Otros	57.15%	57.15%
	Sí	50%	33.33%
Picoteo si ansiedad	No	50%	66.66%
	Sí	0	33.33%
Satisfacción con el peso	No	100%	66.66%
	Sí	0	16.66%
Satisfacción con la forma física	No	100%	83.33%

**Figura 1.** Cambios en el hábito de comer entre horas (resultados en porcentaje).

Tras la estancia en el HDP, en las encuestas se incluyen preguntas sobre conocimientos nutricionales, observándose más aciertos en las respuestas al finalizar el programa. También se pregunta sobre la valoración subjetiva del programa. En las figuras siguientes se exponen los resultados.

**Figura 2.** Resultados iniciales de la encuesta sobre los hábitos alimentarios.

Discusión

Una de las nueve áreas de intervención psicosocial que se ha considerado relevante es la intervención sobre el peso.³⁰ Los componentes que recomienda el proyecto PORT son el manejo nutricional, el recuento de las calorías y la medida de las raciones, con intervenciones motivacionales, establecimiento de metas, control regular de peso, control de la alimentación y actividad física.¹³ En nuestro estudio controlamos el peso y la educación nutricional es teórica y práctica, lo que hace más eficaz el aprendizaje.

Al observar los resultados de las encuestas, se puede inferir que el programa está resultando eficaz, ya que se han producido cambios en los hábitos alimentarios y de vida saludable, al incrementarse el consumo de frutas y el ejercicio físico, y disminuir el consumo de fritos y el picoteo. Además, ha aumentado la percepción de necesitar un cambio en los hábitos. El picoteo es una de las variables en las que aparecen cambios relevantes, en frecuencia y en el tipo de alimentos que se consumen: desaparecen los más calóricos, aunque se mantiene el de refrescos.

En la mayoría de los casos la valoración del programa por los pacientes es positiva, por su utilidad global, conocimiento y motivación de un estilo de vida más saludable. Dado el pequeño número de pacientes (n = 12) que contestaron ambas encuestas no se ha podido realizar un análisis estadístico, aunque los resultados iniciales son prometedores: la frecuencia y calidad de las comidas tienden a mejorar y hay mayor tendencia al cambio en la forma física, la conciencia de necesitar cuidar la salud, la alimentación y el ejercicio.

La actividad física puede promover la salud física y mental en pacientes con TMG,^{7,30} por ello el ejercicio se ha incluido en las guías más recientes de tratamiento del trastorno bipolar y como prevención de la morbilidad médica en el TMG, tal como hemos tenido en cuenta en nuestro programa. En dichas normativas se propone que se pongan en marcha estos programas en los pacientes con más riesgo: personas mayores, bajos ingresos económicos, menor nivel educativo y elevado IMC.¹⁵

Aunque las respuestas de las encuestas pueden estar sesgadas por el deseo de colaborar con el equipo, dejan claro que los pacientes que han participado en este programa tienen mayor formación nutricional y más conocimientos sobre vida sana, así como la intención de iniciar estrategias de salud.

Los datos antropométricos de la población al ingreso y al alta permiten obtener conclusiones aun más consistentes. En los pacientes con sobrepeso la pérdida media es

Anexo 2. Test previo a la aplicación del programa de prevención de síndrome metabólico (Programa de Educación para la Salud: EPS).

Cuestionario sobre alimentación y vida saludable				
1. ¿Qué número de comidas realiza al día?				
3	4	5	6	7
2. ¿Realiza alguna actividad física de forma habitual?				
Sí	No			
¿Cuál?				
¿Cuántas veces a la semana?				
¿Durante cuánto tiempo?				
3. ¿Cuántas raciones de fruta y verduras toma al día?				
1	2	3	4	5
4. ¿Bebe al menos litro y medio de agua al día?				
Nunca	Pocas veces	Muchas veces	Siempre	
5. ¿Suele consumir alimentos o bebidas entre horas, fuera de las comidas principales?				
Sí	No			
6. ¿Qué tipo de alimentos o bebidas suele consumir entre horas? Puede marcar más de una casilla.				
Bollería industrial (pastelitos, bollos, rosquillas, etc.)				
"Chuches" (gominolas, regaliz, piruletas, caramelos con palo)				
Aperitivos salados, tipo patatas chips, gusanitos, etc.				
Pipas de girasol, maíz tostado y similares.				
Bombones, chocolatinas, etc.				
Refrescos				
Zumos envasados				
Fruta				
Bocadillo preparado en casa				
Otros				
7. ¿Con qué frecuencia suele beber refrescos azucarados?				
Nunca	Menos de una vez a la semana			
1 día a la semana				
2-4 días a la semana				
5-6 días a la semana				
Todos los días				
8. ¿Cómo suele consumir la carne y el pescado?				
A la plancha				
Fritos				
Cocidos				
Al horno				
9. ¿Qué actividad realizas después de comer?				
Siesta				
Ver la televisión				
Pasear				
Otras. ¿Cuáles?				
10. ¿Cuál de estos no es un macronutriente?				
Hidratos de carbono				
Vitaminas				
Proteínas				
Grasas				
11. ¿Qué tipo de colesterol es peor para la salud?				
HDL				
LDL				
Igual de malos				
Igual de buenos				
12. Picoteo si tengo ansiedad o estoy bajo de ánimo.				
Sí	No			
13. ¿Está satisfecho con su peso?				
Sí	No	No sé		
14. ¿Está satisfecho con su estado o forma física?				
Sí	No			
15. ¿Cambiaría sus hábitos, si se le ayuda a ello?				
Sí	No	No sé		

superior a 2 kg, frente a los pacientes con peso normal o con bajo peso, en los que incluso aumenta, lo que lleva a suponer que el programa está teniendo resultados. En la mayoría de los pacientes el peso se reduce (media 1.16 kg), así como el perímetro abdominal, el IMC y la glucemia en ayunas. El hecho de que esta modificación del peso ocurra significativamente más entre los pacientes con sobrepeso hace prever que el programa está bien enfocado, ya que no se trata de un programa de adelgazamiento sino de mejora de los hábitos de vida. Hay que tener en cuenta, además, que esta pérdida de peso tiene lugar en un momento en el que probablemente el cumplimiento terapéutico sea mejor que en otros, ya que al hacerse en el HDP la toma de la mañana y de la comida están garantizadas. La inclusión en programas de control de peso mejora éste y otros aspectos: la adhesión terapéutica, el nivel de *insight* o la medicación concomitante.¹⁴ La mayoría de los pacientes incluidos en estos programas pierden peso,^{14,30} tal como ocurre en nuestro grupo. En muchos casos, esta pérdida no se mantiene a largo plazo,³⁰ dato que sería interesante observar en nuestro estudio.

Se ha propuesto que se midan los valores analíticos (dislipidemia, glucemia) y la TA, para prevenir más rápidamente el SM durante el tratamiento antipsicótico, al ser cambios más tempranos,¹² pero decidimos utilizar el peso, por ser más sencillo y comprensible para los pacientes.

La diferencia entre sexos podría deberse a que las mujeres estarían inicialmente más motivadas para el cambio, ya que en ellas la pérdida de peso es mayor, aunque esta diferencia no tiene valores significativos, probablemente por el pequeño tamaño de la población. El hecho de que en general las mujeres estén más preocupadas por cuestiones estéticas explicaría parte del resultado.

Un punto fuerte del programa es que los pacientes hacen la comida del mediodía, la más importante en nuestra cultura, en el HDP, con el equipo terapéutico, por lo que la educación nutricional es teórica y práctica. La comida es proporcionada por el hospital, el mismo menú para todos (equipo y pacientes), respetando las restricciones dietarias. Es probable que gran parte del éxito se base en el aprendizaje por observación y en el modelado, más que en aspectos cognitivos.

Estos resultados indican que un programa de educación nutricional y salud física es bien aceptado por los pacientes con TMG. El cuidado de la salud de esta población recae en los dispositivos de salud mental, ya que requieren una educación sanitaria específica, dirigida a sus necesidades. La implementación de programas de tamizaje económicos (peso, perímetro de cintura, TA), junto con la determinación de la glucemia y el lipidograma puede mejorar la salud física y la adhesión de los pacientes.³¹

En cuanto a sus limitaciones, es de notarse el pequeño número de pacientes, sobre todo en lo referente a los cambios de hábitos, falta de aleatorización de la muestra y dificultad para diferenciar qué elementos del programa han resultado eficaces.

El punto fuerte es que se trata de un programa realizado en condiciones habituales de la clínica, de bajo costo, bien aceptado y eficaz.

Conclusiones

El programa de prevención del SM en el HDP para pacientes con TMG ha demostrado ser eficaz, al conse-

Anexo 3. Test posterior a la aplicación del programa de prevención de síndrome metabólico (Programa de Educación para la Salud: EPS).

Cuestionario sobre alimentación y vida saludable				
1. ¿Qué número de comidas realiza al día?				
3	4	5	6	7
2. ¿Realiza alguna actividad física de forma habitual?				
Sí No				
¿Cuál?				
¿Cuántas veces a la semana?				
¿Durante cuánto tiempo?				
3. ¿Cuántas raciones de fruta y verduras toma al día?				
1	2	3	4	5
4. ¿Bebe al menos litro y medio de agua al día?				
Nunca				
Pocas veces				
Muchas veces				
Siempre				
5. ¿Suele consumir alimentos o bebidas entre horas, fuera de las comidas principales?				
Sí No				
6. ¿Qué tipo de alimentos o bebidas suele consumir entre horas? Puede marcar más de una casilla.				
Bollería industrial (pastelitos, bollos, rosquillas, etc.)				
"Chuches" (gominolas, regaliz, piruletas, caramelos con palo)				
Aperitivos salados, tipo patatas chips, gusanitos, etc.				
Pipas de girasol, maíz tostado y similares				
Bombones, chocolatinas, etc.				
Refrescos				
Zumos envasados				
Fruta				
Bocadillo preparado en casa				
Otros				
7. ¿Con qué frecuencia suele beber refrescos azucarados?				
Nunca				
Menos de 1 vez a la semana				
1 día a la semana				
2-4 días a la semana				
5-6 días a la semana				
Todos los días.				
8. ¿Cómo suele consumir la carne y el pescado?				
A la plancha				
Fritos				
Cocidos				
Al horno				
9. ¿Qué actividad realiza después de comer?				
Siesta				
Ver la televisión				
Pasear				
Otras. ¿Cuáles?				
10. ¿Cuál de estos no es un macronutriente?				
Hidratos de carbono				
Vitaminas				
Proteínas				
Grasas				
11. ¿Qué tipo de colesterol es peor para la salud?				
HDL				
LDL				
Igual de malos				
Igual de buenos				
12. Picoteo si tengo ansiedad o estoy bajo de ánimo.				
Sí No				
13. ¿Está satisfecho con su peso actual?				
Sí No No sé				
14. ¿Está satisfecho con su estado o forma física actual?				
Sí No				
15. ¿Ha cambiado sus hábitos de vida desde que se incorporó al Hospital de Día?				
Sí No No sé				
16. ¿Crees que sirve para algo el Programa de EPS, ejercicio y dieta que hace en el Hospital de Día?				
Sí No No sé				
17. ¿Cree que el Programa EPS lo ha ayudado a aumentar sus conocimientos sobre la importancia de llevar a cabo una dieta saludable?				
Sí No No sé				
18. ¿Cree que el Programa EPS lo ha ayudado a aumentar sus conocimientos sobre la importancia del ejercicio físico sobre la salud?				
Sí No No sé				
19. ¿Cree que después del programa EPS se encuentra más motivado para incorporar hábitos de vida más saludables?				
Sí No No sé				

guir un cambio de hábitos nutricionales y de ejercicio físico, así como un mejor conocimiento de las necesidades nutricionales y de ejercicio. Obtiene los mejores resultados en los pacientes con mayor peso inicial y en las mujeres.

Debido al diseño del estudio no se puede diferenciar el efecto del programa educativo formativo y del modelado. Asimismo, el propio ingreso en el HDP supone la regularización de las rutinas de cuidado diario y de la medicación.

Se necesitan estudios más amplios y de seguimiento a mediano y largo plazo para confirmar estos resultados, así como un diseño que posibilite analizar separadamente los componentes del programa.

Lista de abreviaturas y siglas

TMG, trastorno mental grave; SM, síndrome metabólico; NCEP-ATP III, *National Cholesterol Education Program - Adults Treatment Panel III*; TA, tensión arterial; IMC, índice de masa corporal; HDP, Hospital de Día Psiquiátrico; HUIS, Hospital Universitario Infanta Sofía; EPS, Educación para la Salud.

Cómo citar este artículo

Martín Vázquez MJ, Sekade Gutiérrez N, González Bueno A, Vázquez Bartolomé L, Moreno Diestro D. Estrategias para la prevención del síndrome metabólico en un hospital de día de psiquiatría. *Salud i Ciencia* 20(7):707-13, Ago 2014.

How to cite this article

Martín Vázquez MJ, Sekade Gutiérrez N, González Bueno A, Vázquez Bartolomé L, Moreno Diestro D. Prevention of metabolic syndrome: a safety strategy in a psychiatric day hospital. *Salud i Ciencia* 20(7): 707-13, Ago 2014.

Autoevaluación del artículo

En la sociedad occidental la enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de muerte. Se conocen sus factores de riesgo más importantes y, sobre algunos de ellos, como la obesidad, el sedentarismo, el consumo de tabaco o las dislipidemias, se puede actuar para prevenir la aparición de enfermedad grave.

¿Las personas con una enfermedad mental tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular?

A, Sí, debido a la prevalencia más alta de obesidad, diabetes, tabaquismo, hipertensión y dislipidemia; B, Sí, por tener factores de riesgo asociados con cambios en el estilo de vida, como resultado del impacto social y emocional; C, No, no tiene por qué; D, Los psicofármacos previenen la enfermedad cardiovascular al disminuir el estrés; E, A y B son correctas.

Verifique su respuesta en www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/129458

Bibliografía

- Dixon L, Postrado L, Delahanty J, Fischer PJ, Lehman A. The association of medical comorbidity in schizophrenia with poor physical and mental health. *J Nerv Ment Dis* 187(8):496-502, 1999.
- Meyer JM, Nasrallah HA, McEvoy JP, Goff DC, Davis SM, Chakos M, et al. The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia Trial: Clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome. *Schiz Res* 80:9-18, 2005.
- Meyer JM, Davis VG, Goff DC, McEvoy JP, Nasrallah HA, Davis SM, y cols. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: Prospective data from phase I. *Schiz Res* 101:273-286, 2008.
- De Hert M, Van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, Peuskens J. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clin Pract Epidemiol Mental Health* 2:14, 2006.
- Rejas J, Bobes J, Arango C, Aranda P, Carmena R, García-García M. Concordance of standard and modified NCEP ATP III criteria for identification of metabolic syndrome in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: a corollary from the CLAMORS study. *Schiz Res* 99:23-28, 2008.
- Arango C, Bobes J, Aranda P, Carmena R, García-García M, Rejas J. A comparison of schizophrenia outpatients treated with antipsychotics with and without metabolic syndrome: Findings from the CLAMORS study. *Schiz Res* 104:1-12, 2008.
- Vancampfort D, Probst M, Scheeve T, De Herdt AM, Sweers K, Knapen J, y cols. Relationships between physical fitness, physical activity, smoking and metabolic and mental health parameters in people with schizophrenia. *Psychiat Res* 207:25-32, 2013.
- De Hert M, Van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, Peuskens J. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schiz Res* 87-93, 2006.
- Vancampfort D, Vansteelandt K, Correll CU, Mitchell AJ, De Hert A, Sienaert P et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *Am J Psychiatry* 170:265-274, 2013.
- Álvarez León EE, Ribas Barba L, Serra Majem L. Prevalencia del síndrome metabólico en la población de la Comunidad Canaria. *Med Clin (Barc)* 120(5):172-4, 2003.
- Molina JD. Prevención y promoción de la salud en las personas con trastornos mentales. El síndrome metabólico. Ed. Ergon, Madrid, 2007.
- De León J, Díaz FJ. Planning for the optimal design of studies to personalize antipsychotic prescriptions in the post-CATIE era: The clinical and pharmacoepidemiological data suggest that pursuing the pharmacogenetics of metabolic syndrome complications (hypertension, diabetes mellitus and hyperlipidemia) may be a reasonable strategy. *Schiz Res* 96:185-197, 2007.
- Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LS. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): undated treatment recommendations 2009. *Schiz Bull* 36(1):94-103, 2010.
- Montgomery W, Treuer T, Ye W, Xue HB, Wu SH, Liu L, et al. Does participation in a weight control program also improve clinical and functional outcomes for Chinese patients with schizophrenia treated with olanzapine? *Neuropsychiatr Dis Treat* 10:1287-1296, 2014.
- Vancampfort D, Correll CU, Probst M, Sienaert P, Wyckaert S, De Hert A, et al. A review of physical activity correlates in patients with bipolar disorder. *J Affect Dis* 145:285-291, 2013.
- Bernardo M, Cañas F, Banegas JR, Casademont J, Riesgo Y, Varela C. Prevalence and awareness of cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia: a cross-sectional study in a low cardiovascular disease risk geographical area. *Eur Psychiatr* 24(7):431-441, 2009.
- Bobes J, Arango C, Aranda P, Carmena R, García-García M, Rejas J. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizoaffective disorder treated with antipsychotics: Results from the CLAMORS study. *Eur Psychiatr* 27:267-274, 2012.
- Arango C, Bobes J, Kirkpatrick B, García-García M, Rejas J. Psychopathology, coronary heart disease and metabolic syndrome in schizophrenia spectrum patients with deficit versus non-deficit schizophrenia: Findings from the CLAMORS study. *Eur Neuropharmacol* 21:867-875, 2011.
- Villegas I, López J, Martínez AB, Villegas JA. Obesidad y síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia. *Psiquiatr Biol* 12(2):39-45, 2005.
- Medeiros-Ferreira L, Obiols JE, Navarro-Pastor JB, Zúñiga-Lagares A. Metabolic syndrome and health-related quality of life in patients with schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr* 41(1):17-26, 2013.
- Duraiswamy G, Thirthalli J, Nagendra HR, Gangadhar BN. Yoga therapy for the management of patients with schizophrenia - A randomized controlled trial. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 116:226-232, 2007.
- González E, Alonso F, Sanguino R, Rodríguez M, González E. Esquizofrenia: enfermedades médicas y antipsicóticos. *Anales de Psiquiatría Madrid* 23(7):339-346, 2007.
- Littrell KL, Hilligoss NM, Kirshner CD, Petty RG, Jonson CG. The effects of an educational intervention on antipsychotic-induced weight gain. *Journal of Nursing Scholarship* 35(3):237-241, 2003.
- Jun Soo Kwon MD, et al. Weight management program for treatment-emergent weight gain in olanzapine-treated patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: A 12-week randomized controlled clinical trial. *J Clin Psychiatry* 67:547-553, 2006.
- Evans S, Newton R, Higgins S. Nutritional intervention to prevent weight gain in patients commenced on olanzapine: a randomized controlled trial. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 39:479-486, 2005.
- Archie S, et al. Pilot study: Access to fitness facility and exercise levels in olanzapine-treated patients. *Can J Psychiatry* 48:628-632, 2006.
- Melamed Y, Stein-Reisner O, Gelkopf M, Levi G, Sivan T, Ilievici G, Rosenberg R, Weizman A, Bleich A. Multi-modal weight control intervention for people with persistent mental disorders. *Psychiatr Rehabil J* 31(3):194-200, 2008.
- Faulkner G, Cohn T, Remington G. Intervenciones para reducir el aumento de peso en la esquizofrenia (Revisión Cochrane traducida). En: la Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Sicras-Mainar A, Blanca-Tamayo M, Rejas J, Navarro R. Metabolic syndrome in outpatients receiving antipsychotic therapy in routine clinical practice: a cross-sectional assessment of a primary health database. *Eur Psychiatr* 23(2):100-108, 2008.
- Dixon LB, Dickerson F, Bellack AS, Bennet M, Dickinson D, Goldberg RW, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychosocial treatment recommendations and summary statements. *Schiz Bull* 36(1):48-70, 2010.
- De Hert M, Van Winkel R, Silic A, Van Eyck D, Peuskens J. Physical health management in psychiatric settings. *Eur Psychiatr* 25:S22-S28, 2010.

Curriculum Vitae abreviado de la autora

María José Martín Vázquez. Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid (1990). Especialista en Psiquiatría por el Hospital Ramón y Cajal de Madrid (1994). Doctorado en Medicina por la Universidad Alcalá de Henares de Madrid (1995). Licenciada en Psicología, especialidad clínica, por la Universidad Nacional de Educación a Distancia (2000). Actualmente trabaja como psiquiatra en el Hospital Universitario Infanta Sofía, en San Sebastián de los Reyes (Madrid), habiendo trabajado como coordinadora de UCPP del Hospital R. Lafora, de Madrid, durante tres años, responsable de interconsulta en el Hospital Son Llàtzer, de Palma de Mallorca, durante seis años, y previamente en Unidades de Salud Mental Comunitaria durante ocho años. Ha publicado más de 50 artículos en revistas profesionales españolas e internacionales, con más de 120 comunicaciones a congresos nacionales e internacionales, más de 30 capítulos en libros de ámbito nacional e internacional y es la editora del Manual de Psicofármacos en interconsulta psiquiátrica.

Síndromes conversivos en neurología: características clínicas de 16 pacientes

Conversion syndromes in neurology: clinical characteristics of 16 patients

Julia Vaamonde Gamo

Doctora, Jefa de Servicio Hospital General Universitario Ciudad Real, Ciudad Real, España

Juan Pablo Cabello de la Rosa, Médico, Hospital General Universitario Ciudad Real, Ciudad Real, España

Ramón Ibáñez Alonso, Médico, Hospital General Universitario Ciudad Real, Ciudad Real, España

María José Gallardo Alcañiz, Médica, Hospital General Universitario Ciudad Real, Ciudad Real, España

Acceda a este artículo en
siicasalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.siicasalud.com/dato/138481

Recepción: 5/10/2013 - Aprobación: 14/8/2014
Primera edición, www.siicasalud.com: 2/10/2014

Enviar correspondencia a: María José Gallardo Alcañiz, Hospital General Universitario Ciudad Real, Ciudad Real, España
jvaamondeg@sescam.jccm.es



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

Abstract

Introduction: Conversion Disorder (a term that describes what was formerly referred to as hysteria) refers to motor and/or sensory symptoms that resemble a neurological illness but which have not originated from a known physical condition, nor can they be explained by this. Functional disability for patients is sometimes greater than that observed in cases with a similar semiology in which there is an organic background. **Patients and methods:** We report 16 patients assessed as neurology outpatients with a motor and/or sensory disorder but no evidence of underlying organic disease, with at least one year of monitoring. **Semiological characteristics** are discussed. **Discussion:** The pathophysiology of conversion syndromes is still under discussion. On performing functional brain scans (SPECT, PET or functional MRI), it has been found that patients with a motor conversion disorder have more complex brain activity, and that this is different when compared to healthy subjects. This may bring us closer to knowledge of the pathophysiology of this disease. In conclusion, it is important to note that although the pathophysiology of conversion syndromes is still a subject for debate, the fact is that it is difficult, but not impossible, to diagnose these patients. It remains the responsibility of the neurologist to try to understand the neural basis of a problem involving great functional disability, and to establish suitable treatment, seeking the collaboration of a psychiatrist with experience in handling these disorders if necessary.

Key words: conversion syndromes, organic pathology, semiology, pathophysiology, psychiatry

Resumen

Introducción: El trastorno de conversión (término que describe lo que anteriormente se llamaba histeria) se refiere a los síntomas motores, sensitivos o ambos, que se asemejan a una enfermedad neurológica, pero que no tienen origen en una enfermedad física conocida, ni se pueden explicar por ella, dándose la particularidad de que el enfermo no es consciente de lo que le ocurre. La incapacidad funcional para los pacientes a veces es mayor que la observada en los casos en los que, con una semiología similar, hay un sustrato orgánico. **Material y método:** Presentamos 16 pacientes, valorados en consulta externa de neurología, con un trastorno motor o sensitivo, sin evidencia de enfermedad orgánica subyacente, con al menos un año de seguimiento. **Discusión:** Se comentan las características semiológicas. La fisiopatología de los síndromes conversivos está todavía en discusión. Las técnicas de neuroimágenes funcionales parecen mostrar alteraciones que nos permiten acercarnos a la fisiopatología de estos trastornos. Es importante señalar que aunque la fisiopatología de los síndromes conversivos está todavía en discusión, lo cierto es que se trata de pacientes de diagnóstico difícil, pero posible; es responsabilidad del médico intentar entender el sustrato neurológico de un problema que implica una gran incapacidad funcional e instaurar un tratamiento adecuado, buscando, si es necesario, la colaboración de un psiquiatra con experiencia en el abordaje de estos trastornos.

Palabras clave: síndromes conversivos, enfermedad orgánica, semiología, fisiopatología, psiquiatría

El trastorno de conversión (término que describe lo que anteriormente se llamaba histeria) se refiere a los síntomas motores, sensitivos, o de ambos tipos, que se asemejan a una enfermedad neurológica, pero que no tienen origen en una enfermedad física conocida ni se pueden explicar por ella, dándose la particularidad de que el enfermo no es consciente de lo que le ocurre.^{1,2}

En otro orden, es importante establecer un diagnóstico diferencial con la simulación o los trastornos disociativos, facticios o de somatización, ya que toda la sintomatología de estos procesos (simulación y facticios) se produce en un paciente consciente de lo que le pasa y que actúa de esta manera para liberarse de la ansiedad y, en segundo lugar, atraer la atención. En la práctica clínica no es tan fácil realizar el diagnóstico diferencial, ya que muchas veces se solapan las manifestaciones clínicas.

Generalmente, un conflicto psicológico precede o es incluso la causa del trastorno físico. El estrés diario o un evento vital traumático suelen estar relacionados con el comienzo de los síntomas psicósomáticos,³ a los que suelen acompañar la depresión y la ansiedad.

Los diferentes estudios epidemiológicos carecen de una base estadística consistente de la prevalencia de la enfermedad, ya que el diagnóstico se debe fundamentar en la premisa de que el paciente no tiene una enfermedad orgánica, tras haber hecho el correspondiente diagnóstico diferencial de exclusión de otras enfermedades.^{4,5} Además, debe considerarse el sesgo que se produce según dónde (pacientes diagnosticados durante un ingreso hospitalario o en consulta externa), quién (el psiquiatra o el neurólogo) y cómo (criterios diagnósticos aplicados) se hace el diagnóstico de afección no orgánica. En este

sentido, la prevalencia es más alta cuando los pacientes son diagnosticados en una consulta de neurología.⁶ Aproximadamente un tercio de los pacientes remitidos al neurólogo tienen síntomas que no pueden ser explicados por una enfermedad orgánica,⁷ de los cuales, los trastornos del movimiento son los más frecuentes.^{5,8}

Un aspecto importante es ahondar en la exploración y recordar las "pistas" semiológicas que ayudan al diagnóstico diferencial con un trastorno orgánico (signo de Hoover, prueba de flexión combinada de la pierna de Babinski, patrones de alteración sensitiva no congruentes, maniobras modificadoras en los trastornos del movimiento, patrones de la marcha abigarrados, etcétera).⁹ El seguimiento es obligatorio antes de llegar a un diagnóstico de trastorno conversivo. Otro aspecto es la respuesta al tratamiento, sin olvidar que una respuesta inicial a un placebo no confirma un origen conversivo.¹⁰ Desde el punto de vista de las pruebas complementarias, hasta el momento es la normalidad de estas pruebas lo que orienta el diagnóstico, sería interesante disponer de herramientas diagnósticas que ayuden a identificar los trastornos conversivos. En este sentido, se ha podido comprobar recientemente que los pacientes con trastornos conversivos no tienen una afección estructural, pero sí presentan anomalías funcionales en las neuroimágenes.^{11,12} De momento, estas técnicas nos ayudan a entender la fisiopatología de estos trastornos, sin que todavía se hayan protocolizado para ser utilizadas con el fin de establecer el diagnóstico de síndrome conversivo.

En cualquier caso, la incapacidad funcional para los pacientes a veces es mayor que la observada en los casos en los que, con una semiología similar, hay un sustrato orgánico,^{11,12} por lo que es fundamental llegar pronto a un adecuado diagnóstico neurológico y psiquiátrico. Si el diagnóstico y el tratamiento del trastorno conversivo se retrasan por dificultades en su identificación, empeora sensiblemente el pronóstico.

Pacientes y métodos

Presentamos 16 pacientes (Tabla 1), valorados en consulta externa de neurología, con un trastorno motor o sensitivo, sin pruebas de enfermedad orgánica subyacente, con al menos un año de seguimiento. Se trata de 13 mujeres y 3 varones con edades comprendidas entre los 21 y los 75 años, con historia clínica de enfermedad o tratamiento psiquiátrico previos en tres de los casos, con instauración aguda (diez casos) o subaguda (seis casos), de los síntomas. Sólo tres casos habían sufrido una experiencia traumática clara (diagnóstico de una enfermedad grave de un familiar, en un caso; muerte de un familiar, en otro, y agresión, en el tercero) unos días o semanas antes del inicio de los síntomas.

Resultados

El trastorno de la marcha fue el motivo de consulta en cinco de los pacientes, cuatro mujeres y un varón. En dos de las mujeres (Tabla 1, casos 2 y 4) se caracterizaba por un inicio cauteloso de la marcha, con pasos cortos e inseguros, y en uno de los casos con episodios de bloqueos no claramente relacionados con obstáculos. El problema se agravaba claramente en los espacios abiertos. En ambos casos la instauración había sido subaguda, en unas semanas, sin un factor desencadenante claro. Al cabo de unos meses, una de las pacientes, diagnosticada y tratada por síndrome ansioso depresivo desde años antes, presentó un cuadro clínico de agorafobia. Otra paciente

(caso 1) presentaba sacudidas musculares en las piernas, de inicio agudo tras la muerte de un familiar, y posterior agravamiento a lo largo de unas semanas hasta estabilizarse, con flexión de las rodillas, sin llegar a caer, durante la estática y la marcha. Finalmente, en el caso 3 la paciente presentó, de forma subaguda, un trastorno de la marcha con sacudidas musculares en tronco que provocaban una marcha abigarrada, con inestabilidad y pasos cortos y cautelosos, las sacudidas persistían durante la estática y desaparecían con el decúbito o la sedestación, y otro paciente, varón (caso 5), sufría inestabilidad durante la estática y la marcha. La exploración de los pacientes acostados o sentados era estrictamente normal. Todos los pacientes tenían fluctuaciones momentáneas de la bipedestación o la marcha, con gran impacto, en estos cambios, de las maniobras de distracción. En todos los casos la resonancia magnética (RM) craneal o medular no mostró anomalías significativas y el DatScan fue normal en los casos 2 y 4. La analítica general, que incluyó estudio de tiroides, también fue normal. Los potenciales evocados somatosensoriales (PESS), con premedicación retrógrada, en las pacientes con sacudidas musculares, fueron normales. Sólo la paciente diagnosticada finalmente de agorafobia mejoró con el tratamiento psiquiátrico; en el resto de los casos, tras meses de seguimiento, persistió el problema. En ningún caso hubo respuesta clara a la administración de placebo.

Los casos 6 y 7 corresponden a mujeres de 23 y 52 años, respectivamente, con episodios de falta de fuerza en extremidades inferiores (EELI), de minutos u horas de duración, que en el caso 6 se acompañaban de incontinencia de esfínter vesical. En la exploración había una aparente paraplejía sin trastorno sensitivo, con reflejos osteotendinosos (ROT) y tono muscular normal y con signo de Hoover positivo. En los períodos intercurrentes persistía un trastorno de la marcha, siendo ésta cautelosa y a pasos cortos, pero posible. En ambos casos la instauración había sido aguda: en el caso 6, tras el diagnóstico de miastenia *gravis* en un hermano, con mala evolución, y en el caso 7, sin un factor desencadenante, aunque la paciente estaba diagnosticada de ansiedad por el psiquiatra desde años antes. Todo el estudio etiológico fue normal (Tabla 1) y la evolución fue favorable en ambos casos tras tratamiento psiquiátrico durante meses (la paciente 6 presentó un trastorno de conducta alimentaria).

Los casos 8 y 9 corresponden a una mujer de 30 años y un varón de 35. La primera presentó, a lo largo de varios días hasta estabilizarse, hemiparesia y hemihipoestesia derecha, respetando la cara, que limitaba la marcha, con arrastre de la pierna derecha, con eversión del pie, pero la marcha era posible sin ayuda y sin apoyo. Llamaba la atención la facilidad y simetría de movilización de ambas piernas, para la incorporación, desde el decúbito o la sedestación, al ortostatismo, aspecto que se ponía de manifiesto sobre todo durante las maniobras de distracción. Los ROT eran simétricos y el signo de Hoover, dudoso. El déficit sensitivo abarcaba exactamente la línea media, respetando la cara, y no refería sentir la vibración en extremidades derechas. No respondió a la administración de placebo y la evolución fue crónica, sin mejoría; el psiquiatra diagnosticó síndrome ansioso-depresivo, pero persistió el déficit a pesar del tratamiento ansiolítico y antidepresivo. El varón de 35 años presentó un cuadro clínico similar, pero sin déficit sensitivo, de instauración aguda y sin un factor desencadenante claro. Tampoco hubo respuesta al placebo y sí mejoría tras la psicoterapia.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes.

Paciente/sexo	Edad (años)	Inicio	Semiología	Respuesta al placebo	Evolución
1/Mujer	62	Agudo	Trastorno de la marcha (seudomioclonías)	Negativa	Crónica
2/Mujer	75	Subagudo	Trastorno de la marcha (<i>seudofreezing</i>)	Negativa	Agudo con mejoría (Tratamiento psiquiátrico)
3/Mujer	52	Subagudo	Trastorno de la marcha (seudomioclonías)	Negativa	Crónica
4/Mujer	70	Subagudo	Trastorno de la marcha (seudoapraxia)	Negativa	Crónica
5/Varón	65	Agudo	Trastorno de la marcha (seudoataxia)	Negativa	Crónica
6/Mujer	23	Agudo	Episodios de paraplejía e incontinencia vesical	Negativa	Anorexia/Bulimia. Mejoría con tratamiento psiquiátrico
7/Mujer	52	Agudo	Episodios de paraplejía	Negativa	Ansiedad. Mejoría con tratamiento psiquiátrico
8/Mujer	30	Subagudo	Hemiparesia/hemihipoestesia	Negativa	Crónica
9/Varón	35	Agudo	Hemiparesia	Negativa	Mejoría con tratamiento psiquiátrico
10/Mujer	42	Subagudo	Distonía	Positiva	Crónica
11/Mujer	40	Subagudo	Distonía	Negativa	Crónica
12/Varón	38	Agudo	Temblo	Positiva, ocasional	Crónica
13/Mujer	50	Agudo	Coroatetosis	Positiva	Crónica
14/Mujer	25	Agudo	Mioclonías en episodios	Dudosa	Mejoría con psicoterapia
15/Mujer	21	Agudo	Mioclonías	Negativa	Crónica
16/Mujer	30	Agudo	Supraversión ocular con convergencia	Negativa	Crónica

pia. La RM craneal y medular, la arteriografía, los PESS, el electromiograma y las pruebas analíticas fueron normales en ambos casos (Tabla 1).

Dentro del grupo de trastornos del movimiento, una paciente de 42 años y otra de 40 presentaban distonía; un varón de 38 años, temblor; una mujer de 50 años, episodios de coreoatetosis, y dos pacientes de 25 y 21 años, mioclonías (casos 10, 11, 12, 13, 14 y 15 de la Tabla 1). La paciente correspondiente al caso 10, comenzó con dificultad para abrir los ojos y movimientos en la musculatura oromandibular, fue diagnosticada de síndrome de Meige atípico al ser los movimientos abigarrados, de semiología compleja y muy fluctuantes, añadiéndose a los pocos meses episodios de horas de duración de posturas fijas en extremidades superiores (EES) con aducción de los brazos y extensión de las manos, con tal rigidez que era imposible desplazar cualquier articulación de los brazos; estos episodios alternaban con otros de flexión o extensión forzada del tronco; en ningún caso había trastorno del nivel de conciencia. No parecía haber factores desencadenantes, aunque en alguna ocasión, durante los años previos, había recibido tratamiento ansiolítico. En varias ocasiones hubo una respuesta espectacular al placebo y a las maniobras de distracción. Los diversos tratamientos (fármacos con acción gaba, levodopa, tetra-benacina, pimozide, anticolinérgicos, baclofeno) fueron ineficaces, con respuesta parcial al clonazepam. El caso 11 corresponde a una mujer sin antecedentes clínicos de interés, que comenzó de forma subaguda con postura fija en inversión del pie derecho, que durante los meses siguientes pasó a afectar también el pie izquierdo, con postura fija mantenida y dolorosa, sin respuesta al tratamiento con toxina botulínica. El caso 12 corresponde a un varón que, tras una experiencia traumática de agresión, y sin presentar antecedentes psiquiátricos, comenzó de forma aguda con temblor bilateral, intenso, de reposo, pero con predominio del componente postural y de acción. El temblor presentaba una gran variabilidad de frecuencia y su registro puso de manifiesto su aumento de amplitud al aplicar un peso. El resto de la exploración fue estrictamente normal. Mejoró levemente con betabloqueantes, sin respuesta al gabapentín o al topiramato. Tuvo una leve mejoría con placebo. El psiquiatra diagnosticó ansiedad. La psicoterapia no aportó mejoría al temblor. En los tres casos, la RM craneal y el DatScan fueron normales, así como el estudio analítico, incluidos cobre, ceruloplasmina y acantocitos, entre otros. La paciente número 13 corresponde a una mujer de 50 años con enfermedad de

Parkinson de larga evolución, en estadio IV/V de Hoehn y Yahr, en el *off*, con deterioros de fin de dosis y corea en *on*, que ingresó para ajuste terapéutico, por la gravedad de las discinesias. En el momento del ingreso estaba en tratamiento con infusión de levodopa y carbidopa (3.4 ml/h), manteniendo los estimuladores subtalámicos en los parámetros habituales. La paciente presentaba corea intensa todo el día y episodios de bloqueo, con gran incapacidad motora. Durante los intentos de ajuste terapéutico presentó episodios de horas de duración de movimientos involuntarios intensos, abigarrados y fluctuantes en su gravedad, que remitieron en varias ocasiones con placebo (suero fisiológico intravenoso). Durante su ingreso se disminuyó la dosis de levodopa ante la intensidad de la corea, y se modificaron los parámetros de los estimuladores, consiguiéndose una movilidad aceptable con menor gravedad del *off* y de la corea. Persistieron episodios, aunque más breves, de discinesias atípicas que remitían con placebo.

Finalmente, una paciente de 30 años acudió al servicio de urgencias por presentar desde unos días antes episodios de supraversión ocular, con convergencia, de instauración aguda, de minutos de duración y muy frecuentes; el resto de la exploración neurológica fue normal. Todo el estudio etiológico (RM craneal y pruebas analíticas, incluidos marcadores onconeuronales y estudio de líquido cefalorraquídeo) fue negativo. La paciente había sido tratada previamente por ansiedad. Con frecuencia variable, estos episodios se mantuvieron a pesar del tratamiento psiquiátrico.

Discusión

Presentamos un grupo de 16 pacientes con síntomas motores o sensitivos, sin evidencia de enfermedad orgánica, de manera que fueron diagnosticados de síndromes conversivos. De los 15 pacientes, sólo tres tenían antecedentes de enfermedad o tratamiento psiquiátrico, a diferencia de lo obtenido en otras series en las que el porcentaje es mucho mayor; sin embargo, en la valoración psiquiátrica en el momento del estudio, sí se comprobó ansiedad, depresión o ambas en todos los pacientes. Stone y colaboradores,¹³ en 2010, en un estudio con 107 individuos con paresia que definieron como funcional, encontraron índices de incapacidad incluso mayores que en un grupo de pacientes con afecciones similares de causa orgánica, lo que refuerza la idea del enorme impacto de estos trastornos en la calidad de vida de los enfermos; señalaron además la alta incidencia de afección psiquiátrica asociada. A pesar de la dificultad es importante señalar

que es posible llegar al diagnóstico de trastorno motor de origen psicógeno o síndrome conversivo. Ya en 1998 Crimlisk y colegas⁵ describieron el seguimiento de 64 pacientes con síntomas motores de etiología probablemente no orgánica. Al cabo de seis años sólo en tres casos se cambió el diagnóstico a distonía paroxística, distrofia miotónica y degeneración espinocerebelosa, respectivamente.

Como en otras series, los trastornos de la marcha constituyen una de las presentaciones frecuentes, y afecta a cinco de nuestros pacientes. Keane estudió, en 1989,¹⁴ una serie de 60 pacientes con trastornos histéricos de la marcha, la semiología en el 40% era ataxia, como en uno de nuestros pacientes, que presentaba una marcha con balanceo exagerado, tendencia a apoyarse en las paredes o personas próximas, sin llegar nunca a caer, y signo de Romberg llamativamente positivo con sensibilidad profunda conservada. El resto de nuestros pacientes con trastorno de la marcha presentaban algunas de las características señaladas por Lempert y colaboradores, en 1991, en un estudio con video, realizado a 37 pacientes con trastornos de la marcha o sedestación: fluctuaciones en la sintomatología, respuesta a la sugestión, excesiva lentitud en la marcha con posturas antieconómicas con excesivo gasto de energía, patrón abigarrado con pasos cortos y deslizantes, balanceo excesivo y variable en el test de Romberg, o doblamiento brusco de las rodillas, pero sin llegar a caer. En dos de nuestras pacientes predominaba el miedo a caer, en una de ellas se asoció al cabo de unos meses con agorafobia, con evolución favorable tras el tratamiento farmacológico y la psicoterapia. Kurlan definió este tipo de marcha con miedo a caerse como un trastorno psicógeno potencialmente reversible.

Otro porcentaje importante de individuos con síntomas neurológicos de tipo conversivo se quejan de déficit de fuerza o sensibilidad. Cuatro de nuestros pacientes sufrían este tipo de síntomas. La historia clínica detallada puso de manifiesto en una de las pacientes con episodios de paraplejía que se iniciaron de forma aguda, un problema familiar grave, como desencadenante del déficit, y en la otra paciente, antecedentes de tratamiento psiquiátrico por ansiedad y depresión; en los sujetos con hemiparesia y hemihipoestesia no se comprobó un factor desencadenante, ni enfermedad psiquiátrica previa. La incongruencia de la paresia con modificaciones según la demanda funcional es un dato fundamental en la evaluación de estos pacientes. Hay signos físicos a tener en cuenta en la exploración. Los individuos con hemiplejía o hemiparesia psicógena no suelen levantar el pie del suelo al andar y, en lugar de hacer la circunducción característica, arrastran el pie o lo deslizan hacia adelante; por otro lado, faltan signos de afectación de motoneurona o de nervio periférico y el tono muscular y los ROT son normales. Hay estudios que señalan al signo de Hoover como herramienta útil para sustentar el diagnóstico diferencial entre paresia orgánica y psicógena.¹⁵ En un individuo normal en decúbito supino, al pedir el explorador que levante una pierna contrarresistencia, la parte posterior del tobillo contralateral aprieta firmemente hacia abajo, y lo mismo ocurre con un paciente que intenta mover contrarresistencia la pierna parética o pléjica. El individuo con paresia psicógena no ejerce esa presión hacia abajo con el talón de la pierna normal o la contrae excesivamente. Este signo ha sido examinado y corroborado en al menos dos estudios controlados, aunque no a ciego; en uno de ellos, se comparó a siete pacientes con paresia psicógena, frente a 10 con paresia orgánica¹⁶ y, en el otro, nueve pacientes

con paresia psicógena, frente a controles sanos.¹⁷ El signo de Hoover no distingue sin embargo una paresia psicógena de tipo conversivo de otra de tipo simulador y debe interpretarse siempre en el contexto clínico completo. Ziv y colaboradores¹⁶ aplican una semiología similar para la exploración de la paresia en las extremidades superiores. La prueba de la flexión combinada de la pierna, de Babinski, puede ayudar también al diagnóstico diferencial (al indicar al paciente que se incorpore y se siente en la cama, sin apoyar los brazos, la pierna paralizada o débil flexiona la cadera y el talón se alza de la cama, mientras el talón de la pierna sana se apoya y presiona fuertemente sobre ella). Este signo está ausente habitualmente en la paresia o en la plejía psicógena. Los sujetos con hemiparesia o hemihipoestesia psicógena suelen presentar síntomas en todo el hemicuerpo, como ocurría en nuestros dos pacientes; así, Diukova y colaboradores¹⁸ describen el compromiso habitual del esternocleidomastoideo en la hemiparesia psicógena, y sólo ocasionalmente en pacientes con hemiparesia orgánica (estos autores lo describen en 24 de 30 pacientes con hemiparesia psicógena y sólo en 3 de 27 con hemiparesia orgánica). A diferencia de lo que ocurre con otras manifestaciones motoras del síndrome conversivo, como por ejemplo los trastornos del movimiento, la normalidad de las pruebas complementarias utilizadas en la práctica clínica habitual (RM, tomografía computarizada, estudios neurofisiológicos) apoyan, con gran fiabilidad, el origen psicógeno del déficit.⁹

Sólo uno de nuestros pacientes presentaba trastornos de motilidad ocular, en forma de espasmos de convergencia. Los trastornos oculomotores también pueden ser de origen psicógeno,^{19,20} al poder tener control voluntario sobre el movimiento de los músculos oculomotores. Muchos de estos pacientes son simuladores y sólo un pequeño porcentaje puede ser catalogado como conversivo. Son espasmos de breve duración, difíciles de mantener si no subyace una afección orgánica, y el espasmo se acompaña de la miosis refleja ante la convergencia ocular. La motilidad ocular no sigue los patrones habituales observados cuando hay una paresia del par VI o una oftalmoplejía y faltan signos de afectación de estructuras habitualmente asociadas con los trastornos de convergencia.

Los movimientos involuntarios constituyen las manifestaciones motoras más frecuentes del síndrome conversivo y pueden simular cualquiera de los movimientos involuntarios de origen orgánico;^{21,22} así, dos de nuestros pacientes sufrían distonía, uno presentaba temblor, dos tenían mioclonías, y otra paciente, episodios coreoatetósicos que coexistían con corea de beneficio en una paciente con enfermedad de Parkinson. En los enfermos con distonía de origen psicógeno en el adulto, la distonía suele iniciarse en los pies, localización de origen infrecuente en la distonía idiopática del adulto, con posturas fijas y dolorosas, como en la paciente 11, o presentar gran variabilidad con maniobras de distracción, como en nuestra paciente 10, con respuestas espectaculares al placebo.^{23,24}

El temblor es una de las manifestaciones más frecuentes de los movimientos involuntarios de origen conversivo (el 42% de la serie de Hinson y colaboradores);²⁵ predomina el temblor de acción, como en nuestro paciente 12.²⁶ La paciente 13 ilustra la posibilidad de coexistencia de afectación orgánica (enfermedad de Parkinson) y corea de beneficio y movimientos involuntarios de origen psicógeno (coreoatetosis con patrón abigarrado y clara respuesta a maniobras de distracción y al placebo).^{27,28}

Un aspecto importante a considerar es que la respuesta al placebo no excluye de forma absoluta la organizaci-

dad de un trastorno, sobre todo en el caso de los movimientos involuntarios, si bien, si se mantiene, apoyaría el origen psicógeno. Numerosos neurotransmisores, sobre todo la dopamina y las endorfinas, están implicados en la respuesta al placebo, así como diversas regiones cerebrales, como el cíngulo anterior, el córtex dorsolateral prefrontal y los ganglios basales, que son activados ante la administración de placebo y constituirían el sustrato de la respuesta al placebo en algunos casos de enfermedad orgánica.²⁹

Con la aplicación de las pruebas cerebrales funcionales (tomografía por emisión de fotón único [SPECT], tomografía por emisión de positrones [PET] o RM) se ha observado que los pacientes con trastorno conversivo motor presentan una actividad cerebral más compleja y diferente, en comparación con las personas sanas. Esto nos puede acercar al conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad.

La mayor parte de los estudios han utilizado SPECT o PET, las cuales proporcionan una estimación indirecta de la actividad cerebral, ya que miden el flujo cerebral cuando el sujeto está en reposo o realizando una tarea. Recientemente también se han llevado a cabo estudios usando RM funcional que emplea las imágenes para medir los pequeños cambios metabólicos ocurridos en una parte activa del cerebro.

El primer estudio al efecto fue llevado a cabo en 1997 por Marschall y colaboradores,³⁰ en un paciente con antecedentes de debilidad en la pierna izquierda a quien se le realizó una PET cerebral. Se le requirió que se preparara o ejecutara movimientos con la extremidad izquierda o derecha. Mientras la preparación motora sin ejecución activó áreas premotoras de manera relativamente simétrica para ambos miembros, la ejecución motora mostró únicamente una activación selectiva de la corteza motora para el movimiento de la pierna derecha, pero sorprendentemente no existía tal activación para la subjetiva pierna parética. Sin embargo, los intentos para ejecutar movimientos con la pierna izquierda produjeron un incremento de la activación de la corteza frontal ventromedial, incluyendo las cortezas cingular anterior y orbitofrontal derechas, lo cual no fue registrado durante la ejecución del movimiento con la pierna derecha no afectada. Los autores concluyeron que durante la iniciación de la acción motora del lado afectado por la parestesia psicógena, algunas señales podrían haber sido generadas en la corteza límbica frontal ventromedial y cingular debido a factores motivacionales o afectivos, y que tales señales podrían inhibir la activación de la corteza motora, evitando la ejecución de movimientos normales.^{31,32}

En la misma línea, Vuilleumier y colegas³³ evaluaron, mediante SPECT cerebral, a siete pacientes con parestesia conversiva, algunos de los cuales asociaban también hipostesia ipsilateral, durante la estimulación vibratoria pasiva de ambas manos. Las imágenes revelaron en estos sujetos una disminución del flujo cerebral en el tálamo y en los ganglios basales contralaterales al déficit sensitivo-motor. Cuando los pacientes estaban recu-

perados de su trastorno conversivo, esta baja actividad desaparecía. Los autores sugieren que estos resultados reflejan, en los pacientes con síndromes conversivos, una disfunción en los circuitos estriado-talámico-corticales que controlan la función sensitivo-motora y el comportamiento motor voluntario.

Los estudios con RM cerebral funcional también muestran alteraciones. La RM cerebral funcional realizada por Voon y colaboradores a dieciséis pacientes con trastornos conversivos motores diferentes (temblor, tics, distonía, trastorno de la marcha o corea)¹¹ mostró una diferencia entre los controles y los pacientes, al comparar la activación de la amígdala frente a un estímulo negativo (miedo) y un estímulo positivo (alegría), de tal manera que había una mayor hiperactividad de la amígdala cuando el estímulo era negativo, frente al positivo, en los individuos sanos, sin detectarse esta diferencia en los pacientes. La amígdala es una pieza clave en la modulación de la atención y preparación para la acción;^{12,34} esto se traduce en un comportamiento diferente entre los sujetos sanos y los conversivos, según sea el estímulo al que se enfrentan. Además, se vio que los pacientes conversivos tenían una mayor interacción de la amígdala con el área motora suplementaria, región implicada en la iniciación motora y en la inhibición de la respuesta no consciente.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, es viable establecer la hipótesis de que los pacientes con trastornos conversivos motores tienen una alteración en el circuito constituido por la corteza orbitofrontal, la corteza cingular anterior y la amígdala, relacionadas éstas con el sistema límbico y responsables de la transmisión de impulsos al núcleo caudado, putamen-pálido y el tálamo, estructuras subcorticales que a su vez establecen conexiones con el área motora suplementaria, con el fin de modular y coordinar el inicio del movimiento.³⁵ El área motora suplementaria es una importante fuente de entrada del tracto corticoespinal y recíprocamente está conectada con la motora cortical y los ganglios basales.

Si bien sólo en tres de nuestros pacientes se comprobó un evento traumático, en la literatura se recogen con frecuencia, como antecedentes de los trastornos conversivos, abuso sexual, violación, traumas y otros sucesos que alteran el equilibrio emocional.³⁶ Aunque no se dispone de datos precisos, estos eventos podrían ser el desencadenante o la causa de una alteración en el sistema límbico, que a su vez daría lugar a una respuesta motora aberrante. Diversos estudios no han encontrado diferencias entre distintas culturas, en la semiología de estos pacientes.³⁷

Para concluir, es importante señalar que aunque la fisiopatología de los síndromes conversivos está todavía en discusión,³⁸ lo cierto es que se trata de pacientes de diagnóstico difícil pero posible;³⁹ es responsabilidad del médico intentar entender el sustrato neurológico⁴⁰ de un problema que implica una gran incapacidad funcional e instaurar un adecuado tratamiento, buscando, si es necesario, la colaboración de un psiquiatra con experiencia en el abordaje de estos trastornos.⁴¹

Lista de abreviaturas y siglas

RM, resonancia magnética; PESS, potenciales evocados somatosensoriales; EELI, extremidades inferiores; ROT, reflejos osteotendinosos; EMG, electromiograma; EESS, extremidades superiores; SPECT, tomografía por emisión de fotón único; PET, tomografía por emisión de positrones.

Cómo citar este artículo

Vaamonde Gamo J, Gallardo Alcañiz MJ, Cabello de la Rosa JP, Ibáñez Alonso R. Síndromes conversivos en neurología: características clínicas de 16 pacientes. *Salud i Ciencia* 20(7):714-9, Ago 2014.

How to cite this article

Vaamonde Gamo J, Gallardo Alcañiz MJ, Cabello de la Rosa JP, Ibáñez Alonso R. Conversion syndromes in neurology: clinical characteristics of 16 patients. *Salud i Ciencia* 20(7):714-9, Ago 2014.

Autoevaluación del artículo

El diagnóstico de los trastornos conversivos es complejo; es posible apoyarse en una serie de signos y exploraciones que ayudan a llegar a tener el diagnóstico, además de descartar mediante pruebas complementarias otras enfermedades.

Señale cuál es la pista semiológica que ayuda al diagnóstico diferencial de un trastorno conversivo con un trastorno orgánico:

A, El signo de Hoover; B, La prueba de flexión combinada de la pierna de Babinski; C, Patrones de alteración sensitiva no congruentes; D, Patrones de la marcha abigarrados; E, Todas son correctas.

Verifique su respuesta en www.siicis.com/dato/evaluaciones.php/138481

Bibliografía

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed, text revision) (DSM-IV-TR). APA, 2000.
- World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. WHO, 1992.
- Roelofs K, Spinhoven P. Trauma and medically unexplained symptoms towards an integration of cognitive and neuro-biological accounts. *Clin Psychol Rev* 27(7):798-820, 2007.
- Feinstein A, Stergiopoulos V, Fine J, Lang AE. Psychiatric outcome in patients with a psychogenic movement disorder: a prospective study. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 14(3):169-76, 2001.
- Crimlisk HL, Bhatia K, Cope H, David A, Marsden CD, Ron MA Slater revisited: 6 year follow up study of patients with medically unexplained motor symptoms. *BMJ* 316:582-6, 1998.
- Akagi H, House A. The clinical epidemiology of hysteria: vanishingly rare, or just vanishing? *Psychological Medicine* 32(2):191-4, 2002.
- Carson AJ, Ringbauer B, Stone J, McKenzie L, Warlow C, Sharpe M. Do medically unexplained symptoms matter? A prospective cohort study of 300 new referrals to neurology outpatient clinics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68(2):207-10, 2000.
- Lempert T, Dieterich M, Huppert D, Brandt T. Psychogenic disorders in neurology: frequency and clinical spectrum. *Acta Neurol Scand* 82:335-40, 1990.
- Stone J, Zeman A, Sharpe M. Functional weakness and sensory disturbance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73:241-5, 2002.
- Barr S. Oken. Placebo effects: clinical aspects and neurobiology. *Brain* 131(11):2812-23, 2008.
- Voon V, Brezing C, Gallea C, Ameli R, Roelofs K, LaFrance C, Hallet M. Emotional stimuli and motor conversion disorder. *Brain* 133(5):1526-36, 2010.
- Rowe JB. Conversion disorder: understanding the pathogenic links between emotion and motor systems in the brain. *Brain* 133(5):1295-7, 2010.
- Stone J, Warlow C, Sharpe M. The symptom of functional weakness: a controlled study of 107 patients. *Brain* 133(5):1537-51, 2010.
- Keane JR. Hysterical gait disorders: 60 cases. *Neurology* 39:586-9, 1989.
- Hoover CF. A new sign for the detection of malingering and functional paresis of the lower extremities. *JAMA* 51:746-7, 1908.
- Ziu I, Djaldetti R, Zoldan Y et al. Diagnosis of "non-organic" limb paresis by a novel objective motor assessment: the quantitative Hoover test. *J Neurol* 245:797-802, 1998.
- Diukova G, Liachovitskaia NJ, Begliarova AM et al. Simple quantitative analysis of the Hoover's test in patient with psychogenic and organic paresis. *J Neurol Sci* 187(suppl 1):S108, 2001.
- Diukova G, Stolajrova AV, Vein AM. Sternocleidomastoid muscle test in patients with hysterical and organic paresis. *J Neurol Sci* 187(suppl 1):S108, 2001.
- Rutstein RP, Daum KM, Amos JF. Accommodative spasm: a study of 17 cases. *J Am Optom Assoc* 59(7):527-38, 1988.
- Miller NR. Neuro-optalmologic manifestations of psychogenic disease. *Semin Neurol* 26(3):310-20, 2006.
- Hinson VK, Haren WB. Psychogenic movement disorders. *Lancet Neurol* 5(8):695-700, 2006.
- Gupta A, Lang A. Psychogenic movement disorders. *Curr Opin Neurol* 22(4):430-6, 2009.
- Fahn S, Williams PJ. Psychogenic dystonia. *Adv Neurol* 50:431-55, 1988.
- Lang A. Psychogenic dystonia: A review of 18 cases. *Can J Neurol Sci* 22:136-43, 1995.
- Hinson VK, Cubo E, Cornella C, Leurgans S, Goetz CG. Rating scale for psychogenic movement disorders: scale development and clinimetric testing. *Mov Disord* 5:127-33, 1990.
- Redondo L, Morgado Y, Durán E. Psychogenic tremor: a positive diagnosis. *Neurología* 25(1):51-7, 2010.
- Ranawaya R, Riley D, Lang AE. Psychogenic dyskinesias in patients with organic movement disorders. *Mov Disord* 5:127-33, 1990.
- Fakete R, Jankovic J. Psychogenic chorea associated with family history of Huntington disease. *Mov Disord* 25(4):503-4, 2010.
- Oken BS. Placebo effects: clinical aspects and neurobiology. *Brain* 131(11):2812-23, 2010.
- Marshall JC, Halligan PW, Fink GR, Wade DT, Frackowiak RS. The functional anatomy of a hysterical paralysis. *Cognition* 64(1):1-8, 1997.
- Konishi S, Nakajima K, Uchida I, Kikyo H, Kameyama M, Miyashita Y. Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI. *Brain* 122(5):981-991, 1999.
- Paus T. Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nat Rev Neurosci* 2:417-24, 2001.
- Vuilleumier P, Chicherio C, Assal F, Schwartz S, Slosman D, Landis T. Functional neuroanatomical correlates of hysterical sensorimotor loss. *Brain* 124:1065-6, 2001.
- Whalen PJ, Kagan J, Cook RG, Davis C, Kim J, Polis S et al. Human amygdala responses to facial expressions of emotion. *Science* 306:5704-61, 2004.
- Vuilleumier P. Hysterical conversion and brain function. *Prog Brain Res* 150:309-29, 2005.
- Feinstein A, Stergiopoulos V, Fine J, Lang AE. Psychiatric outcome in patients with a psychogenic movement disorder: a prospective study. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 14:169-76, 2001.
- Cubo E, Hinson VK, Goetz CG, Garcia Ruiz P, Garcia de Yébenes J, Marti MJ, al. Transcultural comparison of psychogenic movement disorders. *Mov Disord* 20:1343-5, 2005.
- Hallet M. Physiology of psychogenic movement disorders. *J Clin Neurosci* 17(8):959-65, 2010.
- O'Brien M. Medically unexplained neurological symptoms. The risk of missing organic disease is low. *BMJ* 316:564, 1998.
- Hysteria: una perspectiva neurológica. Giménez Roldán S. (ed.) Elsevier, Barcelona, 2006.
- Shamy MC. The treatment of psychogenic movement disorders with suggestion is ethically justified. *Mov Disord* 25(3):260-4, 2010.

Curriculum Vitae abreviado de la autora



Julia Vaamonde Gamo. Grado de Licenciado en Medicina y Cirugía en la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra. Especialista en Neurología, Clínica Universitaria de Navarra. Grado de Doctor en Medicina, con la calificación de "apto cum laude", Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra. Especialización en Trastornos del Movimiento y Enfermedad de Parkinson, en el Departamento de Neurología de la Clínica Universitaria de Navarra, Unidad de Trastornos del Movimiento, bajo la dirección del Dr. Obeso. Jefe de S de Neurología del HGUCR. Comité editorial Neurología. Revisora y Evaluadora. Becas FISCAM en curso, tesis doctorales en desarrollo. En torno de 200 publicaciones y unas 50 comunicaciones a Congresos y varios capítulos en libros. Participación como ponente en numerosos cursos de doctorado y reuniones científicas.

Educación diabética en la atención primaria

Diabetes education in primary care

Rafael Leyva Jiménez

Maestro en Ciencias Médicas, Médico Familiar, Coordinador Auxiliar Médico de Investigación en Salud, Jefe de Prestaciones Médicas, Instituto Mexicano del Seguro Social, León, México

Guadalupe Torres González, Médica Cirujana y Partera, Instituto Mexicano del Seguro Social, León, México

Alejandra Maya Juárez, Médica Cirujana y Partera, Instituto Mexicano del Seguro Social, León, México

María Alejandra Pérez Arroyo, Médica, Instituto Mexicano del Seguro Social, León, México

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/138953

Recepción: 30/6/2014 - Aprobación: 1/7/2014
Primera edición, www.siicsalud.com: 19/9/2014

Enviar correspondencia a: Rafael Leyva Jiménez, Instituto Mexicano del Seguro Social, Blv. Adolfo López Mateos y Paseo de los Insurgentes sin número, Colonia Los Paraisos, 37320, León, México
leyvajimenez@msn.com



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

Abstract

Introduction: Recently, the DiabetIMSS Education Program was implemented in the Mexican Institute of Social Security, producing an improvement in clinical and biochemical parameters: However, the results have not been contrasted with the usual educational strategy. **Objectives:** To compare the effectiveness of DiabetIMSS versus a traditional education group on knowledge and the capacity for self-care. **Material and methods:** A quasi-experimental study was conducted in two family medicine units. Type 2 diabetics over 19 years of age who could read and write were included. Sampling was of consecutive cases and group assignment was not randomised. Knowledge was measured with a 24-item version of the Diabetes Knowledge Questionnaire and the capacity for self-care with the Summary of Diabetes Self-Care Activities measure. **Results:** The DiabetIMSS group consisted of 53 subjects and a traditional education group of 63 subjects. In the DiabetIMSS group the level of initial knowledge was sufficient in 17% (n = 9) and 60.4% (n = 32) at the end of the study (p < 0.05). In the traditional education group the initial knowledge level was sufficient in 9.5% (n = 6) and 34.9% (n = 22) at the end of the intervention (p < 0.05). As for self-care capabilities, significant changes were only observed in physical activity and revision of the feet, in both groups. **Conclusions:** The DiabetIMSS program is more effective in acquiring knowledge, not in self-care ability.

Key words: education, knowledge, self-care, diabetes mellitus type 2, primary care

Resumen

Introducción: Recientemente, en el Instituto Mexicano del Seguro Social se implementó el programa educativo DiabetIMSS, alcanzándose una mejora en los parámetros clínicos y bioquímicos; sin embargo, los resultados no han sido contrastados con los de la estrategia educativa habitual. **Objetivos:** Comparar la efectividad de DiabetIMSS y de la educación grupal tradicional sobre el conocimiento y la capacidad de autocuidado. **Material y métodos:** Estudio cuasiexperimental que se realizó en dos unidades de medicina familiar con pacientes con diabetes tipo 2, mayores de 19 años de edad, que supieran leer y escribir. El muestreo fue por casos consecutivos y la asignación a los grupos fue no aleatorizada. El conocimiento se midió con el Cuestionario de Conocimientos en Diabetes-24 y la capacidad de autocuidado con el Cuestionario Resumido sobre Actividades de Autocuidado en Diabetes. **Resultados:** El grupo DiabetIMSS estuvo conformado por 53 sujetos, y el de educación tradicional, por 63. En el grupo DiabetIMSS el nivel de conocimiento inicial fue suficiente en el 17% (n = 9) y en el 60.4% (n = 32) al final del estudio (p < 0.05). En los pacientes asignados a educación grupal tradicional el nivel de conocimiento inicial fue suficiente en el 9.5% (n = 6) y en el 34.9% (n = 22) al término de la intervención (p < 0.05). En cuanto a las capacidades de autocuidado, sólo se observaron cambios significativos en la actividad física y en la revisión de los pies, en ambos grupos. **Conclusiones:** El programa DiabetIMSS es más efectivo para la adquisición de conocimiento, no así para mejorar la capacidad de autocuidado.

Palabras clave: educación, conocimiento, autocuidado, diabetes mellitus tipo 2, atención primaria

Introducción

Está bien comprobado que la intervención no farmacológica es el principal pilar en el abordaje preventivo y curativo de la diabetes mellitus tipo 2.¹ Dicha intervención consiste en adoptar estilos de vida saludables, como hacer ejercicio y seguir una dieta adecuada; no obstante, ésta es una tarea que el paciente pocas veces cumple.^{2,3} Por otro lado, a pesar de la amplia evolución del tratamiento farmacológico, existe un gran número de diabéticos que continúan mal controlados por falta de adhesión, sobre todo cuando se prescribe insulina.^{2,3}

Es evidente entonces que la capacidad de autocuidado deficiente es una causa del bajo porcentaje de individuos bien controlados, por lo que la educación del paciente y la familia se vislumbra como una de las mejores estrategias para resolver este problema.^{4,5} Si el paciente tiene una información clara de qué decisiones debe tomar para cuidar su salud, se incrementa la probabilidad de un control clínico adecuado, ya que el enfermo asumirá su responsabilidad en la búsqueda de una mejor calidad de vida

participando en forma decidida en la modificación de sus hábitos hacia conductas más saludables.^{1,5}

Los estudios de investigación han demostrado que con la educación para el autocuidado del paciente diabético, además de la mejoría del conocimiento y la comprensión de la enfermedad, se logran cambios positivos en los hábitos dietarios, la actividad física, la abstención del tabaco, el cuidado del pie, la adhesión al tratamiento, la automonitorización de la glucosa sanguínea, el control de las concentraciones de hemoglobina glucosilada, la disminución de la depresión y de la ansiedad, la reducción de las complicaciones crónicas y una mejor calidad de vida.^{1,6-8} Sin embargo, los resultados son muy variados y dependen de los elementos que constituyen la educación para el autocuidado, como el tipo de intervención, el método, la estrategia, el formato y la extensión del programa educativo.⁸

En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se ha implementado el Programa DiabetIMSS, que ha sido evaluado por algunos autores, quienes han comunicado una

mejora en los parámetros clínicos y bioquímicos de los participantes;^{9,10} sin embargo, las investigaciones se han realizado sin considerar un grupo control, de tal manera que no se puede valorar la efectividad del programa DiabetIMSS contra la educación en salud que habitualmente se imparte en la práctica clínica.

El presente estudio se realizó con el objetivo de comparar la efectividad del DiabetIMSS y de la educación grupal tradicional (EGT) sobre el conocimiento y la capacidad de autocuidado, que son los primeros elementos que es necesario mejorar para garantizar el control metabólico del paciente diabético a mediano y largo plazo.

Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio cuasiexperimental durante el período comprendido entre enero de 2012 y febrero de 2013. Criterios de inclusión: pacientes con diabetes mellitus tipo 2, mayores de 19 años de edad, que supieran leer y escribir. Criterios de exclusión: enfermedad psiquiátrica, deterioro cognitivo, sordera o trastornos del lenguaje e incapacidad física para asistir a sesiones grupales. Se consideró como criterio de eliminación el no asistir al 100% de las sesiones grupales.

Con la fórmula para comparar dos proporciones se calculó un tamaño muestral mínimo de 62 sujetos para cada grupo de estudio, considerando una prueba de hipótesis unilateral, un nivel de confianza del 95%, potencia estadística del 80%, proporción esperada de sujetos con conocimiento suficiente en el grupo de referencia: 60%, proporción esperada de sujetos con conocimiento suficiente en el grupo de intervención: 85%, proporción esperada de pérdidas: 15%.

Los pacientes se reclutaron de la consulta externa de medicina familiar, asignándose al grupo de DiabetIMSS los sujetos adscritos a la unidad donde se implementa dicho programa; en cambio, los pacientes que se asignaron al programa de EGT fueron aquellos que estaban adscritos a la unidad de medicina familiar donde no existe DiabetIMSS.

El programa educativo DiabetIMSS es una estrategia que tiene como objetivo que el paciente participe activamente en el proceso de aprendizaje mediante la discusión grupal, la reflexión y la toma de decisiones. Es dirigido por un grupo multidisciplinario integrado por un médico, una enfermera, una trabajadora social, un nutricionista y un estomatólogo. Los grupos están conformados por 20 pacientes. Las sesiones educativas son mensuales, con una duración de dos horas y media, durante 12 meses. Los temas a tratar son: ¿qué sabes acerca de la diabetes?; rompe con los mitos acerca de la diabetes; automonitoreización; hipoglucemia e hiperglucemia; el plato del buen comer y recomendaciones cualitativas; conteo de carbohidratos, grasas y lectura de etiquetas; técnica de modificación de conducta (aprende a solucionar tus problemas); técnica de modificación de conducta (prevención exitosa de recaídas); actividad física y diabetes; cuida tus pies; cuida tus dientes, las vacunas y tu salud; tu familia y tu diabetes; la sexualidad y la diabetes.^{11,12}

El programa de EGT es la estrategia educativa en la que un educador en salud utiliza la técnica expositiva para tratar los siguientes temas: aspectos generales de la diabetes mellitus tipo 2; complicaciones y su control; alimentación y salud bucal. Cada tema se imparte en una hora, una vez a la semana, en grupos de 15 sujetos.

Para medir el conocimiento sobre diabetes se aplicó el Cuestionario de Conocimientos en Diabetes-24,¹³ y para medir la capacidad de autocuidado se utilizó el Cuestio-

Tabla 1. Modificaciones en las actividades de autocuidado relacionadas con la alimentación y el ejercicio.

Actividades de autocuidado	DiabetIMSS		Educación grupal tradicional		Valor de p*
	Número	%	Número	%	
Comer al día una o más raciones de frutas y vegetales, 7 veces a la semana					
Inicial	13	24.5	7	11.1	> 0.05
Final	14	26.4	9	14.3	> 0.05
Valor de p [‡]	> 0.05		> 0.05		
Comer alimentos grasosos 2 o menos veces a la semana					
Inicial	19	35.8	26	41.3	> 0.05
Final	27	50.9	21	33.3	> 0.05
Valor de p [‡]	> 0.05		> 0.05		
Distribuir los carbohidratos de manera uniforme durante el día, 7 veces a la semana					
Inicial	3	5.7	6	9.5	> 0.05
Final	2	3.8	6	9.5	> 0.05
Valor de p [‡]	> 0.05		> 0.05		
Realizar por lo menos 30 minutos de actividad física, 5-7 días de la semana					
Inicial	15	28.3	25	39.7	> 0.05
Final	30	56.6	37	58.7	> 0.05
Valor de p [‡]	< 0.05		< 0.05		

* Prueba de *chi* al cuadrado

‡ Prueba de McNemar

Tabla 2. Modificaciones en las actividades de autocuidado relacionadas con la automonitoreización de glucosa, autoexploración de pies y adhesión terapéutica.

Actividades de autocuidado	DiabetIMSS		Educación grupal tradicional		Valor de p*
	Número	%	Número	%	
Automonitoreización de la glucosa en sangre por lo menos una vez a la semana					
Inicial	19	35.8	27	42.9	> 0.05
Final	23	43.4	33	52.4	> 0.05
Valor de p [‡]	> 0.05		> 0.05		
Revisión diaria de los pies					
Inicial	19	35.8	8	12.7	< 0.05
Final	30	56.6	17	27	< 0.05
Valor de p [‡]	< 0.05		< 0.05		
Abstención diaria de tabaco					
Inicial	44	83	51	81	> 0.05
Final	45	84.9	52	82.5	> 0.05
Valor de p [‡]	> 0.05		> 0.05		
Adhesión diaria a los medicamentos recomendados para la diabetes					
Inicial	45	84.9	29	46	< 0.05
Final	46	86.8	36	57.1	< 0.05
Valor de p [‡]	> 0.05		> 0.05		

* Prueba de *chi* al cuadrado

‡ Prueba de McNemar

nario Resumido sobre Actividades de Autocuidado en Diabetes;^{14,15} ambos cuestionarios se aplicaron al inicio y al final de las estrategias educativas.

El Cuestionario de Conocimiento en Diabetes-24 es la versión española del *Diabetes Knowledge Questionnaire-24* (DKQ-24), tiene un índice de confiabilidad alfa de Cronbach de 0.78 y la validez de contenido fue establecida por un panel de enfermeras e investigadores expertos en el manejo de pacientes diabéticos mexicano-estadounidenses. La validez de constructo fue demostrada al observar buena sensibilidad del instrumento a la intervención.¹³ El cuestionario está conformado por 24 preguntas sobre conocimientos básicos de la enfermedad (10 ítems), control de la glucemia (7 ítems) y prevención de complicaciones (7 ítems). Las preguntas son cerradas, con opciones de respuesta sí, no y no sé.^{13,16} El nivel del conocimiento se clasifica como suficiente con 17 o más aciertos (70% o más del total de aciertos) y el conocimiento no suficiente con 16 aciertos o menos.

El Cuestionario Resumido sobre las Actividades de Autocuidado en Diabetes es la versión española del *Summary of Diabetes Self-Care Activities Questionnaire* (SDSCA), que tiene una correlación test-retest de 0.51-1.0 y una confiabilidad alfa de Cronbach de 0.68. La validez de constructo se realizó mediante análisis factorial, que de-

mostró que tres factores explicaban el 61% de la varianza de las actividades de autocuidado en diabetes. La validez de contenido fue realizada por un panel de expertos bilingües.¹⁵ El SDSCA es una encuesta que explora los siguientes componentes de autocuidado de la diabetes mellitus: dieta, ejercicio, monitorización de glucosa en sangre, cuidado del pie, uso de medicamentos y uso de tabaco. Las preguntas están dirigidas para saber en cuántos días de los últimos siete días se cumplió con cada una de las actividades de autocuidado. Para las preguntas sobre dieta, ejercicio, monitorización de glucosa en sangre, cuidado del pie y uso de medicamento las opciones de respuesta son 0-7 días. La respuesta al ítem sobre tabaco es dicotómica, sí o no, en caso de que la respuesta sea afirmativa, se pregunta al sujeto la cantidad de cigarrillos que fuma al día.

Debido a que las variables cuantitativas tuvieron una distribución libre, el análisis de la información se realizó con mediana, valor mínimo, valor máximo y terciles (T1, T2, T3). El análisis de correlación entre conocimiento y autocuidado se realizó con la prueba *rho* de Spearman. Las variables cualitativas se presentan con frecuencias y porcentajes. Se aplica la prueba de *chi* al cuadrado para comparar las proporciones entre los dos grupos de estudio y la prueba de McNemar para comparar las proporciones de los resultados iniciales y finales. Para todas las pruebas de hipótesis se aceptó como nivel de significación un valor ≤ 0.05 .

Resultados

Características generales

Se incluyeron 131 pacientes, 60 hombres (45.8%) y 71 mujeres (54.2%). La mediana de la edad fue de 56 años, con un valor mínimo de 24 y un valor máximo de 89. La mediana de la glucosa en ayunas fue de 178 mg/dl, con un valor mínimo de 97 mg/dl y un valor máximo de 437 mg/dl.

El grupo de la EGT estuvo constituido por 63 sujetos y el de DiabetIMSS por 68. Todos los pacientes de la EGT perseveraron hasta el final; en cambio, en el grupo de DiabetIMSS hubo 15 deserciones, por lo que completaron las sesiones solamente 53 pacientes.

Nivel de conocimientos

En el grupo de DiabetIMSS el nivel de conocimiento inicial fue suficiente en el 17% de los pacientes ($n = 9$), y aumentó hasta el 60.4% ($n = 32$) al final del estudio ($p < 0.05$; McNemar). El nivel de conocimiento inicial de los pacientes de la EGT fue suficiente en el 9.5% ($n = 6$), y se incrementó al 34.9% ($n = 22$) al término de las sesiones educativas ($p < 0.05$; McNemar). El porcentaje de sujetos con nivel de conocimiento suficiente al final de las estrategias educativas fue estadísticamente diferente entre ambos grupos ($p < 0.05$; *chi* al cuadrado).

Actividades de autocuidado

Al inicio del estudio no había una diferencia estadística entre los dos grupos en el porcentaje de sujetos que cumplían con las actividades de autocuidado relacionadas con la dieta, actividad física, automonitorización de la glucosa, abstención de tabaco y adhesión al tratamiento farmacológico. La única diferencia fue que en el grupo de DiabetIMSS se presentó un mayor porcentaje de sujetos que realizaban la autoexploración diaria de los pies. Al término de la intervención educativa se observa que en ambos grupos solamente hubo cambios en la actividad física y en la revisión de los pies (Figuras 1 y 2).

Relación entre conocimiento de la enfermedad y la capacidad de autocuidado

Al final de la intervención educativa, en el grupo de DiabetIMSS, la mediana de los aciertos en la encuesta de conocimientos sobre diabetes fue de 17, con un valor mínimo de 11 y un valor máximo de 20 (T1 = 15, T2 = 17, T3 = 19). La mediana del número de actividades de autocuidado cumplidas fue de 3, con un valor mínimo de 1 y un valor máximo de 7 (T1 = 2, T2 = 3, T3 = 4). No se observó una correlación lineal entre ambas variables (Figura 1).

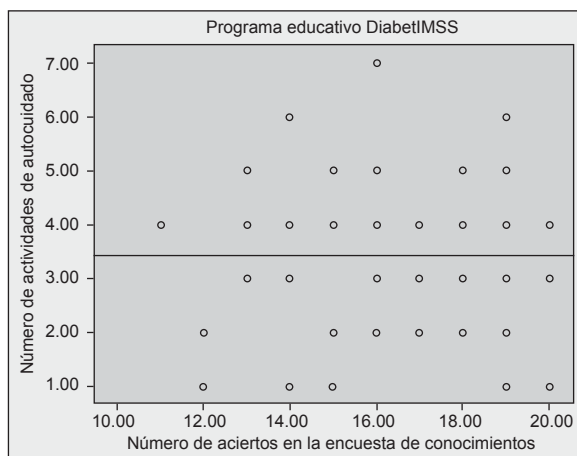


Figura 1. Relación entre el conocimiento y la capacidad de autocuidado en pacientes del programa educativo DiabetIMSS. Coeficiente correlación *rho* de Spearman = -0.048; valor de $p > 0.05$.

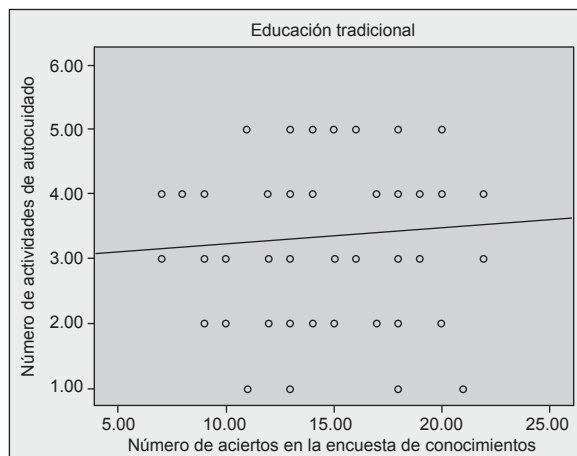


Figura 2. Relación entre el conocimiento y la capacidad de autocuidado en pacientes de la educación grupal tradicional. Coeficiente correlación *rho* de Spearman = 0.115; valor de $p > 0.05$.

En el conjunto de la EGT, la mediana de los aciertos en la encuesta de conocimientos sobre diabetes fue de 14, con un valor mínimo de 7 y un máximo de 22 (T1 = 12, T2 = 14, T3 = 18). La mediana del número de actividades de autocuidado cumplidas fue de 3, con un valor mínimo de 1 y un valor máximo de 6 (T1 = 2, T2 = 3, T3 = 4). La relación entre conocimiento y cumplimiento de las actividades de autocuidado también fue nula (Figura 2).

Glucemia en ayunas

En el grupo DiabetIMSS la mediana inicial de la glucemia en ayunas fue de 190 mg/dl, con un valor mínimo de 97 y un valor máximo de 351 (T1 = 176, T2 = 190,

T3 = 205). La mediana final de la glucemia en ayunas fue de 115 mg/dl, con valor mínimo de 60 y máximo de 439 (T1 = 104, T2 = 115, T3 = 154). La diferencia entre ambos resultados fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$; Wilcoxon).

Al considerar como pacientes controlados a aquellos con glucemia igual o menor de 130 mg/dl, el porcentaje de pacientes controlados al inicio de la intervención fue de 5.7% ($n = 3$) y al final de la intervención fue de 58.5% ($n = 31$), la diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$; McNemar).

En los pacientes de la EGT la mediana inicial de la glucemia en ayunas fue de 156 mg/dl, con un valor mínimo de 129 y un valor máximo de 437 (T1 = 145.5, T2 = 156, T3 = 189). La mediana final de la glucemia en ayunas fue de 135 mg/dl, con valor mínimo de 69 y un máximo de 408 (T1 = 97.5, T2 = 135, T3 = 159). La diferencia entre ambos resultados fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$; Wilcoxon). El porcentaje de pacientes controlados al inicio de la intervención fue de 6.3% ($n = 4$) y al final de la intervención fue de 42.9% ($n = 27$), la diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$; McNemar).

Al comparar entre los dos grupos la proporción final de sujetos controlados, la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p > 0.05$; *chi* al cuadrado).

Relación entre la capacidad de autocuidado y la modificación de la glucemia

Considerando toda la muestra, la mediana de la diferencia entre la glucosa final y la glucosa inicial (glucosa final - glucosa inicial) fue de -43.5 mg/dl, valor mínimo de -260, valor máximo de 177 (T1 = -76, T2 = -43.5, T3 = -11.5).

Al realizar una correlación entre el número de actividades de autocuidado cumplidas al final de las intervenciones educativas y la modificación de la glucemia, se observa una relación lineal negativa muy débil y estadísticamente no significativa (Figura 3).

Discusión

Se adquirió un mejor nivel de conocimiento de la enfermedad en el grupo de DiabetIMSS que en el grupo de la EGT; sin embargo, en ambos casos no hubo un impacto sobre las actividades de autocuidado, identificando con el análisis de correlación un fenómeno que se ha visto en otras investigaciones: el solo conocimiento sobre la enfermedad y su prevención no garantiza la práctica de estilos de vida saludables;¹⁷⁻¹⁹ es necesario, además, que el paciente alcance un nivel alto de motivación y que adquiera sentimientos de seguridad y responsabilidad para cuidar diariamente de su control, sin afectar su autoestima y bienestar general.²⁰

De las ocho actividades de autocuidado sólo se observaron cambios positivos en la práctica de ejercicio y en la revisión de los pies, resultados que coinciden con los que encontró Deakin, en 2003, quien midió las actividades de autocuidado con el mismo instrumento que aquí se utilizó. Este autor informó que a los cuatro meses de seguimiento, los participantes asignados al programa experimental de educación, aumentaron significativamente sus puntuaciones de autocuidado para los ejercicios ($p < 0.001$), el cuidado de los pies ($p = 0.008$) y la automonitorización de los niveles de glucemia ($p = 0.009$). A los 14 meses, las puntuaciones de autocuidado permanecieron significativas respecto de los ejercicios

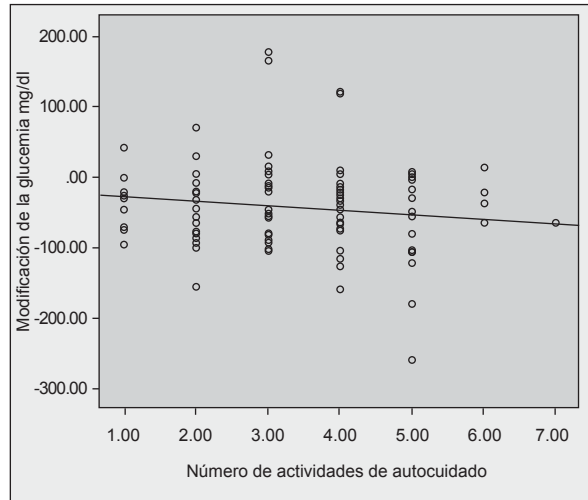


Figura 3. Relación entre la modificación de la glucemia y la capacidad de autocuidado
Coeficiente correlación *rho* de Spearman = -0.089; valor de $p > 0.05$.

($p = 0.02$) y el cuidado de los pies ($p = 0.003$), pero no hubo diferencias significativas para la automonitorización de los niveles de glucemia ($p = 0.17$).²¹

Mendoza Romo⁹ y León Mazón¹⁰ mostraron una disminución de los parámetros clínicos y bioquímicos en los pacientes que se incluyeron en el programa DiabetIMSS; no obstante, el último autor hace notar que a pesar de tales resultados, el porcentaje de pacientes con buen control glucémico y metabólico es bajo, 52.76% y 12.60%, respectivamente. Por otro lado, el informe de labores 2012-2013 del IMSS informa el logro de control metabólico en el 48% de los pacientes que fueron atendidos en los 136 módulos DiabetIMSS,²² una cifra mayor que la de León Mazón, pero también insuficiente para disminuir la morbimortalidad por diabetes mellitus tipo 2.

En el presente estudio, el grupo DiabetIMSS muestra disminución de la glucemia con un porcentaje de pacientes controlados similar al que informa León Mazón; sin embargo, no hay una diferencia estadísticamente significativa en comparación con los pacientes de la EGT. De igual manera, no se pudo demostrar una relación entre la capacidad de autocuidado y la disminución de la glucemia, al contrario de los hallazgos de otros autores.²¹ No obstante, se deben tomar con reservas los resultados, ya que para evaluar el control del paciente diabético se utilizó la glucosa en ayunas, que mide la concentración puntual de la glucosa, la cual está sujeta a muchas variables, como la dieta de los días anteriores, el estado de hidratación y las enfermedades agudas;²³ además, no se estudiaron otras dos variables que podrían considerarse factores de confusión: el esquema terapéutico y el tiempo que tenían los pacientes de haber adoptado los hábitos saludables antes de la medición final.

Otra de las debilidades del estudio, fue el número de deserciones, aunque es un fenómeno que se ve con frecuencia en los programas de educación para pacientes, ya que se han informado deserciones del 25% al 45%.²¹ No fue posible conocer las causas de deserción en esta muestra, pero los estudios descriptivos han identificado algunas, como los horarios del trabajo, pérdida de interés, olvido de la cita, circunstancias familiares atenuantes, migración y dificultades financieras, de transporte o de distancia.²⁴

Debido a que los estilos de vida son patrones individuales de conducta que están determinados por facto-

res socioculturales y por las características personales de los individuos, es necesario todo un proceso de atención que aborde las dimensiones biológica, psicológica, social y cultural para poderlos modificar;^{25,26} razón por la que en la diabetes se ha sugerido el modelo educativo colaborativo centrado en el paciente, guiado por un equipo multidisciplinario con conocimiento especializado en la atención de la enfermedad, seguido de un plan completo de estrategias conductuales y psicológicas.^{11,27}

Surge entonces la pregunta, si DiabetIMSS es un programa educativo basado en este modelo educativo, ¿por qué no se logró un impacto positivo sobre la capacidad de autocuidado? Lo que obliga entonces a hacer un análisis sobre algunos aspectos de la implementación del programa y que pudieron influir en los resultados.

Primero, el módulo donde se realizó el estudio no cuenta con psicólogo, tal como lo especifica la guía técnica del programa, lo que impide aplicar las estrategias individuales psicológicas y conductuales que son de suma importancia para motivar la adopción de estilos de vida saludables.

En segundo lugar, los estándares de la educación para el autocuidado de la diabetes hacen hincapié en la necesidad de que los educadores tengan una capacitación especializada y certificada sobre la educación y el tratamiento del paciente diabético.²⁸ En el caso del DiabetIMSS, los principales educadores son la enfermera y el nutricionista, que al integrarse al equipo sólo reciben como capacitación el Manual del Aplicador del Módulo DiabetIMSS y el Programa de Educación en Diabetes, acción que podría ser insuficiente para adquirir la experiencia necesaria en la práctica del modelo educativo.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siicsalud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

IMSS, Instituto Mexicano del Seguro Social; EGT, educación grupal tradicional; DKQ-24, *Diabetes Knowledge Questionnaire-24*; SDSCA, *Summary of Diabetes Self-Care Activities Questionnaire*.

Cómo citar este artículo

Leyva Jiménez R, Pérez Arroyo MA, Torres González G, Maya Juárez A. Educación diabetológica en la atención primaria. *Salud i Ciencia* 20(7):720-5, Ago 2014.

How to cite this article

Leyva Jiménez R, Pérez Arroyo MA, Torres González G, Maya Juárez A. Diabetes education in primary care. *Salud i Ciencia* 20(7):720-5, Ago 2014.

Autoevaluación del artículo

La intervención no farmacológica es el principal pilar en el abordaje preventivo y curativo de la diabetes tipo 2.

¿Qué beneficios se asocian con la educación para el autocuidado de los pacientes diabéticos?

A, Mayor nivel de actividad física; B, Mayor tasa de automonitorización de la glucemia; C, Menor nivel de ansiedad; D, Todas son correctas; E, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/138953

Bibliografía

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care* 33(Suppl 1):S11-61, 2010.
2. Vázquez Martínez JL, Gómez Dantés H, Fernández Cantón S. Diabetes mellitus en población adulta del IMSS. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 44(1):13-26, 2006.
3. Delamater AM. Improving patient adherence. *Clinical Diabetes* 24(2):71-77, 2006.
4. Mensing C, Boucher J, Cypress M, Weinger K, Mulcahy K, Barta P, et al. National standards for diabetes self-management education. *Diabetes Care* 29(Suppl 1):S78-85, 2006.
5. Viniestra Velázquez L. Las enfermedades crónicas y la educación. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 44(1):47-59, 2006.
6. Colagiuri R, Girgis S, Eigenmann C, Gomez M, Griffiths R. National Evidenced Based Guideline for Patient Education in type 2 diabetes. *Diabetes Australia and the NHMRC*, Canberra 2009.
7. Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RDRR. Entrenamiento grupal de estrategias de autocuida-

- do en personas con diabetes mellitus tipo 2 (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
8. Fan L, Sidani S. Effectiveness of diabetes self-management education intervention elements: a meta-analysis. *Canadian Journal of Diabetes* 33(1):18-26.
9. Mendoza Romo MA, Velasco Chávez JF, Natividad Nieva de Jesús R, Andrade Rodríguez H, Rodríguez Pérez CV, Palou Fraga E. Impacto de un programa institucional educativo en el control del paciente diabético. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 51(3):254-9, 2013.
10. León Mazón MA, Araujo Mendoza GJ, Lino Vázquez ZZ. DiabetIMSS. Eficacia del programa de educación en diabetes en los parámetros clínicos y bioquímicos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 51(1):74-9, 2012.
11. Instituto Mexicano del Seguro Social. Programa Institucional de Atención al Paciente Diabético. Manual del Aplicador del Módulo DiabetIMSS. Distrito

- Federal (México): Instituto Mexicano del Seguro Social, Dirección de Prestaciones Médicas, Unidad de Atención Médica, Coordinación de Áreas Médicas; Julio 2009.
12. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía Técnica para otorgar atención médica en el módulo DiabetIMSS a derechohabientes con diagnóstico de diabetes mellitus, en Unidades de Medicina Familiar. Distrito Federal (México): Instituto Mexicano del Seguro Social, Dirección de Prestaciones Médicas, Unidad de Atención Médica, Coordinación de Áreas Médicas; Junio 2009.
13. García AA, Villagómez ET, Brown SA, Kouzekani K, Hanis CL. The Starr County Diabetes Education Study: development of the spanish-language diabetes knowledge questionnaire. *Diabetes Care* 24(1):16-21, 2001.
14. Toobert DJ, Hampson SE, Glasgow RE. The summary of diabetes self-care activities measure: results from 7 studies and a revised scale.
15. Vincent D, McEwen MM, Pasvogel A. The validity and reliability of a spanish version of the summary of diabetes self-care activities questionnaire. *Nurs*

Res 57(2):101-106, 2008.

16. Bustos Saldaña R, Barajas Martínez A, López Hernández G, Sánchez Novoa E, Palomares Palacios R, Islas García J. Conocimientos sobre diabetes mellitus en pacientes diabéticos tipo 2 tanto urbanos como rurales del occidente de México. Archivos en Medicina Familiar 9(3):147-159, 2007.
17. Arguello M, Bautista Y, Carvajal J, De Castro K, Díaz D, Escobar M y cols. Estilos de vida en estudiantes del área de la salud de Bucaramanga. Revista de Psicología Universidad de Antioquía 1(2):27-41, 2009.
18. Sanabria-Ferrand PA, González QL, Urrego DZ. Estilos de vida saludables en profesionales de salud colombianos. Estudio exploratorio. Revista Med 15(2):207-217, 2007.
19. Hernández-Tezoquiipa I, Arenas-Monreal LM, Martínez PC, Menjivar-Rubio A. Autocuidado en profesionistas de la salud y profesionistas universitarios. Acta Universitaria 13(3):26-32, 2003.
20. García R, Suárez R. La educación a personas

- con diabetes mellitus en la atención primaria de salud. Rev Cubana Endocrinol [serie en internet]. 2007 Enero-Abril [citado 1 de diciembre 2013]; 18 (1):[aprox. 14 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/end/vol18_1_07/end05107.htm.
21. Deakin TA, Mc Shane CE, Cade JE, Williams R. Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD003417. DOI: 10.1002/14651858.CD003417.pub2.
22. Instituto Mexicano del Seguro Social. Informe de labores y programa de actividades 2012-2013. Distrito Federal (México): Instituto Mexicano del Seguro Social; 2013.
23. Laclé Murray A, Jiménez Navarrete MF. Calidad del control glicémico según la hemoglobina glicosilada vs la glicemia en ayunas: análisis en una población urbana y otra rural de diabéticos costarricenses. Acta Méd Costarric [serie en internet]. Septiembre 2004 [citado 13 junio 2014]; 46(3): pp.139-144.

Disponible en: ISSN 0001-6012.

24. Gucciardi E. A systematic review of attrition from diabetes education services: strategies to improve attrition and retention research. Can J Diabetes 32(1):53-65, 2008.
25. López Carmona JM, Ariza Andraca CR, Rodríguez Moctezuma JR, Munguía Miranda C. Construcción y validación inicial de un instrumento para medir el estilo de vida en pacientes con diabetes mellitus 2. Salud Publica Mex 45:259-268, 2003.
26. Salcedo Rocha AL, García de Alba-García JE, Sevilla E. Dominio cultural del autocuidado en diabéticos tipo 2 con y sin control glucémico en México. Rev Saude Pública 42(2):256-264, 2008.
27. Duncan I, Birkmeyer C, Coughlin S, Li Q, Sherr D, Boren S. Assessing the value of diabetes education. Diabetes Educ 35(5):752-760, 2009.
28. Funnell MM, Brown T, Childs BP, Haas LB, Hoesy GM, Jensen B, et al. National standards for diabetes self-management education. Diabetes Care 34(Suppl 1):S89-S96, 2011.

Curriculum Vitae abreviado del autor

Rafael Leyva Jiménez. Maestro en Ciencias Médicas; Coordinador Auxiliar Médico de Investigación en Salud, Jefatura de Prestaciones Médicas, Delegación Guanajuato, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), León, México; Médico Especialista en Medicina Familiar; Investigador IMSS asociado A; Profesor, Módulo de Metodología de la Investigación, Curso de Especialización Médica en Medicina Familiar, IMSS-Universidad de Guanajuato, León, México. Autor de cinco artículos relacionados con insuficiencia renal crónica, un artículo sobre síndrome de intestino irritable, depresión en adolescentes, obesidad, neuropatía periférica diabética y capacidad de autocuidado en el paciente con hipertensión arterial. Con participación como ponente y organizador en Foros de Investigación en Salud, Estatales, Regionales y Nacionales.

El estado de salud de las mujeres latinoamericanas y su relación con la desigualdad de género

The health status of Latin American women and its relation with gender inequality

Clara Inés Saldarriaga Giraldo

Jefa del programa de cardiología de la Clínica Cardiovascular Santa María y la Universidad Pontificia Bolivariana; presidenta del capítulo Antioquia de la Sociedad Colombiana de Cardiología Clínica Cardiovascular Santa María, Universidad de Antioquia, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

Alejandra Ávila, Médica, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

Nathalia González, Epidemióloga Clínica, Clínica Cardiovascular Santa María, Medellín, Colombia

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/arsic.php/128674

Segunda edición, www.siicsalud.com: 30/9/2014

Enviar correspondencia a: Clara Inés Saldarriaga Giraldo. Clínica Cardiovascular Santa María, Universidad de Antioquia, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia
clarais@une.net.co



+ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de las autoras.

Abstract

There are differences in the clinical manifestations of heart failure between the genders. Women show a greater proportion of heart failure caused by high blood pressure while the frequency of ischemic heart disease is lower. Also, diabetes is a risk factor for heart failure in postmenopausal women. These differences can be explained by hormonal factors; with advancing age, the mass of the left ventricle increases in women, who present concentric hypertrophy, whereas it decreases in men generating eccentric hypertrophy. Such difference favors a later occurrence of the disease in women, explained by menopause, since estrogen reduces the left ventricular mass, reduces fibrosis and renin levels and enhances vasodilation. Heart failure with preserved left ventricular function is the most frequent clinical presentation; however, the manifestations of the disease are usually discovered usually late and studied less frequently. In addition, it has been demonstrated that women have a poorer quality of life, a worse functional status and more psychological symptoms than men. So far there are no known studies in Latin America evaluating the prevalence, clinical presentation, etiology or the prognosis in women with heart failure. Such is the reason why it is of the utmost importance to start a register that would allow us to know the current status of cardiovascular health in Latin American women and to advance towards the reduction of inequities.

Key words: heart failure, women's health, population characteristics, cardiovascular agents, health inequalities, epidemiology

Resumen

Existen diferencias en las manifestaciones clínicas de la insuficiencia cardíaca entre los géneros, hay una mayor proporción de mujeres con insuficiencia cardíaca de etiología hipertensiva y una menor frecuencia de cardiopatía isquémica; la diabetes es un factor de riesgo de insuficiencia cardíaca en las mujeres posmenopáusicas. Estas diferencias se explican por factores hormonales, de esta manera, con la edad, la masa del ventrículo izquierdo se incrementa en las mujeres, quienes presentan hipertrofia concéntrica, en tanto que disminuye en los hombres generando hipertrofia excéntrica. Esta diferencia favorece que la presentación de la enfermedad tenga lugar tardíamente en las mujeres, explicada por la menopausia, ya que los estrógenos reducen la masa ventricular izquierda, disminuyen la fibrosis, los niveles de renina y mejoran la vasodilatación. La insuficiencia cardíaca con función ventricular izquierda conservada es la presentación clínica más frecuente, sin embargo, las manifestaciones de la enfermedad se descubren tardíamente, y se estudian con menor frecuencia; además, se ha demostrado que las mujeres tienen una peor calidad de vida, peor estado funcional y más síntomas psicológicos que los hombres. Hasta la fecha no se conocen estudios en Latinoamérica que hayan evaluado la prevalencia, la presentación clínica, la etiología ni el pronóstico de las mujeres con insuficiencia cardíaca y por esta razón es primordial iniciar un registro que permita conocer el estado de la salud cardiovascular de las mujeres latinoamericanas y avanzar en la reducción de las inequidades.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca, salud de la mujer, características de la población, fármacos cardiovasculares, desigualdades en la salud, epidemiología

Introducción

Aunque en ocasiones sexo y género se utilizan como conceptos intercambiables, la distinción entre ambos términos es crucial, porque mientras el sexo se reserva para referirse a las características biológicas de los seres humanos, el género es una construcción cultural alrededor de dichas diferencias biológicas, que puede tener efectos en el acceso inequitativo a recursos y oportunidades. Así, si se considera que alcanzar la equidad en todas las esferas es un principio indiscutible para el alcance de la salud de las comunidades y que las inequidades en salud son, por definición, las diferencias que no sólo son innecesarias y evitables sino que se consideran, además, incorrectas e injustas,¹ se hace necesario estudiar en cada campo del conocimiento médico si existen o no diferencias atribuibles al género en el acceso a los recursos de salud.

Teniendo en cuenta que las enfermedades cardiovasculares se constituyen en la primera causa de mortalidad en

todo el mundo, tanto para hombres como para mujeres, y que originan una muerte por minuto en los países desarrollados, en 1991 se llevó a cabo en los Estados Unidos un estudio retrospectivo con el fin de determinar si existían diferencias de género en el diagnóstico y tratamiento de los síndromes coronarios agudos y, luego de ajustar por diferentes variables de interés, se encontró que las mujeres hospitalizadas recibían muchos menos procedimientos diagnósticos y terapéuticos que los hombres.² Este estudio se replicó posteriormente en España, donde se detectó que las mujeres que sufrían un infarto agudo de miocardio tenían, al compararlas con los hombres, un menor acceso a los recursos sanitarios, así como mayor mortalidad a los seis meses (68% vs. 33%).³

A pesar de que estas diferencias por sexo ya han sido mencionadas en la literatura, las recomendaciones médicas y la conducta terapéutica, son las mismas tanto en hombres como en mujeres. Este hecho probablemente

se deba a la presencia poco representativa de las mujeres en los ensayos clínicos, y a la ausencia de evidencia que soporte la aplicación de medidas particulares en el sexo femenino.⁴

Dicha situación puede comprobarse al analizar las cifras de la población femenina en diversos estudios. Por ejemplo, el estudio DIG –uno de los más grandes ensayos clínicos que analizó el uso de digoxina en la insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica, en el que se demostró que el uso de los digitálicos mejora la calidad de vida de los pacientes, pero no tiene influencia sobre la mortalidad– sólo contaba con un 22% de población femenina.⁵

Todo esto deja muchos interrogantes en cuanto a la validez de la fundamentación de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos que se aplican en la actualidad a la población femenina con enfermedad cardíaca.

Por otra parte, los avances en el manejo de los síndromes coronarios agudos (SCA) se han traducido en una disminución de su mortalidad, con un aumento de la prevalencia de la insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, debido a que los datos epidemiológicos emergentes revelan una creciente prevalencia y una mayor carga de la insuficiencia cardíaca entre las mujeres, es de suma importancia reconocer las diferencias que se presentan en cuanto a factores de riesgo, etiología, fisiopatología, respuesta al tratamiento, y desenlaces en ambos sexos,³ de lo cual se ocupará la siguiente revisión.

Factores de riesgo

La insuficiencia cardíaca es una enfermedad multifactorial. Se reconoce que los principales factores de riesgo asociados en ambos sexos son la hipertensión arterial, la miocardiopatía dilatada idiopática y la enfermedad valvular. Sin embargo, la importancia relativa de dichos factores varía entre hombres y mujeres.⁶ Así, se ha encontrado que aunque la hipertensión arterial es más común entre los hombres, existe una mayor proporción de mujeres con insuficiencia cardíaca e hipertensión, que de hombres con la misma afección.⁷

En los datos del estudio Framingham se mostró que el riesgo de presentar insuficiencia cardíaca a los 40 años es del 28% para los hombres hipertensos y del 29% para las mujeres con dicho cuadro, sin embargo, también se demostró que si se analizaban sólo pacientes sin antecedentes de infarto de miocardio, el riesgo de insuficiencia cardíaca a los 40 años era del 11% para los hombres y del 15% para las mujeres. Estos datos resaltan la importancia de la hipertensión en la aparición de la insuficiencia cardíaca en el sexo femenino. Sumado a esto, se encontró que el control de la presión arterial es más riguroso entre los hombres que en las mujeres, en quienes también es evidente una subutilización significativa de las modernas estrategias de tratamiento.^{8,9}

En cuanto a la diabetes mellitus, se ha comprobado que es un factor de riesgo de insuficiencia cardíaca en las mujeres y en especial en las mujeres jóvenes.⁴ En la cohorte Framingham, la incidencia de insuficiencia cardíaca entre las mujeres jóvenes diabéticas (edad 35-64 años) fue dos veces mayor que en hombres diabéticos de esa misma edad, lo que amplía un poco el panorama de la insuficiencia cardíaca y da un acercamiento a las características de la enfermedad en el sexo femenino.¹⁰

La diabetes es también uno de los más fuertes predictores de insuficiencia cardíaca en las mujeres posmenopáusicas con enfermedad arterial coronaria.¹¹ Aunque el

mecanismo aún no está bien establecido, es interesante notar que la diabetes mellitus puede considerarse como un predictor independiente de aumento de la masa del ventrículo izquierdo y del grosor de la pared. Dicha apreciación se comprobó en un estudio que evaluó, mediante ecocardiografía, la masa y el espesor de la pared ventricular izquierda de pacientes con intolerancia a la glucosa sin antecedentes cardiovasculares, y dio como resultado que la masa ventricular y el espesor de la pared estaban aumentados cuando la intolerancia a la glucosa era mayor, y que este efecto era estadísticamente significativo en las mujeres pero no en los hombres.¹²

Fisiopatología

En la insuficiencia cardíaca se han identificado algunas diferencias fisiopatológicas de acuerdo con el sexo, que aunque todavía no están del todo definidas, pueden sustentar el inicio tardío de la enfermedad en las mujeres, el tipo de respuesta ventricular, el progreso y muchos de los desenlaces.⁷

En personas saludables, la masa y el tamaño del ventrículo izquierdo son menores en las mujeres respecto de los hombres. Con la edad, la masa del ventrículo se incrementa en las mujeres y disminuye en los hombres, y la respuesta al daño o a la sobrecarga varía; así, las mujeres presentan una hipertrofia de tipo concéntrica, y los hombres de tipo excéntrica. Se cree que esta diferencia propicia que la presentación de la insuficiencia cardíaca se produzca de forma tardía en las mujeres.¹³

La repuesta del ventrículo izquierdo a la sobrecarga de presión guarda relación con los diferentes estímulos de las hormonas sexuales y su efecto sobre la hipertrofia miocárdica.¹⁴ Los estrógenos reducen la masa ventricular izquierda, disminuyen la fibrosis y los niveles de renina, pero mejoran la vasodilatación, mientras que los andrógenos tienen los efectos contrarios.¹⁵ El 17-beta estradiol atenúa la aparición de la hipertrofia por sobrecarga de presión cardíaca, y este efecto puede ser mediado por los receptores de beta estrógeno.¹⁶

En modelos con animales se encontró que el estrógeno retrasa la aparición de la hipertrofia y la insuficiencia cardíaca. De hecho, se ha demostrado que puede reducir el tamaño del infarto y los procesos de apoptosis.¹⁷

El estrógeno es responsable de atenuar la hipertrofia por sobrecarga de presión *in vivo* y antagonizar la hipertrofia de los cardiomiocitos *in vitro* por mecanismos mediados por el receptor de estrógeno.^{18,19}

Pocos estudios han evaluado el papel de la terapia hormonal en la aparición de insuficiencia cardíaca. Sin embargo, en un análisis retrospectivo del estudio *Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial* (BEST), se encontró que en las mujeres posmenopáusicas con insuficiencia cardíaca y con terapia de reemplazo hormonal la supervivencia era mayor que en las que no tenían terapia de reemplazo hormonal asociada; la mejoría entre las que recibían la terapia fue más significativa para aquellas mujeres cuya insuficiencia cardíaca no tenía una etiología isquémica.²⁰

Para caracterizar las diferencias de la relación volumen/presión del ventrículo izquierdo entre los géneros, se realizó un trabajo en el que se estudiaron características clínicas, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la presión arterial y el volumen de fin de diástole en pacientes que habían sido sometidos a cateterismo cardíaco. Dicho estudio mostró que las mujeres tenían una fracción de eyección del ventrículo izquierdo más alta (61% vs.

56% para los hombres), y una menor prevalencia de enfermedad de tres vasos coronarios. El índice de volumen de fin de diástole fue menor en las mujeres, a pesar de tener una presión de fin de diástole similar. Estos hallazgos son coherentes con que la insuficiencia cardíaca con función ventricular izquierda conservada es más frecuente entre las mujeres.²¹

Diagnóstico y pronóstico

El diagnóstico de la insuficiencia cardíaca está generalmente basado en las características clínicas; los criterios más frecuentemente usados son los de Framingham. Las mujeres con insuficiencia cardíaca presentan un cuadro clínico más florido, con mayor evidencia de signos como edema e ingurgitación yugular,^{14,22} aunque dichas manifestaciones son descubiertas tardíamente porque las mujeres son remitidas a médicos especialistas con menos frecuencia y menos estudiadas.¹⁴

Muchos estudios sugieren que las mujeres con insuficiencia cardíaca tienen una peor calidad de vida, presentan más frecuentemente disnea, peor estado funcional y más síntomas psicológicos que los hombres. Aún no está aclarado por qué si la presentación clínica en las mujeres es más ominosa ellas tienen índices de supervivencia más altos que los hombres.

En un estudio observacional prospectivo con 415 pacientes dados de alta con diagnóstico de insuficiencia cardíaca se encontró que las mujeres presentaron con mayor frecuencia hipertensión, ingresos previos por insuficiencia cardíaca y función renal comprometida.²³ A pesar de que las mujeres tuvieron más comorbilidades asociadas, no se observaron diferencias significativas entre hombres y mujeres con respecto a la mortalidad por insuficiencia cardíaca (50% en las mujeres frente al 49% en los hombres), los porcentajes por muerte súbita, y mortalidad por otras causas, cardiovasculares o no, fueron similares en ambos sexos. La información, sin embargo, no es homogénea, y se encuentran datos contradictorios, como los del estudio NHANES I, el cual comunicó una mortalidad a los 10 años del 70% en los hombres frente al 50% en las mujeres, y los del estudio

SOLVD, que pusieron de manifiesto una mayor morbilidad y mortalidad en las mujeres.

Respuesta al tratamiento

Mediante ensayos clínicos controlados se ha demostrado que tres betabloqueantes: carvedilol, bisoprolol, y metoprolol, han logrado una reducción de las tasas de morbilidad y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca y deterioro de la función sistólica cuando se administran en combinación con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

El carvedilol ha mostrado aumentar la supervivencia de las mujeres con insuficiencia cardíaca moderada y disfunción sistólica, reducir la tasa de hospitalización de las mujeres con insuficiencia cardíaca grave y función sistólica disminuida.²⁴ El metoprolol no ha demostrado tener un efecto en la supervivencia de las mujeres con insuficiencia cardíaca, pero puede reducir las hospitalizaciones en un 42%.²⁵

En cuanto a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), el porcentaje de participación de las mujeres en los estudios es bajo y el beneficio de esta clase de fármacos no está claro, aun cuando los datos se agrupan de numerosos trabajos. Un metanálisis de 30 estudios con IECA y con una participación de 1 587 mujeres con insuficiencia cardíaca, encontró una tendencia hacia una menor tasa de mortalidad en las mujeres que reciben IECA (13.4% vs. 20.1%).²⁶

Discusión

Pese al reconocimiento creciente de la necesidad de información aplicable a la población femenina en cuanto a la salud cardiovascular, no se conocen estudios en Latinoamérica que hayan evaluado la prevalencia, la presentación clínica, la etiología ni el pronóstico de las mujeres con insuficiencia cardíaca. Es imprescindible identificar preguntas relativas a las condiciones de vida, fecundidad y trabajo de las mujeres, así como comenzar en cada país un registro que permita conocer el estado de la salud cardiovascular de las mujeres latinoamericanas y avanzar en la reducción de inequidades.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siicsalud.com

Lista de abreviaturas y siglas

SCA, síndromes coronarios agudos; BEST, *Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial*; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Cómo citar este artículo

Saldarriaga Giraldo CI, Ávila A, González N. El estado de salud de las mujeres latinoamericanas y su relación con la desigualdad de género. *Salud i Ciencia* 20(7):726-9, Ago 2014.

How to cite this article

Saldarriaga Giraldo CI, Ávila A, González N. The health status of Latin American women and its relation with gender inequality. *Salud i Ciencia* 20(7):726-9, Ago 2014.

Autoevaluación del artículo

Se ha señalado que las mujeres con cardiopatías tienen un menor acceso a los recursos sanitarios, en comparación con los varones.

¿Cuál de estas afirmaciones relacionadas con la insuficiencia cardíaca en la mujer es correcta?

A, Está relacionada con la deficiencia estrogénica de la menopausia; B, Con mayor frecuencia se manifiesta con función sistólica preservada; C, Con menor frecuencia las mujeres reciben atención médica para los síntomas de la enfermedad; D, Todas las anteriores son correctas.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/128674

Bibliografía

- Whitehead M. The concept and principles of equity and health. Organización Mundial de la Salud, Copenhague, 1990.
- Ayanian JZ, Epstein AM. Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary heart disease. *N Eng J Med* 325:221-5, 1991.
- Marrugat J, Sala J, Aboal J. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en la mujer. *Rev Esp Cardiol* 59:264-274, 2006.
- Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics— 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 113:e85–e151, 2006.
- Silber DH. Heart failure in women. *Curr Womens Health Rep* 3(2):104-9, 2003.
- Hsieh EM, Piña IL. Heart failure in women: a need for prospective data. *J Am Coll Cardiol* 54(6):491-8, 2009.
- Crespo Leiro MG, Paniagua Martín MJ. Heart failure. Are women different? *Rev Esp Cardiol* 59(7):725-35, 2006.
- He J, Ogden L, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women. *Arch Intern Med* 161:996–1002, 2001.
- Gasse C, Stieber J, Doring A, et al. Population trends in antihypertensive drug use: results from the MONICA Augsburg Project 1984 to 1995. *J Clin Epidemiol* 52:695-703, 1999.
- Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 22(suppl A):6A-13A, 1993.
- Bibbins-Domingo K, Lin F, Vittinghoff E, et al. Predictors of heart failure among women with coronary disease. *Circulation* 110:1424-1430, 2004.
- Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 101:2271-2276, 2000.
- Mendes LA, Davidoff R, Cupples LA, Ryan TJ, Jacobs AK. Congestive heart failure in patients with coronary artery disease: the gender paradox. *Am Heart J* 134:207-212, 1997.
- Lund L, Mancini D. Heart failure in women. *Med Clin N Am* 88:1321-45, 2004.
- Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 340:1801-1811, 1999.
- Skavdahl M, Steenbergen C, Clark J, et al. Estrogen receptor-beta mediates male-female differences in the development of pressure overload hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288:H469-H476, 2005.
- Patten RD, Pourati I, Aronovitz MJ, et al. 17beta-estradiol reduces cardiomyocyte apoptosis in vivo and in vitro via activation of phospho-inositide-3 kinase/Akt signaling. *Circ Res* 95:692-9, 2004.
- Van Eickels M, Grohe C, Cleutjens JP, et al. 17beta-estradiol attenuates the development of pressure-overload hypertrophy. *Circulation* 104:1419-23, 2001.
- Babiker FA, De Windt LJ, Van Eickels M, et al. 17beta-estradiol antagonizes cardiomyocyte hypertrophy by autocrine/ paracrine stimulation of a guanylyl cyclase A receptor-cyclic guanosine monophosphate-dependent protein kinase pathway. *Circulation* 109:269-76, 2004.
- Lindenfeld J, Ghali JK, Krause-Steinrauf HJ, et al. Hormone replacement therapy is associated with improved survival in women with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 42:1238-1245, 2003.
- Jessup M, Piña I. Is it important to examine gender differences in the epidemiology and outcome of severe heart failure? *J Thorac Cardiovasc Surg* 127:1247-52, 2004.
- Johnstone D, Limacher M, Rousseau M, et al. Clinical characteristics of patients in studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Am J Cardiol* 70:894-900, 1992.
- Redondo-Bermejo B, Hurtado-Martínez JA et al. Characteristics of women in hospitalized heart failure. *Rev Esp Cardiol* 60(11):1135-43, 2007.
- Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 344:1651-1658, 2001.
- Ghali JK, Pina IL, Gottlieb SS, Deedwania PC, Wikstrand JC; MERIT-HF Study Group. Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure: analysis of the experience in Metoprolol Extended-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). *Circulation* 105:1585-1591, 2002.
- Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 273:1450-1456, 1995.

Curriculum Vitae abreviado de la autora

Clara Inés Saldarriaga Giraldo. Especialista en medicina interna y cardiología. Jefa del programa de insuficiencia cardíaca, Clínica CardioVID; directora del Programa de Cardiología, Universidad Pontificia Bolivariana; profesora, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Presidenta del capítulo de insuficiencia cardíaca, Sociedad Colombiana de Cardiología.
 Areas de interés: insuficiencia cardíaca, cardiología de la mujer.
 Ha publicado más de 10 artículos en revistas de la especialidad.



1980 - 2014

Use el Código Respuesta Rápida para acceder a siicsalud

El Código de Respuesta Rápida (CRR) permite enviar o copiar la revista completa o el artículo, caso clínico o entrevista de su elección.

Proceda de la siguiente manera:

- Enfoque la cámara de su teléfono móvil del tipo *Smartphone* (u otro dispositivo de mano con cámara y GPRS) al Código Respuesta Rápida (CRR) impreso en los informes, obtenga una foto de él o simplemente aguarde unos segundos.
 - El sistema lo llevará automáticamente a la página del artículo en www.siicsalud.com.
 - El CRR de Salud(i)Ciencia también puede ser leído, con un resultado similar, por las cámaras de su computadora portátil o la PC de escritorio.
 - Para facilitar el desempeño de su equipo utilice los programas gratuitos de lectura del CRR (**QR-code**, de acuerdo con las siglas del nombre en inglés) en <http://tinyurl.com/vzlh2tc>.
- Para conocer otras aplicaciones sin cargo consulte <http://tinyurl.com/2bw7fn3> o <http://tinyurl.com/3ysr3me>.

Normas para control y seguimiento de niños con displasia broncopulmonar (enfermedad pulmonar crónica de la infancia)

Control and follow-up standards in children with bronchopulmonary dysplasia (infant chronic lung disease)

Antonio Salcedo Posadas

Doctor en Medicina y Cirugía, Especialista en Neumología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Raquel Herráiz, Licenciada en Medicina y Cirugía, Especialista en Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Esther González, Licenciada en Medicina y Cirugía, Especialista en Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Juan Luis Rodríguez Cimadevilla, Licenciado en Medicina y Cirugía, Especialista en Neumología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Acceda a este artículo en [siicsalud](http://www.siicsalud.com)

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/arsic.php/133322

Recepción: 2/11/2013 - Aprobación: 20/1/2014
Primera edición, www.siicsalud.com: 29/9/2014

Enviar correspondencia a: Antonio Salcedo Posadas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Doctor Castelo 47, Madrid, España
asalcedo.hgugm@salud.madrid.org



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

Abstract

Bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease in infants) constitutes a heterogeneous group of diseases with multifactorial etiology and pathogenesis. In recent years, the frequency has increased due mainly to improved survival of newborns of very low weight. In recent years, the frequency of this disease has risen mainly because of the increased survival of very low birth weight preterm neonates with disruption of vascular and lung development linked to functional alterations related to surfactant deficiency and immaturity. The severity of these disorders, however, has been modulated by changes in clinical practice. To achieve the necessary control, and for a multidisciplinary follow-up, we will be addressing this disease with the objective of elaborating a performance plan when these newborns are at home after being discharged.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, chronic lung disease of infancy, prematurity, prevention

Resumen

La displasia broncopulmonar (enfermedad pulmonar crónica de la infancia) constituye un grupo heterogéneo de enfermedades de etiopatogenia multifactorial y fisiopatología multisistémica. Su frecuencia ha aumentado en los últimos años debido principalmente a la mayor supervivencia de los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer que presentan interrupción del desarrollo vascular y pulmonar unido a alteraciones funcionales generadas por el déficit de surfactante y relacionadas con la inmadurez. Sin embargo, se ha controlado la gravedad de estos cuadros gracias a los cambios realizados en la práctica clínica. Para un adecuado control y seguimiento multidisciplinario, abordamos esta afección con el objetivo de elaborar un plan de actuación cuando estos neonatos se encuentran en su hogar tras el alta hospitalaria.

Palabras clave: displasia broncopulmonar, enfermedad pulmonar crónica de la infancia, prematuridad, prevención

Introducción

La displasia broncopulmonar (DBP) o enfermedad pulmonar crónica de la infancia (EPC) comienza en el período neonatal o, en ciertos casos, antes, en la etapa fetal. Tiene lugar principalmente en recién nacidos pretérmino de muy bajo peso, con menos de 1 500 gramos y especialmente en los de menos de 1 000 gramos de peso al nacer.

Sin embargo, con prematuridad o sin ella, aquellas enfermedades que requieren ventilación mecánica con presión positiva y altas concentraciones de oxígeno pueden producir daño en el pulmón. Por lo tanto, pueden ser secundarias a enfermedad de la membrana hialina, síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis neonatal, cardiopatía congénita, neumonía, síndrome de aspiración meconial, hipertensión pulmonar persistente en el período neonatal, hipoplasia pulmonar, hernia diafragmática u otras.

No obstante, se ha producido un gran cambio en las características de los pacientes con DBP. La denominada vieja DBP que alterna áreas de atelectasia e hiperinsuflación con disminución de la superficie alveolar, lesiones epiteliales graves (hiperplasia y metaplasia escamosa), hiperplasia del músculo liso y extensa fibrosis intersticial

con importantes lesiones vasculares en relación con inflamación y fibrosis en el contexto de agresión por volumen y presión ventilatorias y toxicidad por oxígeno, y la nueva DBP, caracterizada por inflamación intrauterina y alteración del crecimiento y desarrollo del pulmón extrauterino que se detienen en la fase canalicular (simplificación alveolar) y desarrollo vascular anormal de los capilares alveolares, con el consecuente incremento de la resistencia vascular pulmonar, así como inflamación y aumento del estrés oxidativo con riesgo tardío de hipertensión pulmonar.

De esta forma, actualmente controlamos neonatos más prematuros con disnea moderada con necesidades de oxígeno bajas al inicio, con extubación temprana y deterioro posterior progresivo (infecciones, *ductus* arterioso persistente (DAP), pausas de apnea), manifestaciones radiológicas tardías y necesidades diferidas de ventilación mecánica u oxígeno. Todos estos neonatos han recibido corticoides prenatales, surfactante o ambos, indicación adecuada del oxígeno y de los parámetros ventilatorios, así como una mejor nutrición.

Por ello, el tratamiento de estos nuevos pacientes requiere un abordaje multidisciplinario que atienda a una adecuada nutrición, cuidadoso manejo de líquidos, uso

de fármacos apropiados con una adecuada base científica y soporte respiratorio minimizando al máximo la agresión pulmonar.

Definición

En el consenso de 2001 de los NICHD (*The National Institutes of Child Health and Development*) se define la DBP como la necesidad de oxígeno en presencia de una $\text{FiO}_2 > 21\%$ durante al menos 28 días, e identifica tres grados (leve, moderado, grave) dependiendo de las necesidades de oxígeno y del soporte ventilatorio necesario¹ (Tabla 1).

Tabla 1. Grados de gravedad de la displasia broncopulmonar (tomado de referencia 1).

Edad gestacional	Menor de 32 semanas	Mayor de 32 semanas
Momento de valoración	A la EG de 36 semanas o al alta (lo que ocurra primero)	Más de 28 días pero menos de 56 días de edad cronológica o al alta (lo que ocurra primero)
DBP leve	Respiración aire ambiente a la EG de 36 semanas o al alta.	Respiración aire ambiente a los 56 días de edad cronológica o al alta.
DBP moderada	Necesidad de $\text{O}_2 < 30\%$ a la EG de 36 semanas o al alta.	Necesidad de $\text{O}_2 < 30\%$ a los 56 días de edad cronológica o al alta.
DBP grave	Necesidad de $\text{O}_2 > 30\%$ y/o presión positiva en la vía aérea a la EG de 36 semanas o al alta.	Necesidad de $\text{O}_2 > 30\%$ y/o presión positiva en la vía aérea a los 56 días de edad cronológica o al alta.

DBP, displasia broncopulmonar; EG, edad gestacional.

Existen otras definiciones: 1) necesidad de oxígeno suplementario a los 28 días de edad posnatal, anomalías persistentes en la radiografía de tórax y taquipnea-retracción-crepitantes (Bancalari, 1979); 2) necesidad de oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad posmenstrual en neonatos con al menos 28 días de vida (Shennan 1988; Marshall 1999); 3) requerimiento de oxígeno a los 28 días de edad cronológica en recién nacidos con menos de 1 500 g de peso al nacer (Avery 1987; Sinkin 1990).

Todas estas definiciones informan sobre los resultados de intervenciones tempranas basadas en la dependencia del oxígeno durante 28 días. Cuando se pretenden evaluar los resultados a largo plazo existe otra definición que predice la morbilidad y es útil en el momento del alta: persistencia de las necesidades de oxígeno a las 36 semanas de edad posconcepcional junto con alteraciones radiológicas persistentes o con signos de incremento del trabajo respiratorio, o ambos, en un lactante que ya ha requerido más de cuatro semanas de oxígeno suplementario.²

Existen diferentes criterios diagnósticos de DBP que hacen que los estudios realizados no den resultados homogéneos. Por ello, la Sociedad Española de Neonatología ha revisado los criterios diagnósticos con el fin de aportar unas normas que disminuyan la variabilidad intercentro. De esta forma, se preconiza la realización de la prueba fisiológica de reducción de oxígeno y la denominación de estadios de la enfermedad en lugar de grados de gravedad según los resultados de dicha prueba.³

Patogénesis

Es multifactorial, relacionada proporcionalmente con la edad gestacional, comúnmente asociada con la prematuridad y con el déficit de surfactante.

Las vías respiratorias fetales están bien formadas en la semana 20 de edad gestacional y los alvéolos aparecen en la semana 32. En la semana 23-24, el umbral de la viabilidad, es cuando el desarrollo pulmonar pasa de la fase canalicular a la fase alveolar.⁴

Durante la fase canalicular se forman capilares mediante angiogénesis, a partir de la división celular que tiene lugar en los capilares existentes antes que en el mesénquima. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), implicado en la angiogénesis, se ha visto que podría desempeñar un papel en la aparición de la DBP.⁴

La DBP resulta de las complejas interacciones entre las alteraciones pulmonares del prematuro, como el déficit de surfactante pulmonar, y las agresiones perinatales, como las infecciones, y el daño resultante de los cuidados de apoyo relacionados con barotrauma y volutrauma de la ventilación mecánica y la toxicidad del oxígeno suplementario. Todos estos factores originan una inflamación crónica con ciclos recurrentes de daño y reparación pulmonar que pueden deteriorar la alveolización y vascularización de los pulmones en desarrollo.⁴

Los factores de riesgo asociados con la DBP incluyen la prematuridad, la necesidad de oxígeno suplementario y la presión positiva en la vía aérea, el DAP y las infecciones prenatal y posnatal. Estos factores son los detonantes de una respuesta inflamatoria sistémica y pulmonar.

La DBP se asocia con aumento de la mortalidad, peor desarrollo neurológico y secuelas cardiorrespiratorias a largo plazo, incluyendo hipertensión pulmonar, volumen pulmonar disminuido y peor funcionamiento de las vías aéreas.

Daño pulmonar⁴⁻⁶

Inmadurez pulmonar. La inmadurez pulmonar es uno de los factores más importantes en pacientes prematuros extremos, por alteración en el crecimiento y desarrollo alveolar.

Infección. Las infecciones hospitalarias están asociadas con un aumento del riesgo de DBP, que se incrementa cuando se vincula con DAP. Existen pruebas de la correlación entre la colonización traqueal por *Ureaplasma urealyticum* y la aparición de DBP, y cada vez hay más pruebas de la asociación entre la corioamnionitis materna y la DBP.^{7,8} Cassell y colaboradores demostraron que los niños prematuros con peso inferior a 1 000 gramos, con infección del tracto respiratorio inferior por *Ureaplasma urealyticum* tenían el doble de riesgo de fallecer o de presentar DBP, en comparación con los prematuros que no tienen infección por este microorganismo.^{9,10} Por otra parte, en una revisión sistemática de Cochrane, en 2003, se señala que la profilaxis o el tratamiento con eritromicina en prematuros intubados con posible exposición o detección de *Ureaplasma urealyticum* no disminuía el riesgo de DBP ni la mortalidad, aunque existen dudas sobre esta aseveración debido al escaso número de pacientes analizados.¹¹ Asimismo, se han estudiado las infecciones por citomegalovirus¹² y *Mycoplasma* spp,⁴ ambas son factores de riesgo de DBP.

Inflamación. Se ha comprobado un significativo incremento de células inflamatorias, eicosanoides y varias citoquinas en estos enfermos. Se ha visto que diferentes interleuquinas (factor de necrosis tumoral alfa [TNF α], interleuquina [IL] 1 β , IL-6, IL-1Ra, IL-8, ICAM-1) se encuentran en niveles elevados en los aspirados bronquiales de los niños que presentan DBP. De ellas, el TNF α ha sido

ampliamente estudiado, es un mediador primario de la inflamación pulmonar que contribuye a la patogénesis de la DBP. En teoría, si se bloquean estos mediadores inflamatorios se podría reducir el daño provocado por la hipoxia, reduciendo así el riesgo de DBP. Se están realizando estudios en modelos con animales, pero se necesita más información científica.⁴

Toxicidad del oxígeno. Los sistemas antioxidantes en el prematuro están poco desarrollados, por lo que tienen así más riesgo de sufrir daño por los radicales libres de oxígeno. En relación con este déficit de antioxidantes se han realizado numerosos estudios para determinar el potencial beneficio del tratamiento antioxidante. Ahola y colegas demostraron que la N-acetil-cisteína (NAC) no tiene efecto en la mortalidad, la incidencia de DBP o la gravedad de la DBP.¹³ Sí se han demostrado los efectos beneficiosos de la vitamina A, como se explicará más adelante. Sin embargo, no se ha demostrado el efecto beneficioso de la vitamina E en la prevención de la DBP en niños de menos de 1 500 g de peso al nacer.¹⁴

Barotrauma/volutrauma. Provocados por la ventilación mecánica. Actualmente se utilizan estrategias de ventilación con menores presiones medias en la vía aérea e hipercapnia permisiva.⁴

Ductus arterioso persistente. Produce un hiperflujo pulmonar así como extravasación intersticial de líquidos en el pulmón, lo que origina una disminución de la distensibilidad pulmonar y un aumento de la resistencia en las vías aéreas. Cuando se asocian sepsis y DAP el riesgo de DBP se incrementa, en comparación con niños que no presentan estas complicaciones.⁴

Factores genéticos^{6,15-17}

La raza, el sexo y la dotación genética pueden influir en la evolución de la DBP. Se señala la participación de factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) implicados en la expresión y regulación de los genes que forman parte de la respuesta antioxidante pulmonar o que intervienen en la diferenciación de las proteínas surfactantes SP-A, SP-B y SP-C. Particularmente, los polimorfismos en el intrón 4 del gen *SP-B* y las mutaciones dominantes del gen *SP-C* se han asociado con DBP.

Déficit nutricional

La dificultad para la alimentación podría ocasionar déficit de ciertos nutrientes o elementos reguladores de factores antioxidantes. Sólo se ha demostrado disminución de la incidencia de DBP con la administración de vitamina A por vía intramuscular.¹⁸

Problemas asociados

Obstrucción en la vía aérea superior. La obstrucción en la vía aérea superior frecuentemente es secundaria a la intubación, que origina lesiones en el tabique nasal, la laringe, la tráquea o los bronquios.¹⁹ La estenosis subglótica aparece entre el 1.75% y 8% de los casos, como consecuencia de la intubación, y se trata de una lesión frecuente que origina estridor así como llanto afónico. También se puede detectar traqueobroncomalacia que se puede relacionar con exacerbaciones respiratorias recurrentes.

Infecciones. La asociación de una enfermedad crónica con un estado de malnutrición induce un riesgo mayor de infección, por lo que debe realizarse una prevención adecuada de los episodios de descompensación pulmonar y sistémica, así como administrar un tratamiento juicioso, con detección de las causas subyacentes.

Retinopatía de la prematuridad. Los niños de bajo peso al nacer para la edad gestacional con DBP tienen mayor riesgo de presentarla.

Trastornos de la estructura y el patrón del sueño. Estos enfermos presentan fragmentación del sueño y disminución del sueño REM, con hipoxemia debida a asincronía de los movimientos toracoabdominales, obstrucción de la vía aérea y alteración de la mecánica pulmonar.²⁰

Hipertensión pulmonar/cor pulmonale. Son signos de mal pronóstico. El diagnóstico mediante cateterismo cardíaco es la técnica ideal, pues mide la presión de la arteria pulmonar y la resistencia vascular; además, permite valorar la respuesta clínica a la oxigenoterapia o a los vasodilatadores pulmonares; las técnicas no invasivas (ecocardiografía Doppler) pueden estimar la presión de la arteria pulmonar, aunque son poco útiles para discriminar grados leves de hipertensión pulmonar.^{6,21}

Nefrocalcinosis y litiasis. Tienen una etiología multifactorial, relacionada con inmadurez renal o mal uso de diuréticos. La mayoría son asintomáticas y se resuelven espontáneamente en la mitad de los casos.²²

Desarrollo neurológico. Es peor a largo plazo, entre los 3 y los 15 años.

Desarrollo ponderoestatural. Es más lento, relacionado con el escaso aporte de nutrientes y el aumento del gasto energético, así como con la restricción de líquidos. Frecuentemente se asocia con alteraciones en la deglución y reflujo gastroesofágico.

Hipertensión arterial. Se detecta sobre todo en los niños que reciben oxigenoterapia prolongada; en ocasiones presentan hipertrofia del ventrículo izquierdo.

Tratamiento

En la revisión realizada por Schulzke en 2010,²³ se analizan los diferentes tratamientos que se han utilizado en la DBP (Figura 1). Así, el uso de cafeína para el tratamiento de la apnea disminuye el riesgo de DBP y mejora el desarrollo neurológico primario. Los efectos de la vitamina A a corto plazo han sido similares a los observados con la cafeína, aunque los efectos a largo plazo son algo más inciertos.

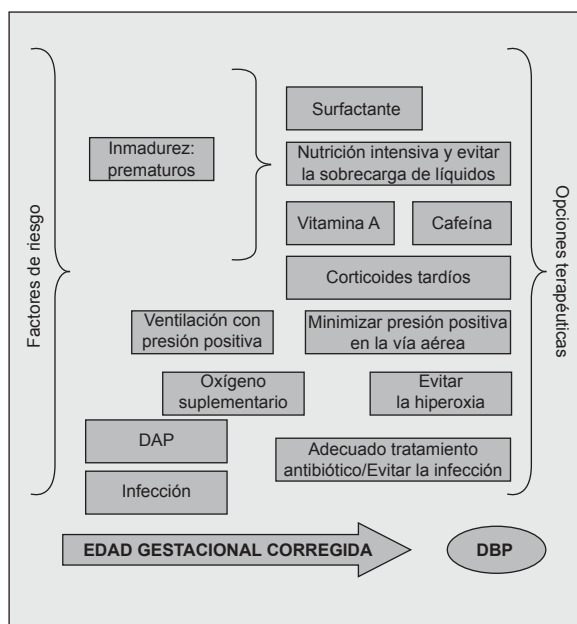


Figura 1. Tratamiento de la DBP (modificada de referencia 23). DBP, displasia broncopulmonar; DAP, ductus arterioso persistente.

La administración posnatal de corticoides también ha sido ampliamente estudiada. Según la información científica actual, el tratamiento temprano con corticoides sistémicos (administrados antes de los 7 días de vida) se relaciona con graves efectos adversos a corto plazo (hemorragia o perforación de aparato digestivo, hipertensión, miocardiopatía hipertrófica o retraso de crecimiento), y a largo plazo (retraso en el desarrollo, parálisis cerebral).²⁴ Sin embargo, el uso tardío de corticoides sistémicos (con más de 7 días de vida), que produce una disminución de la necesidad de ventilación asistida y de DBP, sugiere además una reducción en la mortalidad, sin incremento significativo del riesgo de efectos a largo plazo en el neurodesarrollo. No obstante, existen problemas metodológicos que limitan estos resultados, de tal forma que, mientras no exista una clara evidencia, se considera adecuado reservar esta terapia en dosis bajas y pautas cortas sólo para los pacientes con dificultades para ser extubados.²⁵

Los diuréticos mejoran la distensibilidad pulmonar pero no tienen efectos a largo plazo. Por otra parte, los broncodilatadores también incrementan la distensibilidad pulmonar y disminuyen la resistencia, pero según diversos estudios no deberían ser recomendados de rutina.

Se están estudiando nuevos tratamientos para la hipertensión pulmonar, con instrumentos diagnósticos cada vez más precisos como la ecocardiografía y el cateterismo (también utilizado en forma terapéutica).⁴ Por el momento, se ha estudiado el uso de vasodilatadores pulmonares, entre los que destacaríamos el óxido nítrico inhalado (NOi). Según la evidencia científica actual, no se recomiendan de rutina ya que no existen criterios claros de utilización y se desconoce su efecto a largo plazo, así como la previsible toxicidad. En cuanto al uso de vasodilatadores pulmonares, el sildenafil, en dosis de 0.5-2 mg/kg 2 a 3 veces al día, continúa siendo el fármaco recomendado para la hipertensión arterial pulmonar (HAP) moderada a grave en pacientes con EPC/DBP; el bosentano, con fuerte efecto vasodilatador y antifibrótico, se utiliza como segundo fármaco ante la falta de respuesta a un ensayo con sildenafil.²¹

Un posible tratamiento para el futuro se basaría en reemplazar las células dañadas por células madre, para repoblar y regenerar el pulmón con DBP. Hay numerosos estudios que demuestran que el tratamiento con células madre puede mitigar el daño oxidativo en los pulmones en desarrollo.²⁶

Abordaje del niño con displasia broncopulmonar tras el alta del hospital *Patología respiratoria*

Ya hemos comentado anteriormente las diferentes definiciones de DBP/EPC en relación con la intervención temprana o la valoración de resultados a largo plazo, muy útiles en el control y seguimiento posterior de estos enfermos.

Como vemos, el diagnóstico es clínico, aunque en el seguimiento podemos ayudarnos con pruebas complementarias como los estudios de función pulmonar y las técnicas de imágenes. Existe una correlación escasa entre la radiografía de tórax y las manifestaciones clínicas.²⁷ Por ello se ha tomado en consideración por algunos autores la realización de tomografía computarizada (TAC) de tórax a estos pacientes, lo que pone de manifiesto que la TAC es más sensible que la radiografía de tórax para detectar anomalías estructurales. Los hallazgos caracterís-

ticos incluyen infiltrados lineales o triangulares subpleurales y otros cambios que reflejan, probablemente, anomalías en el parénquima pulmonar periférico. Desde el punto de vista de la TAC de tórax no existen grandes diferencias entre la DBP vieja y nueva y, además, tampoco se encuentra correlación entre la afección anatómica y la función pulmonar. Tampoco existen tratamientos, como ocurre en la fibrosis quística, que puedan retrasar el deterioro anatomofuncional. Por ello, en el momento actual no existen datos que apoyen el uso rutinario de la TAC de tórax en la evaluación rutinaria de los niños con DBP/EPC.²⁸

Las alteraciones en la función pulmonar en niños con EPC/DBP pueden persistir, en los casos más graves, hasta la adolescencia e incluso hasta la edad adulta, poniéndose de manifiesto un patrón obstructivo.²⁹

La mayoría de los estudios han demostrado que la capacidad vital forzada (FVC) es más baja en los primeros meses, y va aumentando progresivamente a lo largo de la infancia.

Además, estos niños tienen un menor volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) con disminución del índice FEV₁/FVC y aumento del cociente volumen residual/capacidad pulmonar total, hallazgos que confirman la existencia de un patrón obstructivo. Esta obstrucción y el atrapamiento aéreo pueden persistir hasta la infancia tardía o la adolescencia en casi la mitad de los niños, si bien hay estudios que demuestran que aun en la edad adulta pueden existir estas alteraciones. La distensibilidad en niños con EPC/DBP es menor que en aquellos que no la padecen aunque, en general, va aumentando hasta el 80%-90% de los valores teóricos a los 2 a 3 años de edad. En cuanto a la resistencia de las vías aéreas, está muy aumentada, aunque llega casi a normalizarse a los 3 años de edad.³⁰⁻³²

Todo ello va a generar un mayor riesgo de sibilancias transitorias y una mayor susceptibilidad a las infecciones respiratorias, sobre todo virales, y en especial por el virus respiratorio sincitial (VRS), durante los dos primeros años de vida.

Las recomendaciones sobre la prevención de las infecciones respiratorias quedan reflejadas en la Tabla 2.

Tabla 2. Recomendaciones sobre la prevención de las infecciones respiratorias en el niño con EPC/DBP.

- Aconsejar el lavado de manos de las personas que cuidan al niño.
- Evitar el contacto con personas con enfermedades respiratorias.
- Abstenerse de fumar.
- Demorar en lo posible la asistencia a guardería.
- Indicar profilaxis con anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado frente a VRS (palivizumab) a aquellos niños menores de 2 años con enfermedad pulmonar crónica que hayan requerido tratamiento (oxígeno, broncodilatadores, diuréticos o corticoides) en los 6 meses anteriores al inicio de la estación del VRS.
- Vacunación antigripal en los familiares convivientes tras el alta hospitalaria y en el niño a partir de los 6 meses de edad.
- Evitar en lo posible cirugías programadas en los meses de otoño-invierno.

EPC/DBP: enfermedad pulmonar crónica/displasia broncopulmonar; VRS, virus respiratorio sincitial.

Las bases del tratamiento respiratorio consisten en una adecuada prevención de las exacerbaciones, oxigenoterapia con indicación precisa para mantener siempre saturaciones por encima del 94%, fisioterapia respiratoria y broncodilatadores/corticoides inhalables/inhibidores de leucotrienos según la evolución de cada paciente (trata-

miento individualizado).^{33,34} En casos especiales puede ser necesaria la utilización de diuréticos e incluso de vasodilatadores pulmonares. La nutrición es fundamental para una adecuada evolución de la enfermedad pulmonar.

Los neonatos prematuros con DBP requieren oxigenoterapia suplementaria durante meses,³⁵ y en ocasiones durante años, aunque son pocos los que la precisan más allá de los 2 años de vida.³⁶ El oxígeno suplementario domiciliario permite el alta temprana pero afecta la calidad de vida de la familia.³⁷ Es importante resaltar que se deben mantener saturaciones de oxígeno de alrededor del 92%-96% siendo preferible mantenerlas por encima del 94%, evaluando la saturación durante el día y la noche, con la actividad y durante las comidas. También debemos evitar saturaciones nocturnas por debajo del 90% utilizando monitorización nocturna con sistemas adecuados. Con todas estas actuaciones, el exceso de mortalidad previamente documentado se ha evitado en gran manera.

También se debe explicar claramente cuál va a ser la sistemática de retirada (la interrupción) de la oxigenoterapia. Para esto hay distintas pautas investigadas sin que se haya demostrado beneficio de unas sobre otras. En nuestro grupo iniciamos la retirada del oxígeno tras varias semanas de estabilidad y con medidas de saturación superiores al 94%. Se incrementa paulatinamente el número de horas durante el día hasta su retirada total, pasando después a la retirada paulatina por la noche. Aunque esto ha sido discutido por algunos autores, nosotros mantenemos una medida continua de la saturación por pulsioximetría nocturna, lo que permite la retirada sin problemas reseñables en el seguimiento realizado tras su retirada definitiva.

La morbilidad respiratoria está incrementada en los primeros años de vida, mejora en la infancia tardía junto con la función pulmonar y la tolerancia al ejercicio. Las exacerbaciones respiratorias deben ser tratadas cuando aparezcan y no existe una evidencia clara de beneficio a largo plazo de cualquier tipo de intervención farmacológica. No obstante, se puede ensayar en casos seleccionados el tratamiento con diuréticos, broncodilatadores o corticoides inhalables y evaluar la respuesta clínica y la modificación de las necesidades de oxígeno.²

Resultados pulmonares a largo plazo

En coincidencia con lo comentado previamente, el ingreso en el hospital es común en los dos primeros años de vida, es del doble entre los que no necesitan oxigenoterapia domiciliaria, que son los que presentan una DBP más grave.³⁸ Además, aunque no tengan oxigenoterapia en el hogar, presentan con más frecuencia infección de las vías aéreas y necesidad de terapia inhalada entre los 2 y los 5 años.

La mayoría de los reingresos están relacionados con enfermedad respiratoria, incrementada en aquellos casos que tienen infección por VRS. No debemos olvidar la posibilidad de afección por otros virus como rinovirus, tan agresivos como el VRS.³⁸

La evolución habitual de la afección respiratoria en estos pacientes es hacia la mejoría clínica y de la función pulmonar con el paso del tiempo; aunque en la edad escolar, sobre todo en niños con enfermedad respiratoria recurrente, continúa siendo evidente el escaso desarrollo preexistente de las vías aéreas.³⁸

Nutrición³⁹

La nutrición desempeña un papel crítico en la prevención y el tratamiento de la DBP. Las deficiencias en

el crecimiento están relacionadas principalmente con la malnutrición, que a su vez empeora la DBP al comprometer el desarrollo pulmonar. Dicho fracaso en el desarrollo y la escasa ganancia ponderal se relacionan con intolerancia alimentaria, fatiga durante la alimentación, reflujo gastroesofágico, disfunción en la deglución e infecciones intercurrentes con la consecuente disminución del aporte nutritivo. Por otra parte, los requerimientos metabólicos están claramente incrementados, aunque si se realizan intervenciones activas y regladas que mantengan un adecuado aporte energético, las perspectivas a largo plazo para la recuperación del crecimiento en altura son buenas.

La restricción de líquidos está indicada, ya que su excesivo aporte en los primeros días de vida se ha visto que incrementa el riesgo de DBP. El problema es que con la restricción de líquidos también disminuye el aporte de las calorías que administramos. La clave está en aportar soluciones concentradas en volúmenes más pequeños.

Aunque sería conveniente ofrecer nutrición enteral a estos niños lo antes posible, en realidad ésta se retrasa durante días, en ocasiones por la inmadurez intestinal y el compromiso respiratorio o cardiovascular. En lo referente a la nutrición parenteral, se ha visto que una nutrición intensiva mejora significativamente el crecimiento sin aumentar la morbilidad pulmonar.

En cuanto a la utilización de diferentes nutrientes, los aminoácidos son esenciales para mantener el equilibrio nitrogenado positivo y se ha demostrado que una nutrición intensiva con proteínas mejora el crecimiento a largo plazo y el desarrollo y los resultados neurológicos. Los estudios con lípidos han llegado a resultados conflictivos. El trabajo realizado por Rudiger y colaboradores observó una menor incidencia de DBP en pacientes prematuros que presentaban mayores niveles de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA),⁴⁰ aunque su administración está limitada por el incremento del riesgo de sepsis por *Staphylococcus aureus* coagulasa negativo. Una revisión sistemática Cochrane de 2005 demostró que la administración temprana de lípidos en el prematuro no presenta efectos beneficiosos o adversos estadísticamente significativos en relación con la morbilidad y la mortalidad.⁴¹

La lactancia materna es el mejor alimento, tiene efectos antiinflamatorios y antiinfecciosos, y permite la maduración de diferentes órganos en el niño. Sin embargo, la curva de crecimiento de peso y la mineralización ósea es algo peor que en los alimentados con fórmula artificial. Aun así, los beneficios se consideran superiores. Por ello es recomendable administrar suplementos de vitamina D (20-400 UI/kg/día, hasta un máximo de 800 UI/día) hasta que se inicie el aporte de otros nutrientes, suplementos de calcio y fósforo para prevenir la osteopenia, hierro oral (2-4 mg/kg/día) y polivitamínicos. Asimismo, se suele complementar la leche materna con proteínas y triglicéridos de cadena media que proporcionan energía suplementaria en un mínimo volumen.

Cuando no es posible la lactancia materna, habrá que recurrir a la lactancia artificial. Con estas fórmulas artificiales no es preciso administrar suplementos vitamínicos ni hierro oral, a menos que se demuestre anemia o disminuyan los niveles de ferritina. Se pueden administrar, especialmente en niños con EPC/DBP, suplementos nutricionales en forma de dextrinomaltoza y triglicéridos de cadena media y larga, aunque en general, en la práctica clínica, se prefiere iniciar los cereales sin gluten a los 2-3 meses de edad.^{42,43}

Es preciso realizar medidas rutinarias de peso, talla y perímetro craneal. Algunos de estos parámetros permanecen bajos sobre todo en los dos primeros años de vida.

Desarrollo neurológico

Los problemas neurosensoriales tienen lugar más frecuentemente en recién nacidos pretérmino con la nueva DBP. Se ha visto que la parálisis cerebral infantil se produce más frecuentemente en niños con DBP, quienes presentan puntuaciones más bajas en el desarrollo cognitivo. En cuanto al déficit de atención, se ha visto que es más frecuente y grave en niños con DBP, así como los trastornos del lenguaje; estos niños presentan más problemas académicos y del comportamiento. También se han referido déficit en la función ejecutiva (como planificar, organizar y realizar actividades).⁴⁴ En lo referente al aspecto neuromotor, en el estudio realizado por Karagianni y colaboradores se llegó a la conclusión de que la DBP constituye una causa mayor de deficiencia neuromotora a los 6 meses de edad, con mejoría con el paso del tiempo.⁴⁵ Por ello, es necesario un seguimiento evolutivo del paciente prematuro con DBP por parte del neuropediatra, así como la asistencia continuada en los centros de atención temprana según la evolución individual de cada enfermo.

Abordaje multidisciplinario

Al tratarse de un grupo de pacientes con una enfermedad compleja que afecta diferentes órganos y sistemas con la consecuente problemática psicosocial asociada, es preciso un seguimiento individualizado y un abordaje multidisciplinario, en el que se hace necesaria la implantación de un programa bien estructurado de intervención y seguimiento.

Por ello hemos creado en nuestro centro una unidad de control y seguimiento de pacientes con EPC secundaria a enfermedad neonatal, con el fin de ofrecer un soporte a estos pacientes y sus familias mediante un seguimiento especializado y multidisciplinario.

Organización de la unidad multidisciplinaria

Tratamiento, control y seguimiento por un grupo de expertos en enfermedades infantiles constituido por enfermera, pediatra, neonatólogo, neurólogo, neumólogo, cardiólogo, gastroenterólogo-nutricionista, especialista en rehabilitación, fisioterapeuta, trabajador social y psicólogo.

Programa de control y seguimiento

Dicho programa queda reflejado en la Tabla 3.

Es aconsejable realizar una visita al domicilio antes del alta para asegurarse de que los padres tengan el equipo necesario para la oxigenoterapia y otras intervenciones, y que el domicilio es adecuado. También debemos confirmar que utilizan bien todos los dispositivos pautados. La enseñanza de maniobras de resucitación y la utilización de monitores de apnea en este tipo de pacientes no las

Tabla 3. Programa de control y seguimiento.

- Historia clínica detallada insistiendo en los antecedentes perinatales y presencia de exacerbaciones respiratorias.
- Exploración física, control del desarrollo ponderoestatural, constantes vitales (FC, FR, tª, TA, medida saturación O₂).
- Evaluación neurológica y del desarrollo psicomotor.
- Evaluación nutricional.
- Otros factores a considerar: infecciones respiratorias, apnea del prematuro, reflujo gastroesofágico, hipertensión arterial, complicaciones renales, cardiológicas y oftalmológicas; oxigenoterapia-ventilación mecánica no invasiva domiciliaria.
- Valoración de la vía aérea (fibrobroncoscopia), estudio radiológico (Rx/TAC tórax, gammagrafía de perfusión, si procede) y evaluación funcional a largo plazo.
- Estudio de sueño: pulsioximetría diurna y nocturna; valoración de polisomnografía.
- Programa específico de inmunizaciones.
- Profilaxis frente a VRS.

FC, frecuencia cardíaca; FR, frecuencia respiratoria; TA, tensión arterial; Rx/TAC, radiografía/tomografía computarizada; VRS, virus respiratorio sincitial.

aconsejamos pues altera mucho la calidad de vida de la familia y produce una gran ansiedad, sobre todo cuando estos enfermos no suelen tener problemas graves de paro cardiorrespiratorio o pausas de apnea. En nuestro centro suministramos, junto con el oxígeno (habitualmente oxígeno líquido), un monitor de pulsioximetría, familiarizando a los cuidadores en su uso e interpretación básica.

Antes del alta es adecuado compartir con los padres la problemática del tratamiento domiciliario y las cuestiones que se pueden plantear. Según las características de cada centro se contactará previamente con atención primaria o con el grupo de asistencia domiciliaria.

La población diana para el seguimiento dependerá de los recursos disponibles en cada centro, aunque en general se consideran todos los prematuros de menos de 1 500 gramos al nacer y aquellos con mayor peso o edad gestacional que hayan presentado problemas graves en el período neonatal, con secuelas respiratorias clínicas, radiológicas o funcionales.

La frecuencia de las visitas se ajustará a la gravedad de la afección y a cada caso concreto. La duración del seguimiento dependerá de la evolución de los pacientes, si bien sería deseable prolongarlo hasta la pubertad, ya que se han demostrado alteraciones funcionales hasta dicha etapa. Dependiendo de la existencia de alteraciones funcionales será necesario continuar su valoración en la etapa adulta.

Participación paciente-familia. Educación

En el Anexo 1 se pueden observar las recomendaciones que formulamos para los padres en nuestra unidad de control y seguimiento. En formato tríptico, también aparecen estas recomendaciones; y en el anverso figuran teléfonos de apoyo, empresas de suministro de oxigenoterapia, planos de acceso, etcétera.

Anexo 1.

Hoja de información para padres de niños prematuros con enfermedad pulmonar crónica - displasia broncopulmonar

Su hijo va a ser dado de alta en los próximos días.

Debido a su inmadurez, padece una enfermedad crónica del pulmón, también llamada displasia broncopulmonar, con un determinado número de complicaciones que es preciso conocer con claridad para evitar su desarrollo o empeoramiento y disminuir en lo posible la angustia en el entorno familiar y social.

Problema respiratorio

En su domicilio, su hijo puede presentar aumento de la dificultad para respirar, que debe compararse con la alteración que tenía al alta (aumento del número de respiraciones, retracción de las costillas, fiebre, incremento de las secreciones o cambio de coloración de éstas, parada momentánea de la respiración, rechazo de las tomas, fatiga durante las tomas, aumento de las necesidades de oxígeno).

En otoño e invierno es más fácil la aparición de estos síntomas, por lo que habrá que estar más alerta en esta época del año.

Como ayuda a la prevención de las infecciones respiratorias es importante **ABSTENERSE DE FUMAR** y poner la vacuna antigripal cada año a los padres, hermanos y convivientes, y al niño a partir de los 6 meses, así como realizar un lavado frecuente de manos. En lo posible, estos niños no deben acudir a guardería.

Si su hijo precisa oxígeno en el domicilio, es importante en primer lugar no agobiarse ante este tipo de tratamiento y ante las diversas lecturas del valor de la saturación de oxígeno que verán en la pantalla del pulsioxímetro. Lo más importante es mantener saturaciones estables por encima del 94% durante día, noche y alimentación. Los cambios y bajadas de saturación de unos segundos de duración no son válidos y el movimiento del niño invalida la lectura. Cuando se inicie la retirada, hay que hacerlo de forma paulatina, empezando por el día, y posteriormente con la alimentación y por la noche; siempre confirmando que mantiene saturaciones superiores al 94%. Tras la retirada total, es aconsejable mantener la medición de la saturación durante una semana en diferentes momentos del día, de la noche y con la alimentación, para confirmar la estabilidad.

Problema digestivo o nutricional

Debéis conocer que estos niños suelen tener problemas más o menos importantes de alimentación y, como consecuencia de ello, una ganancia de peso más lenta y dificultosa que los niños normales. Suelen ser malos comedores, comer muy lentamente o fatigarse durante las tomas. Además, debido a su dificultad respiratoria gastan más calorías que los niños sanos, por lo que suele ser necesario dar más aportes de lo habitual.

En algunos casos, en los que no se puede dar la cantidad adecuada de calorías que les permita crecer, es preciso dar alimento por sonda o por gastrostomía (es un agujerito que se hace en el abdomen de su hijo para contactar con el estómago y permitir una alimentación más fácil y adecuada).

Es importante conocer todas estas cuestiones y llevar a cabo las recomendaciones de los especialistas para que vuestro hijo crezca adecuadamente.

Problema neurológico y del desarrollo

Algunos de estos niños tienen retraso psicomotor o posible alteración en su desarrollo, por lo que es recomendable un control seriado por el neuropediatra y la puesta en marcha de estimulación precoz con un adecuado programa de rehabilitación que se les explicará en su momento, insistiendo en sus beneficios potenciales.

Problema oftalmológico-otorrinolaringológico

Es posible que su hijo precise controles por el otorrinolaringólogo o por el oftalmólogo con la realización de diferentes pruebas más o menos complejas o tratamientos más o menos intensivos.

Se les explicarán convenientemente todas estas actuaciones para evitar ansiedad y preocupación por su parte.

Controles clínicos

Como habrán observado, son diversos los especialistas que tendrán que controlar a su hijo en los primeros meses de vida. Por ello va a ser nuestra intención programar las citas con estos especialistas en días determinados para evitar que tengan que venir muy a menudo al hospital. No obstante, tienen que comprender que esta actividad es muy compleja y, en muchas ocasiones, va a ser difícil conseguir este objetivo, aunque intentaremos que la atención sea lo más coordinada posible.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siic.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

DBP, displasia broncopulmonar; EPC, enfermedad pulmonar crónica; DAP, ductus arterioso persistente; NICHD, The National Institutes of Child Health and Development; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular; TNF α , factor de necrosis tumoral alfa; IL, interleuquina; NAC, N-acetil-cisteína; FGF, factores de crecimiento de fibroblastos; NOi, óxido nítrico inhalado; HAP, hipertensión arterial pulmonar; TAC, tomografía computarizada; FVC, capacidad vital forzada; FEV1, volumen espiratorio forzado en el primer segundo; VRS, virus respiratorio sincitial; PUFA, ácidos grasos poliinsaturados; FC, frecuencia cardíaca; FR, frecuencia respiratoria; TA, tensión arterial.

Cómo citar este artículo

Salcedo Posadas A, Herráiz R, González E, Rodríguez Cimadevilla JM. Normas para control y seguimiento de niños con displasia broncopulmonar (enfermedad pulmonar crónica de la infancia). Salud i Ciencia 20(7):730-7, Ago 2014.

How to cite this article

Salcedo Posadas A, Herráiz R, González E, Rodríguez Cimadevilla JM. Control and follow-up standards in children with bronchopulmonary dysplasia (infant chronic lung disease). Salud i Ciencia 20(7):730-7, Ago 2014.

Autoevaluación del artículo

Tanto en neonatos de término como en prematuros, las enfermedades que requieren ventilación mecánica con presión positiva y altas concentraciones de oxígeno pueden producir daño en el pulmón.

¿Cuál de estas etiologías se asocia con enfermedad pulmonar crónica de la infancia?

A, La hipertensión pulmonar persistente; B, Las cardiopatías congénitas; C, La enfermedad de membrana hialina; D, Todas son correctas; E, Ninguna es correcta

Verifique su respuesta en www.siic.com/dato/evaluaciones.php/133322

Bibliografía

1. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, Wraage LA, Poole K; National Institutes of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 116:1353-60, 2005.
2. Primhak RA. Discharge and aftercare in chronic lung disease of the newborn. *Semin Neonatol* 8:117-26, 2003.
3. Sánchez Luna M, Moreno Hernando J, Botet Mussonsa F, Fernández Lorenzo JR, Herranz Carrillo G, Rite Gracia S, et al. Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación. *An Pediatr (Barc)* 79(4):262.e1-262.e6, 2013.
4. Hayes D Jr, Feola DJ, Murphy BS, Shook LA, Ballard HO. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Respiration* 79:425-36, 2010.
5. Bancalari E, Claure N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 8:63-71, 2003.
6. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 367:1421-31, 2006.
7. Carlton DP, Albertine KH, Cho SC, Lont M, Bland RD. Role of neutrophils in lung vascular injury and edema after premature birth in lambs. *J Appl Physiol* 83:1307-17, 1997.
8. Gronckel P, Gotze-Speer B, Oppermann M, Eifffert H, Speer CP. Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high-risk preterm neonates. *Pediatrics* 93:712-8, 1994.
9. Cassell GH, Waites KB, Crouse DT, Rudd PT, Canupp KC, Stagno S. Association of Ureaplasma urealyticum infection of the lower respiratory tract with chronic lung disease and death in very low-birth-weight infants. *Lancet* 2:240-5, 1988.
10. Jonsson B, Rylander M, Faxelius G. Ureaplasma urealyticum, erythromycin and respiratory morbidity in high-risk preterm neonates. *Acta Paediatr* 87:1079-84, 1998.
11. Mabanta CG, Pryhuber GS, Weinberg GA, Phelps DL. Erythromycin for the prevention of chronic lung disease in intubated preterm infants at risk for, or colonized or infected with Ureaplasma urealyticum. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD003744, 2003.
12. Sawyer MH, Edwards DK, Spector SA. Cytomegalovirus infection and bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Am J Dis Child* 141:303-5, 1987.
13. Ahola T, Lapatto R, Raivio KO, Selander B, Stigson L, Jonsson B, et al. N-acetylcysteine does not prevent bronchopulmonary dysplasia in immature infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 143:713-9, 2003.
14. Watts JL, Milner R, Zipursky A, Paes B, Ling E, Gill G, et al. Failure of supplementation with vitamin E to prevent bronchopulmonary dysplasia in infants less than 1,500 g birth weight. *Eur Respir J* 4:188-90, 1991.
15. Rova M, Haataja R, Marttila R, Ollikainen V, Tammela O, Hallman M. Data mining and multiparameter analysis of lung surfactant protein genes in bronchopulmonary dysplasia. *Hum Mol Genet* 13:1095-104, 2004.
16. Parton LA, Strassberg SS, Qian D, Galván-Parton PA, Cristea IA. The genetic basis for bronchopulmonary dysplasia. *Front Biosci* 11:1854-60, 2006.
17. Clark H, Clark LS. The genetics of neonatal respiratory disease. *Semin Fetal Neonatal Med* 10:271-82, 2005.
18. Tyson JE, Wright LL, Oh W, Kennedy KA, Mele L, Ehrenkranz RA, et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med* 340:1962-8, 1999.
19. Gaynor EB, Danoff SF. The role of gentle ventilation in prevention of subglottic stenosis in newborn. *Otolaryngol Head Neck Surg* 109:701-6, 1993.
20. Nagaraj HS, Shott R, Fellows R, Yacoub U. Recurrent lobar atelectasis due to acquired bronchial stenosis in neonates. *J Pediatr Surg* 15:411-5, 1980.
21. Farquhar M, Fitzgerald DA. Pulmonary hypertension in chronic neonatal lung disease. *Paediatr Respir Rev* 11:149-53, 2010.
22. Narendra A, White MP, Rolton HA, Alloub ZI, Wilkinson G, McColl JH, Beattie J. Nephrocalcinosis in preterm babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 85:F207-13, 2001.
23. Schulzke SM, Pillow JJ. The management of evolving bronchopulmonary dysplasia. *Paediatr Respir Rev* 11:143-8, 2010.
24. Halliday HL. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 5. Art. No.: CD001146. DOI: 10.1002/14651858.CD001146.pub4.
25. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 5. Art. No.: CD001145. DOI: 10.1002/14651858.CD001145.pub3.
26. Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia. *Current Opinion in Pediatrics* 23:167-72, 2011.
27. Fitzgerald DA, Van Asperen PP, Lam AH, De Silva M, Henderson-Smart DJ. Chest radiograph abnormalities in very low birth weight survivors of chronic neonatal lung disease. *J Paediatr Child Health* 32:491-4, 1996.
28. Wilson AC. What does imaging the chest tell us about bronchopulmonary dysplasia? *Paediatr Respir Rev* 11:158-61, 2010.
29. Allen J, Zwerdling R, Ehrenkranz R, Gautier C, Geggel R, Greenough A, et al; American Thoracic Society. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 168:356-96, 2003.
30. Gappa M, Pillow JJ, Allen J, Mayer O, Stocks J. Lung function tests in neonates and infants with chronic lung disease: lung and chest-wall mechanics. *Pediatr Pulmonol* 41:291-317, 2006.
31. Allen JL, Panitch HB. Lung function testing: chronic lung disease of infancy. *Pediatr Pulmonol* 23:138-40, 2001.
32. Greenough A. Bronchopulmonary dysplasia. Long term follow up. *Paediatr Respir Rev* 7:189-91, 2006.
33. Abman SH, Groothuis JR. Pathophysiology and treatment of bronchopulmonary dysplasia: current issues. *Pediatr Clin North Am* 41:277-315, 1994.
34. Denjean A, Paris-Llado J, Zupan V, Debillon T, Kieffer F, Magny JF. Inhaled salbutamol and beclomethasone for preventing broncho-pulmonary dysplasia: a randomised double-blind study. *Eur J Pediatr* 157:926-31, 1998.
35. Greenough A, Alexander J, Burgess S, Chetcuti PAJ, Cox S, Lenney W, et al. Home oxygen status on rehospitalisation and primary care requirements of chronic lung disease infants. *Arch Dis Child* 86:40-3, 2002.
36. Greenough A, Alexander J, Burgess S, Bytham J, Chetcuti PAJ, Hagan J, et al. Preschool health care utilisation related to home oxygen status. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 91:F337-F341, 2006.
37. Broughton S, Roberts A, Fox G, Pollina E, Zuckerman M, Chaudhry S, Greenough A. Prospective study of health care utilisation and respiratory morbidity due to RSV infection in prematurely born infants. *Thorax* 60:1039-44, 2005.
38. Greenough A. Long-term pulmonary outcome in the preterm infant. *Neonatology* 93:324-7, 2008.
39. Biniwale MA, Ehrenkranz RA. The role of nutrition in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 30:200-8, 2006.
40. Rüdiger M, Von Baehr A, Haupt R, Wauer RR, Rüstow B. Preterm infants with high polyunsaturated fatty acid and plasmalogen content in tracheal aspirates develop bronchopulmonary dysplasia less often. *Crit Care Med* 28:1572-7, 2000.
41. Simmer K, Rao SC. Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* (2):CD005256, 2005.
42. Saigal S, Stokopf BL, Streiner DL, Burrows E. Physical growth and current health status of infants who were of extremely low birth weight and controls at adolescence. *Pediatrics* 108:407-15, 2001.
43. Ford GW, Doyle LW, Davis NM, Callanan C. Very low birth weight and growth into adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 154:778-84, 2000.
44. Doyle LW, Anderson PJ. Long-term outcomes of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med* 14:391-5, 2009.
45. Karagianni P, Tsakalidis C, Kyriakidou M, Mitsiakos G, Chatziioanidis H, Porpodi M, et al. Neuro-motor outcomes in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Neurol* 44:40-6, 2011.

Curriculum Vitae abreviado del autor

Antonio Salcedo Posadas. Doctor Medicina y Cirugía (1980). Especialista Pediatría (1984). Neumología Pediátrica (1996). Jefe Unidad Pruebas Funcionales, Sección Neumología Pediátrica; Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España. Profesor Asociado Pediatría, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España. Fellow Hospital for Sick Children, Toronto, Canadá (1993) y Royal Brompton Hospital, Londres, Reino Unido (1995). Secretario General, Sociedad Española Fibrosis Quística (2001-2005). Vicepresidente, Sociedad Española de Fibrosis Quística (2011-...). Director de Cursos en universidades Autónoma y Complutense de Madrid y Fundación Lain Entralgo, Madrid, España.

Aspectos inmunológicos de la enfermedad celíaca

Immunological aspects of celiac disease

Eduardo Arranz

Profesor titular de Inmunología, Inmunología Gastrointestinal y de Mucosas, Facultad de Medicina, Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM), Universidad de Valladolid-CSIC, Valladolid, España

Enrique Montalvillo,

Licenciado en Odontología, Facultad de Medicina, Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM), Universidad de Valladolid-CSIC, Valladolid, España

Acceda a este artículo en [sicisalud](http://www.sicisalud.com)

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.sicisalud.com/dato/arsic.php/130134

Recepción: 30/01/2013 Aprobación: 29/8/2014

Primera edición www.sicisalud.com: 30/9/2014

Enviar correspondencia a: Eduardo Arranz, Facultad de Medicina, Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM), Universidad de Valladolid, CSIC, 47005, Valladolid, España earranz@med.uva.es



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

Abstract

Celiac disease is a chronic inflammatory process of the small bowel induced by the ingestion of wheat gluten and other prolamines from cereals, barley, rye and oats, affecting genetically susceptible individuals, and manifested by a lesion of the intestinal mucosa (intraepithelial lymphocytosis, loss of villi, tissue remodelling), and anti-transglutaminase antibodies. The pathogenic model is based on the activation of an adaptive immune response due to the recognition of T CD4+ cells of gluten peptides modified by tissue transglutaminase and presented along with HLA-DQ2 or DQ8 molecules, production of cytokines and other inflammatory mediators. Gluten peptides also induce a response of innate immunity and epithelial cytotoxicity mediated by intraepithelial lymphocytes. Though the implication of specific antibodies in the pathogenesis of CD is still unclear, the availability of serological and immunogenetic markers as diagnostic tools has brought about advance/progress in our knowledge about DC, and the revision of diagnostic criteria, particularly in adults with minimal or atypical expression of the disease.

Key words: celiac disease, T cells, gluten peptides, HLA-DQ2/DQ8, cytokines, antibodies

Resumen

La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno inflamatorio crónico del intestino delgado inducido por la ingestión de gluten de trigo y otras prolaminas de cereales como cebada, centeno o avena. Afecta a las personas con susceptibilidad genética, y se manifiesta por una lesión de la mucosa intestinal (con linfocitosis intraepitelial, pérdida de vellosidades y remodelación tisular), y la presencia de anticuerpos antitransglutaminasa. El modelo patogénico más aceptado se basa en la activación de una respuesta de la inmunidad adaptativa tras la estimulación de linfocitos T CD4+ mediante péptidos de gluten modificados por la enzima transglutaminasa tisular presentados junto a moléculas HLA-DQ2 o DQ8, y la producción de citoquinas y otros mediadores proinflamatorios. El gluten activa también la inmunidad innata local y los mecanismos de citotoxicidad sobre el epitelio mediados por linfocitos intraepiteliales. Aunque no se conoce bien cuál es el efecto o la implicación patogénica de los anticuerpos específicos de la EC, la disponibilidad de marcadores serológicos e inmunogenéticos como herramientas diagnósticas ha propiciado el avance en el conocimiento de la EC, y la revisión de los criterios diagnósticos, especialmente en los individuos adultos con expresión mínima o atípica de la enfermedad.

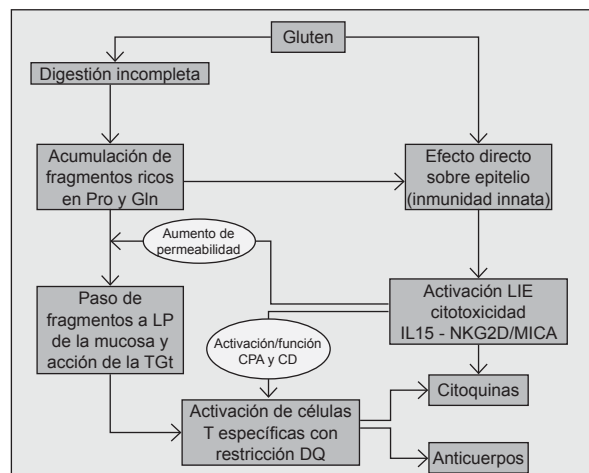
Palabras clave: enfermedad celíaca, linfocitos T, péptidos de gluten, HLA-DQ2/DQ8, transglutaminasa, citoquinas, anticuerpos

Inmunopatogenia de la enfermedad celíaca

La enfermedad celíaca (EC) es un modelo de gran interés para estudiar cómo la interacción entre factores genéticos y ambientales lleva a la pérdida de tolerancia oral a una proteína de la dieta, como es el gluten.¹⁻³ Se ha avanzado mucho en el conocimiento de la patología molecular de la EC, en especial con la identificación de los heterodímeros HLA-DQ2 y DQ8 y su papel en la presentación de gluten a los linfocitos T CD4+ específicos,¹ de la acción directa del gluten sobre el epitelio.⁴⁻⁶ La inflamación mucosa y la aparición de la lesión intestinal son secundarios a la activación secuencial de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa, que conducen a la alteración de la producción local de citoquinas por los linfocitos T.⁷⁻⁹

El modelo patogénico más aceptado integra factores que actúan tanto en el epitelio como en la lámina propia, como la digestión incompleta y el transporte transepitelial de péptidos,¹⁰⁻¹² el efecto tóxico directo del gluten sobre el epitelio, la proliferación y activación de linfocitos intraepiteliales (LIE),^{6,13} y el reconocimiento de péptidos de gluten por linfocitos T específicos con restricción HLA-DQ2 tras ser modificados por la transglutaminasa tisular (TGt)^{14,15} (Figura 1). La principal laguna en el conocimiento de la patogenia de la EC es explicar por qué sólo unos pocos individuos portadores del HLA de riesgo manifiestan la enfermedad. Es posible que otros factores no

sólo genéticos, sino también ambientales (por ejemplo, la composición de la flora intestinal) influyan en la capacidad individual de inducción y control de la respuesta innata, y en la susceptibilidad del individuo.



Pro, prolina; Gln, glutamina; LP, lámina propia; TGt, transglutaminasa tisular; CPA, células presentadoras de antígenos; CD, células dendríticas; LIE, linfocitos intraepiteliales; NKG2D/MICA, vía NKG2D/MICA.

Figura 1. Representación esquemática de los principales procesos implicados en la patogenia de la enfermedad celíaca.

Las principales familias de proteínas del gluten de trigo (gliadinas y gluteninas), y sus homólogos en la cebada y el centeno, denominadas prolaminas por su alto contenido en los aminoácidos glutamina y prolina,^{16,17} contienen fragmentos nocivos para el intestino celíaco. Se han identificado dos tipos de péptidos, inmunogénicos, que estimulan linfocitos T del intestino o sangre periférica de los pacientes celíacos con restricción DQ2/DQ8, y pueden ser epítopes inmunodominantes (como los residuos 57-75 de alfa-gliadina);^{14,17-19} y péptidos tóxicos (residuos 31-43/49) de acción directa sobre el epitelio, que es independiente de los linfocitos T.^{5,7} No todos los cereales contienen la misma proporción de péptidos de cada tipo ni la misma cantidad relativa de gluten, de ahí las variaciones en su capacidad patogénica: la avena tiene alrededor del 10% de contenido de gluten que tiene el trigo.

La EC está fuertemente asociada con genes HLA (*locus* CELIAC1, cromosoma 6p21): la mayoría de los pacientes celíacos muestran una variante de la molécula HLA-DQ2 codificada por los alelos DQA1*05 y DQB1*02, y el resto son DQ8 (DQA1*03, DQB1*0302), o son portadores de algún alelo aislado del DQ2.^{20,21} Estos genes muestran un efecto mediado por la dosis de una presentación de péptidos, que es más eficaz en los homocigotos HLA-DQ2. Aunque el 25% de la población es portadora de DQ2, sólo 1% presenta EC.^{7,20} Estudios de genoma completo han identificado otras regiones que incluyen genes de susceptibilidad, muchos de ellos relacionados con la función inmunitaria,²² y que podrían ser compartidos también con otras enfermedades crónicas de base inmunológica, como la diabetes mellitus.²³

Paso de péptidos de gluten a través del epitelio

La principal forma de entrada de los péptidos de gliadina a través del epitelio es la transcitosis, aunque todavía debe aclararse bien este mecanismo.⁸ En la EC activa, se ha observado un aumento del transporte transepitelial, y el procesamiento de estos péptidos por las células del epitelio está también alterado, de forma que péptidos tóxicos (19-mer) e inmunogénicos (33-mer), tanto en forma intacta como parcialmente degradada, podrían pasar al interior.^{10,24} Varios estudios avalan esta posibilidad y se ha observado que en los pacientes celíacos hay un transporte elevado desde la membrana apical de los enterocitos hasta la basal mediante un mecanismo dependiente del interferón gamma (IFN- γ).^{11,12} Además, en un modelo de células Caco-2, la estimulación con IFN- γ se asocia con un incremento de la traslocación del péptido 33mer.²⁵

Se ha identificado otro posible mecanismo de transporte transepitelial de la gliadina mediado por el receptor de la transferrina CD71.²⁶ Este receptor está sobreexpresado en la superficie apical de los enterocitos en la EC activa y se une a la IgA secretada para mediar el transporte de complejos IgA-gliadina. En los pacientes con EC activa se han encontrado también complejos IgG-gliadina. Dado que el receptor neonatal Fc (FcRn) se expresa en las células epiteliales del intestino humano y puede mediar la transcitosis apical a basolateral de inmunocomplejos IgG-antígeno,²⁶ el FcRn podría también transportar inmunocomplejos de IgG antigliadina y gliadina.

Las proteínas de la luz intestinal pueden pasar al interior por transporte paracelular entre los enterocitos. La permeabilidad intestinal está aumentada en los pacientes celíacos por alteración de las uniones estrechas entre los enterocitos. Este hallazgo puede tener un componente

genético, ya que se ha observado también en familias no afectadas de los pacientes.²⁷ Sin embargo, por sí misma no explica el tránsito masivo de péptidos que se produce en la EC activa. Otra posibilidad implica un efecto activo de la gliadina sobre la permeabilidad intestinal, que favorecería su debilitamiento. El gluten induciría la secreción paracrina de la proteína zonulina,²⁸ que al ser reconocida por los enterocitos adyacentes dispara una cascada de señalización intracelular que favorece el desacoplamiento de las uniones estrechas entre los enterocitos.^{25,27,29} La tercera forma de entrada de péptidos podría ser la captación directa por células dendríticas de la lámina *propria* mucosa que expresan en membrana moléculas HLA-DQ y TG2.³⁰

Inmunidad innata frente al gluten

Péptidos de gluten como el p31-43/49 de la alfa-gliadina pueden dañar directamente el epitelio intestinal al activar mecanismos de la inmunidad innata, con producción de interleuquina (IL) 15. En la EC, hay expresión de IL-15 tanto en los enterocitos del epitelio como en las células mononucleares de la lámina *propria* mucosa.^{31,32} La IL-15 favorece la supervivencia, activación y proliferación de los LIE, además de controlar la expansión clonal de los LIE TCR $\gamma\delta$ y de células con receptores NKG2D,^{4,33} cuyos ligandos son las moléculas MICA (MHC-I-no clásica) de los enterocitos.^{31,32,34} Además, la IL-15 favorece la reprogramación tipo-NK de LIE al activar cascadas de señalización intracelular de perforinas/granzimas y de Fas/FasL que contribuyen a desencadenar la inflamación y la citotoxicidad sobre los enterocitos.^{33,35,36} La IL-15 favorece la retroalimentación de la respuesta inmune al inducir la secreción por los LIE de mediadores de inflamación no específicos, como ácido araquidónico y leucotrienos. También induce la formación del enzima óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) por células del estroma de la lámina *propria*,^{37,38} mediante un mecanismo dependiente del factor de transcripción NF- κ B,²⁷ con el aumento de la permeabilidad y el paso del gluten al interior (Figura 2).

Recientemente se ha conocido que los péptidos de gliadina captados por las células epiteliales mediante endocitosis llegan hasta las vesículas paranucleares (endosomas tardíos y lisosomas), sin embargo, en vez de ser degradados en los lisosomas, el péptido p31-43 se acumula allí por causas aún desconocidas, lo que provoca un microambiente prooxidativo que induce la activación de la TG2 y la degradación de PPAR-gamma (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*), una molécula capaz de modular la inflamación intestinal. Este mecanismo podría explicar por qué los pacientes celíacos recaen tras la reintroducción del gluten, incluso antes de que aparezcan signos de inflamación.³⁹

Respuesta inmunitaria adaptativa frente al gluten

Los linfocitos T CD4+ específicos de la lámina *propria* reconocen péptidos sólo cuando son presentados junto a moléculas HLA-DQ2/DQ8 por células dendríticas.^{15,40} Estas moléculas disponen de un bolsillo de unión a péptidos con propiedades únicas para acomodar secuencias peptídicas: DQ2 tiene preferencia por aminoácidos de carga negativa en posiciones centrales (P4, P6, P7), y DQ8, por posiciones más externas (P1, P9).⁴¹ De forma natural, las proteínas del gluten tienen pocas cargas negativas, sin embargo, la TG2 liberada durante la inflamación es capaz de inducir la conversión de residuos de glutami-

na en ácido glutámico en secuencias del tipo QXP (Q = glutamina, P = prolina, X = otro aminoácido)^{42,43} (Figura 3).

Debido a su alto contenido en glutamina y prolina, los péptidos de gluten son resistentes a la proteólisis por enzimas digestivas, formándose fragmentos grandes que contienen varios motivos QXP, los sustratos preferidos de la TG2,^{44,45} como el péptido de 33 aminoácidos (p57-89 de la alfa-gliadina), cuya inmunogenicidad para los linfocitos T del intestino celíaco aumenta tras la desamidación por TG2.²⁴ La activación de estos linfocitos T CD4+ reactivos al gluten conduciría a una respuesta proinflamatoria dominada por la producción de IFN-g. Algunas enzimas bacterianas, como la prolil-endopeptidasa, inducen la degradación de estos fragmentos e impiden que la formación de epitopes T activadores de respuestas de la inmunidad adaptativa.⁴⁶

En la EC en fase activa, hay un aumento del número de células plasmáticas en la lámina *propria*,⁴⁷ y la EC se caracteriza por la presencia de anticuerpos séricos frente a distintas moléculas propias y extrañas.⁴⁸ Los linfocitos B son células presentadoras de antígeno (CPA) específicas. Hay pocos linfocitos B vírgenes o de memoria, y la mayoría son plasmablastos o células plasmáticas con escasa expresión de moléculas HLA-clase II.⁴⁹ Los linfocitos B podrían jugar un papel importante como CPA en los nódulos linfoides regionales para la amplificación de la respuesta de células T frente al gluten. Los linfocitos B específicos para TG2 estimularían preferentemente los linfocitos T reactivos frente a péptidos de gliadina desamidados, lo que explicaría por qué los anticuerpos frente a estos péptidos son buenos predictores de EC.⁵⁰

Alteración de la red de citoquinas y mediadores de inflamación

En la EC activa, los linfocitos T CD4+ y los LIE CD8+ desencadenan respuestas Th1 dominadas por IFN-g, el factor de transcripción T bet, y citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa [TNF-a], IL-18, IL-21), junto con la disminución de IL-10 y factor de crecimiento transformante beta (TGF-B),⁵¹⁻⁵³ y la producción de IL-15.⁵ Este perfil proinflamatorio, que desaparece en la fase de remisión, activa mecanismos efectores del daño tisular. Los fibroblastos del estroma son susceptibles al microambiente local de estrés (óxido nítrico, IFN-g, IL-15, etc.) y secretan el factor de crecimiento de queratinocitos (KGF),⁵⁴ que podría estar implicado en la hiperplasia de criptas. También se incrementa la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio vascular y la síntesis de quimioquinas, que contribuyen al reclutamiento de células inflamatorias, y se estimula la síntesis de metaloproteinasas de la matriz (MMP), una familia de endopeptidasas que pueden degradar componentes de la matriz extracelular (como proteoglicanos y glucoproteínas), y destruir la mucosa.^{55,56} En la EC se ha descrito una correlación

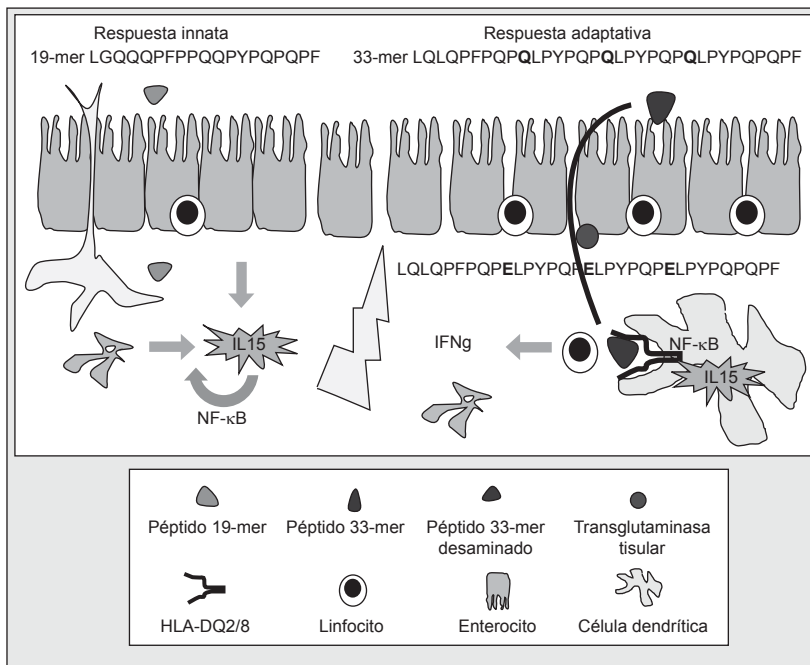


Figura 2. El gluten tiene un efecto doble sobre el intestino: algunos péptidos, como el fragmento p31-43 de la alfa-gliadina, inducen estrés de los enterocitos, que expresan IL-15 y moléculas MICA, y activa los linfocitos intraepiteliales para expresar NKG2D, y la citotoxicidad epitelial. El paso de péptidos inmunogénicos a la lámina *propria* estimula linfocitos T CD4+ específicos cuando son presentados junto a moléculas HLA-DQ2/DQ8, tras sufrir modificación por la transglutaminasa tisular (TG2). Se activan respuestas de citoquinas proinflamatorias y mecanismos responsables de la transformación mucosa. IL15, interleuquina 15; IFNg, interferón gamma; NF-κB, factor nuclear kappa beta.

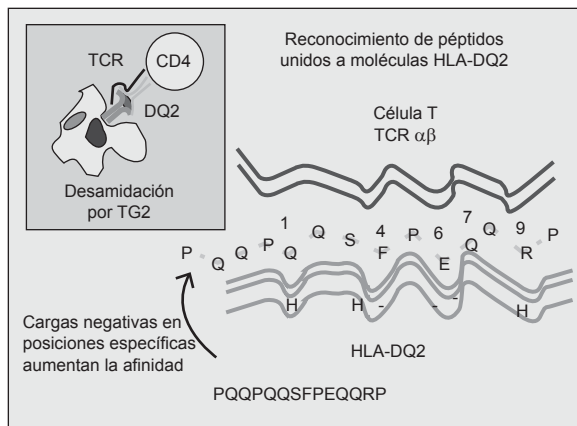


Figura 3. La molécula HLA-DQ sirve de elemento de restricción en el reconocimiento de epitopes de gluten por los linfocitos T CD4+. Representación esquemática de la interacción entre un epítipo (PQQPQQSFQQRP) de la alfa-gliadina y la molécula HLA-DQ2, con posiciones de anclaje (4, 6, 7) que tienen preferencia por cargas negativas. La transglutaminasa tisular induce la sustitución de glutamina de carga positiva por ácido glutámico de carga negativa (Q = glutamina, E = ácido glutámico, P = prolina). TCR, receptor de linfocitos T; TG2, transglutaminasa tipo 2.

entre los mecanismos de inflamación inespecíficos, como los niveles de expresión de MMP-12, y la presencia de IFN-g; con el grado de lesión mucosa.⁵⁷

Al contrario de lo que ocurre en otras enfermedades inflamatorias crónicas del intestino, en la EC activa no aumenta la expresión de IL-12, principal citoquina de la diferenciación Th1, por lo que debe haber otras citoquinas que ejerzan esta función, como el IFN-alfa, producido por células dendríticas,^{58,59} o la IL-21,^{60,61} cuyo gen ha sido localizado en una región ligada a la susceptibilidad de la EC.²² Las citoquinas producidas por células de la inmunidad adaptativa (IFN-g, IL-21), o innata (IFN-a,

IL-15), podrían determinar la aparición de la inflamación y la enteropatía,^{8,61} además de contribuir a la pérdida de tolerancia al gluten por bloqueo de la vía de señalización del TGF- β , por IL-15,⁶² o por inhibición de la supresión de los linfocitos T efectoros por linfocitos T reguladores, a través de la IL-21.⁸

El NF- κ B desempeña también un papel clave en la conexión entre la inmunidad innata y la adaptativa. Las células dendríticas (CD), que inician la inmunidad adaptativa en la lámina *propria* mediante la presentación antigénica a los linfocitos T CD4+ reactivos al gluten,⁶³ necesitan la activación de NF- κ B para aumentar la expresión en membrana de moléculas HLA (DQ2/8) y coestimuladoras (CD80/B7.1, CD86/B7.2, CD83) y, con ello, la función de presentación de antígeno.⁶⁴ Además, estas células pueden ser activadas por células de la inmunidad innata (NK, iNKT y/o $\gamma\delta$) que se activan por las señales de estrés locales.^{63,65} Por lo tanto, las CD actuarían como un sensor capaz de unir las respuestas innata y adquirida, estimulando también la expansión y función de estas células, además de la producción rápida de perforinas y granzimas, y de ser una fuente de IFN- γ .^{65,66} Ambos bucles de retroalimentación, formados por la interacción entre células de la inmunidad innata/CD y la activación del sistema NF κ B/IL-15-iNOS, contribuirían a mantener la situación de estrés en la mucosa intestinal.⁶⁷

La inmunología en el diagnóstico y el seguimiento de la enfermedad celíaca

Hasta hace poco, las recomendaciones para el diagnóstico de la EC (ESPGHAN 1990) se basaban en la realización, al menos, de una primera biopsia intestinal cuando el paciente tomaba gluten, en algún caso es necesario, para confirmar definitivamente el diagnóstico, la realización de una segunda o incluso una tercera biopsia intestinal y de una prueba de provocación con gluten.⁶⁸ En las nuevas recomendaciones,⁶⁹ sin embargo, se establece que en algunos casos de niños sintomáticos y con datos analíticos concluyentes (anticuerpos aTG2 muy elevados junto con anticuerpos AEm positivos y HLA de riesgo) realizados en laboratorios expertos, el especialista podría establecer el diagnóstico de EC sin necesidad de biopsia.

Los resultados de la implementación de estos nuevos criterios deberán ser evaluados de forma prospectiva en cada centro. La biopsia intestinal, además de los estudios de morfometría para confirmar o no la lesión, puede aportar información adicional de utilidad aun en ausencia de lesión atrófica (depósitos de IgA anti-tTG, recuentos de LIÉ por citometría, etcétera). Hay que tener en cuenta que algunos de los síntomas de la EC en la infancia pueden deberse a otras enfermedades, y el diagnóstico de los adultos plantea otros problemas, en especial cuando los niveles de anticuerpos séricos son negativos. La sensibilidad de las pruebas serológicas es muy baja cuando la lesión intestinal es leve, aunque sólo el 10% de los casos se relacionan con la ingesta de gluten. Los nuevos criterios tampoco tendrían en cuenta el efecto de la dieta sin gluten, que puede aportar información relevante en los casos dudosos. Finalmente, la presencia de marcadores genéticos de riesgo positivos no implica que la persona vaya a contraer necesariamente la enfermedad.⁶⁹

Marcadores serológicos de la enfermedad celíaca

Los anticuerpos antigliadina (AAG) no son específicos de la EC, se detectan también en otras enfermedades, e

incluso en controles normales. Su relación con la patología está por confirmarse, y pueden reflejar el aumento de la permeabilidad intestinal, como sugiere la presencia de anticuerpos contra otras proteínas de la dieta, y su aparición en otras enteropatías.⁷⁰ Los AAG séricos se elevan en la EC activa, en paralelo con la ingestión de gluten, pero mientras los niveles de AAG-IgA disminuyen rápidamente tras retirar el gluten hasta hacerse negativos, los de clase IgG tienen una cinética más lenta y, en algunos casos, no llegan a desaparecer.⁷¹ La edad influye en los niveles de AAG; que son más elevados en los pacientes menores de 2 años, en especial de clase IgA, y su valor diagnóstico disminuye en niños mayores y en los adultos.⁷²

Tanto para el uso aislado de AAG-IgA, como de forma conjunta con AAG IgG, los valores de sensibilidad y especificidad publicados se encuentran entre el 70% y el 80%, aunque hay una gran variabilidad entre los estudios.⁷³ En la actualidad, con los marcadores serológicos alternativos que disponemos, no parece estar justificado el uso de los AAG en el diagnóstico de la EC.⁷⁴ Las únicas situaciones en las que podría mantenerse la utilización de estos marcadores, son el control de la dieta sin gluten y la falta de sensibilidad de los AEm IgA por debajo de los 2 años de edad, aunque en estos casos, los AAG se ven superados por sus sucesores naturales, los anticuerpos antipeptidos desamidados de gliadina (aDGP).⁷⁵

La descripción del patrón de anticuerpos antiendomiso (AEm) IgA en la dermatitis herpetiforme y la EC por inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre cortes de esófago de mono,⁷⁶ o de cordón umbilical humano,⁷⁷ revolucionó el diagnóstico serológico de la EC, alcanzando cifras de sensibilidad y especificidad superiores al 95%.⁷³ Además de la utilización de los tejidos de mono, el principal problema de estos marcadores es técnico, puesto que la IFI requiere la interpretación del observador, y es por tanto subjetiva, y necesita de un entrenamiento especial y experiencia. Se pueden detectar anticuerpos de clase IgG e IgA, aunque es este último isotipo el que tiene valor diagnóstico en la EC en pacientes competentes para IgA.

Los problemas técnicos de los AEm fueron resueltos con el aislamiento e identificación del principal antígeno del endomiso, la transglutaminasa tisular,⁷⁸ y las pruebas basadas en la detección de anticuerpos anti-transglutaminasa (aTG2). El uso de antígenos humanos (obtenidos de eritrocitos, o recombinantes) mejoró mucho la especificidad de la prueba, aunque siguen apareciendo algunos falsos positivos en hepatopatías (cirrosis biliar primaria, otras cirrosis hepáticas y hepatitis crónicas por virus C), en la artritis reumatoidea, la psoriasis o la enfermedad de Crohn,⁷⁹ por lo que en estos casos se aconseja validar los casos positivos para aTG2 con el estudio de AEm. A pesar de todo, los anticuerpos IgA aTG2 tienen valores de sensibilidad cercanos al 100%, y de especificidad entre el 89% y el 96%.⁷³

En general, los AEm IgA parecen más específicos y los aTG2 más sensibles, en especial, los que utilizan el antígeno recombinante humano.⁸⁰ Sin embargo, se ha observado una pérdida de sensibilidad en los casos de lesiones menores en la biopsia, y pueden encontrarse casos de AEm-IgA negativos en un número elevado de los pacientes adultos con este tipo de lesión.⁸¹ Un patrón similar, aunque con mejores valores, se ha observado también para los aTGt IgA.⁸² Por el contrario, pueden encontrarse marcadores positivos sin alteración en biopsia, o con alteraciones leves (Marsh 0 a I).⁸³ Para el control de la dieta, los aTGt IgA pueden ser más adecuados que los AEm

IgA,⁸⁴ aunque hay otras alternativas, como los anticuerpos combinados IgA+IgG aTgT,^{84,85} o los anticuerpos antipeptidos desaminados de gliadina (aDGP).⁷⁵ Sin embargo, es difícil determinar cuál es el mejor marcador en el seguimiento de la dieta debido al bajo número de biopsias de control que se realizan (Figura 4).

En los últimos años se han publicado trabajos realizados en población adulta en los que se refleja que el valor de las pruebas serológicas de EC en estos pacientes es mucho menor que en los niños, además de confirmar la existencia de pacientes seronegativos.⁸⁶ Los estudios *in vitro* de producción de anticuerpos aTg2 o AEm en cultivos de explantes de biopsias de intestino, podrían resultar de ayuda en estos casos, o evitar las pruebas de provocación *in vivo*.⁸⁷ Se han descrito otros autoanticuerpos, como los específicos para proteínas de tipo actina, distintos tipos de colágeno y varios miembros de la familia de la transglutaminasa: TG3, TG6, y factor XIII.⁸⁸ También se han encontrado complejos formados por IgA/TG3 en la piel de pacientes con dermatitis herpetiforme,^{50,89} que se asocian con la presencia de anticuerpos frente a la enzima neuronal TG6 en la ataxia.⁹⁰ Estos hallazgos podrían explicar la aparición de manifestaciones extraintestinales en la EC.

Marcadores inmunogenéticos en la enfermedad celíaca

La asociación de la EC con la región HLA es una de las más fuertes descritas en cualquier afección.⁹¹ En la mayoría de las poblaciones estudiadas, más del 90% de los pacientes expresan el heterodímero HLA-DQ2 codificado por los alelos DQA1*05 y DQB1*02 en la posición *cis*, asociados con DR3 (más común en el centro y norte de Europa), o en *trans*, en heterocigotos DR5/DR7 (que es más frecuente en la cuenca del Mediterráneo.) Sin embargo, DQ2 está presente en alrededor del 30% de la población general.⁹² Del resto de los pacientes, muchos presentan un segundo heterodímero de riesgo DQ8 (codificado por los alelos DQA1*03 y DQB1*0302, en *cis* y asociado con el DR4).⁹³ Los pacientes que no expresan ni DQ2 ni DQ8 completos son portadores de algunos de los alelos que codifican para el DQ2 por separado (DQA1*05 o DQB1*02).⁹⁴ Entre los individuos portadores del DQ2, los que presentan una doble dosis del alelo DQB1*02 podrían tener un mayor riesgo de EC, como es el caso de los homocigotos DR3/DR3 y los heterocigotos DR3/DR7.^{95,96}

Otros alelos de riesgo en la región HLA

La concordancia del 30% entre hermanos con HLA idéntico sugiere que otros genes de dentro y de fuera de la región HLA intervienen en la susceptibilidad. Además, menos del 2% de los portadores del DQ2 o del DQ8 evolucionan a EC, por lo que es probable la acumulación de

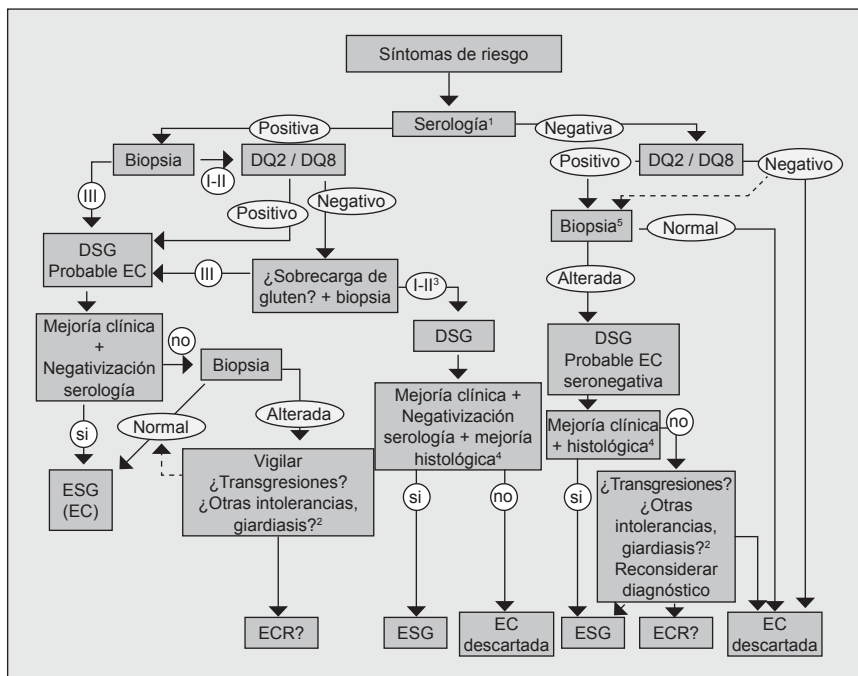


Figura 4. Protocolo de uso de los marcadores de laboratorio en el diagnóstico de la enfermedad celíaca. ¹Serología: Anticuerpos antiendomisio o anti-transglutaminasa IgA (o IgG en déficit de IgA). ²I, II, III: Grados de la clasificación de Marsh, alteración de la mucosa intestinal; DSG, dieta sin gluten; EC, enfermedad celíaca; ESG, enteropatía sensible al gluten; ECR, enfermedad celíaca refractaria.

riesgos debidos a otros muchos genes de acción menor, que podrían ser distintos para cada población o para cada individuo. La mayoría de los pacientes DQ2 positivos son portadores del haplotipo ancestral (AH) 8.1 (B8-DR3-DQ2),⁹⁷ que incluye otros alelos capaces de conferir riesgo o de modificar el efecto del DQ2.⁹⁸ Este haplotipo está asociado con otras enfermedades autoinmunitarias. Entre los posibles genes con implicación funcional incluidos en la región HLA estarían los genes del TNF- α ^{99,100} y de la linfotóxina alfa (LT- α). Se han encontrado asociaciones con otros genes de la región HLA, como los que codifican las moléculas MIC-A y MIC-B,^{101,102} y moléculas de la familia de las proteínas de estrés HSP-70.¹⁰³ La falta de replicación de estos hallazgos podría deberse a diferencias poblacionales en la contribución a la susceptibilidad.³

Asociación con otras regiones genéticas distintas del HLA

Otras zonas del genoma contienen también genes candidatos que podrían participar en la susceptibilidad a la EC, como las localizadas en 2p33: *CELIAC3* (OMIM #609755), 5q31-33: *CELIAC2* (OMIM #609754), 15q11-13: *CELIAC5* (OMIM %607202) y 19p13.1: *CELIAC4* (OMIM #609753). Estas zonas han sido definidas mediante estudios de análisis de ligamiento sistemáticos pangenómicos. Los estudios de asociación son el abordaje para comprobar la implicación de genes candidatos en zonas calientes que, en la mayoría, contienen genes relacionados con la respuesta inmunitaria. En cada paciente, se postula que diferentes combinaciones de las variantes de genes de efecto menor podrían determinar el curso o la expresión de la EC.^{104,105}

En un estudio de búsqueda pangenómica mediante una técnica de *array* de SNP con rastreo de más de 300 000 polimorfismos en una amplia muestra de pacientes celíacos y controles,²² se encontró que la única zona del genoma (aparte del HLA) con asociación significativa se localizaba en 4q27, en una zona en la que se encuen-

tran los genes de la IL-2 y la IL-21. Además, se observó un aumento de la expresión del ARNm de IL-21 en un grupo de pacientes con EC activa, en comparación con los controles. Posteriormente, sumando al estudio inicial varias colecciones de ADN europeas (1 643 pacientes y 3 406 controles), se pudo definir varios genes de moléculas relacionadas con el sistema inmunitario como posibles factores de riesgo de implicación funcional: CCR3, IL12A, IL18RAP, RGS1, SH2B3 y TAGAP, algunas compartidas también por la susceptibilidad a la diabetes mellitus tipo 1.¹⁰⁶ Sin embargo, en este momento, sólo la IL-21 podría tener un papel en la producción de la lesión mucosa.⁶⁰

En el último estudio de asociación pangenómica con la EC realizado en una población europea se validan parte de los hallazgos anteriores, y se encuentran nuevas regiones de asociación. En general, los posibles genes candidatos se agruparán en cuatro categorías funcionales: desarrollo de linfocitos T en el timo; detección vírica por el sistema inmunitario innato; activación de los linfocitos B y T, y citoquinas, quimioquinas y sus receptores. Sin embargo, se observa una gran variabilidad entre poblaciones al discriminar los resultados de acuerdo con su procedencia.¹⁰⁷ Queda por determinar qué papel tienen estas variaciones genéticas en el fenotipo inmunológico característico de la EC.³

Nuevas técnicas en el diagnóstico en la enfermedad celíaca

Inmunofenotipificación por citometría de flujo: el linfograma intraepitelial

Los cambios en las subpoblaciones de LIE son una característica constante en la mucosa duodenal de los pacientes con EC, por lo que su caracterización mediante citometría de flujo es una herramienta diagnóstica de utilidad. Estas variaciones son las siguientes: incremento del porcentaje total de LIE (en relación con el total de células del epitelio) que se observa durante las fases activas de la enfermedad y se normaliza tras la exclusión del gluten de la dieta; reducción de la fracción de células CD3- respecto del total de LIE, que llega a alcanzar valores prácticamente indetectables, normalmente < 20%, y que sufre también una recuperación tras la exclusión del gluten de la dieta;¹⁰⁸ aumento del número de células T γ δ + respecto al total de LIE.^{109,110} Este aumento se considera casi patognomónico de la EC y permanece constante tras la retirada del gluten. El valor medio que suele alcanzar esta población se sitúa en torno del 25%.¹¹¹ Este aumento se observa en todas las fases de la EC, es permanente e intenso, a diferencia del aumento observado en otras enteropatías como intolerancia alimentaria, criptosporidiasis, giardiasis, o déficit de IgA,¹⁰⁹ donde el aumento es transitorio y moderado.

Las ventajas de la citometría de flujo como herramienta de diagnóstico en la EC son: 1) complementar el estudio anatomopatológico convencional aumentando su especificidad, ya que se realiza al mismo tiempo con una sola pieza endoscópica; 2) las alteraciones observadas en las subpoblaciones de LIE parecen ser extensivas a las formas latentes de la enfermedad y a la forma de expresión cutánea de la sensibilidad al gluten (dermatitis herpetiforme), en las que tanto las alteraciones anatomopatológicas como los marcadores séricos son de aparición inconstante;¹¹² 3) el incremento de las células T γ δ permanece constante tras la exclusión del gluten, lo cual evita la realización de pruebas de provocación con gluten para confirmar el diagnóstico de EC, y 4) la persistencia de un

número elevado de LIE en la biopsia de control tras el tratamiento de exclusión ayuda en la detección de transgresiones dietarias.¹¹³

DetECCIÓN DE PÉPTIDOS INMUNOTÓXICOS DE LA GLIADINA EN HECE

En los últimos años se han realizado ensayos con el fin de desarrollar anticuerpos de utilidad en la detección de gluten, en especial, aplicados al ámbito de la industria alimentaria. Muchos de ellos no son específicos frente a los péptidos inmunotóxicos de la gliadina, por lo que su utilización podría dar lugar a falsos positivos, en los que la detección de fragmentos del gluten no conlleva necesariamente la presencia de péptidos inmunotóxicos. Sin embargo, se han identificado anticuerpos, como los denominados G12 y A1 (Biomedal S.L., Sevilla, España) que son específicos para el péptido inmunotóxico 33mer, y que han demostrado ser eficaces para evaluar la seguridad de los alimentos libres de gluten.¹¹⁴

Estudios publicados recientemente por Comino y colaboradores¹¹⁵ han permitido desarrollar un novedoso método para la detección y monitorización de la presencia de péptidos del gluten de carácter inmunodominante en muestras de heces de pacientes con EC, utilizando el anticuerpo G12 anti-33mer en una prueba de ELISA. La resistencia a la digestión gastrointestinal que presentan diversos péptidos derivados del gluten, y en particular el 33mer, asegura que una parte significativa del gluten ingerido será excretado en heces en forma de fracciones peptídicas no digeridas. La detección de fracciones proteicas inmunotóxicas en heces indica que el gluten ha sido ingerido y ha atravesado el tracto digestivo, confirmando la existencia de una correlación entre la cantidad de gluten consumida y la cantidad de gluten excretada.

Actualmente no existen métodos válidos para monitorizar el cumplimiento correcto de la dieta sin gluten. Se propuso la determinación de anticuerpos a tG como un buen marcador, sin embargo, la recuperación de los valores normales tras eliminar el gluten de la dieta puede durar meses e incluso años.^{116,117} La utilización de endoscopias seriadas sería determinante, pero no puede ser considerada como una práctica clínica ética.^{118,119} Las entrevistas dietarias pueden ser útiles para determinar el grado de cumplimiento de la dieta, aunque no están bien estandarizadas, son subjetivas, dependen de la respuesta verdadera del paciente y no identifican transgresiones involuntarias. La cuantificación de péptidos de gliadina (como 33mer) en heces mediante anticuerpos específicos permitiría detectar el consumo de gluten de una forma fiable y no invasiva, y con ello monitorizar el correcto cumplimiento de la dieta sin gluten a corto plazo, estudiar la eficacia de las terapias enzimáticas que se encuentran actualmente en desarrollo, e identificar transgresiones involuntarias de la dieta, relacionadas con contaminaciones de productos aparentemente sin gluten.¹¹⁵

La inmunología en el desarrollo de nuevas terapias en la enfermedad celíaca

Hasta el momento, el único tratamiento efectivo y seguro de la EC es la dieta estricta sin gluten, de por vida. Sin embargo, es conocido que el seguimiento de esta dieta no siempre es fácil, tiene un costo económico más elevado y, además, el gluten de trigo es un componente esencial de la alimentación y se utiliza frecuentemente como aditivo. Sea de forma voluntaria o involuntaria, las transgresiones dietarias pueden desencadenar la croni-

cación de la enfermedad, así como la aparición de complicaciones graves asociadas.

Hasta la fecha se han realizado ensayos clínicos con cinco alternativas terapéuticas, potencialmente complementarias entre sí. El acetato de larazotido AT-1001, desarrollado por la compañía norteamericana Alba Therapeutics, tiene como objetivo impedir el paso paracelular del gluten a la lámina *propria* mediante reordenación y cierre de las uniones intercelulares densas.¹²⁰ Las endopeptidasas (ALV003 y

AN-PEP) degradarían el gluten hasta conseguir fragmentos no tóxicos que, al alcanzar la lámina *propria*, no desencadenarían una respuesta inmunitaria patológica.^{117,121} Por otro lado, se están ensayando vacunas terapéuticas que intentan conseguir tolerancia al gluten (NexVax2),¹²⁴ además de los estudios basados en la infección con parásitos como *Necator americanus*,¹²² y la utilización de fármacos inmunomoduladores, como el inhibidor de los receptores CCR9 de los linfocitos T (CCX282-B, Traficet-EN).¹²³

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siic.salud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

EC, enfermedad celíaca; LIE, linfocitos intraepiteliales; TGT, transglutaminasa tisular; IFN-g, interferón gamma; FcRn, receptor neonatal Fc; iNOS, óxido nítrico sintasa inducible; PPAR-gamma, *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*; CPA, células presentadoras de antígeno; TNF- α , factor de necrosis tumoral alfa; KGF, factor de crecimiento de queratinocitos; TGF- β , factor de crecimiento transformante beta; MMP, metaloproteinasas de la matriz; CD, células dendríticas; AAG, anticuerpos anti gliadina; aDGP, antipéptidos desamidados de gliadina; AEm, anticuerpos antiendomisio; IFI, inmunofluorescencia indirecta; aTG2, anticuerpos antitransglutaminasa; AH, haplotipo ancestral; LT-a, linfotóxina alfa; IL, interleuquina; LP, lámina *propria*.

Cómo citar este artículo

Arranz E, Montalvillo E. Aspectos inmunológicos de la enfermedad celíaca. Salud i Ciencia 20(7): 738-46, Ago 2014.

How to cite this article

Arranz E, Montalvillo E. Immunological aspects of celiac disease. Salud i Ciencia 20(7):738-46, Ago 2014.

Autoevaluación del artículo

La enfermedad celíaca es un modelo de gran interés para estudiar cómo la interacción entre factores genéticos y ambientales lleva a la pérdida de tolerancia oral a una proteína de la dieta, como es el gluten.

De acuerdo con los conocimientos actuales, ¿cuál de estos heterodímeros formaría parte de la patogenia de la enfermedad celíaca?

A, Proteínas antihistonas y antiendomisio; B, HLA-DQ2 y DQ8; C, IgA anti gliadina e IgG anti fracción microsomal; D, Todas forman parte relevante de la patogenia de la enfermedad; E, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en www.siic.salud.com/data/evaluaciones.php/130134

Bibliografía

- Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol* 2(9):647-55, 2002.
- Jabri B, Sollid LM. Tissue-mediated control of immunopathology in coeliac disease. *Nat Rev Immunol* 9(12):858-70, 2009.
- Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB, Jabri B. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol* 29:493-525, 2011.
- Hue S, Mention JJ, Monteiro RC, Zhang S, Cellier C, Schmitz J, et al. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. *Immunity* 21(3):367-77, 2004.
- Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, Vacca L, Raia V, Auricchio S, et al. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. *Lancet* 362(9377):30-7, 2003.
- Meresse B, Curran SA, Ciszewski C, Orbelyan G, Setty M, Bhagat G, et al. Reprogramming of CTLs into natural killer-like cells in celiac disease. *J Exp Med* 203(5):1343-55, 2006.
- Jabri B, Sollid LM. Mechanisms of disease: immunopathogenesis of celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 3(9):516-25, 2006.
- Meresse B, Ripoche J, Heyman M, Cerf-Bensussan N. Celiac disease: from oral tolerance to intestinal inflammation, autoimmunity and lymphomagenesis. *Mucosal Immunol* 2(1):8-23, 2009.
- Tjon JM, Van Bergen J, Koning F. Celiac disease: how complicated can it get? *Immunogenetics* 62(10):641-51, 2010.
- Matysiak-Budnik T, Candalh C, Dugave C, Naman A, Cellier C, Cerf-Bensussan N, et al. Alterations of the intestinal transport and processing of gliadin peptides in celiac disease. *Gastroenterology* 125(3):696-707, 2003.
- Zimmer KP, Fischer I, Mothes T, Weissen-Plenz G, Schmitz M, Wieser H, et al. Endocytotic segregation of gliadin peptide 31-49 in enterocytes. *Gut* 59(3):300-10, 2010.
- Luciani A, Vilella VR, Vasaturo A, Giardino I, Pettoello-Mantovani M, Guido S, et al. Lysosomal accumulation of gliadin p31-43 peptide induces oxidative stress and tissue transglutaminase-mediated PPARgamma downregulation in intestinal epithelial cells and coeliac mucosa. *Gut* 59(3):311-9, 2010.
- Abadie V, Discepolo V, Jabri B. Intraepithelial lymphocytes in celiac disease immunopathology. *Semin Immunopathol* 34(4):551-66, 2011.
- Kagnoff MF. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *J Clin Invest* 117(1):41-9, 2007.
- Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol* 2(9):647-55, 2002.
- Shewry PR, Halford NG. Cereal seed storage proteins: structures, properties and role in the grain utilization. *J Exp Bot* 53:947-58, 2003.
- Sollid LM, Qiao SW, Anderson RP, Gianfrani C, Koning F. Nomenclature and listing of celiac disease relevant gluten T-cell epitopes restricted by HLA-DQ molecules. *Immunogenetics* 64(6):455-60, 2011.
- Arentz-Hansen H, McAdam SN, Molberg O, Fleckenstein B, Lundin KE, Jorgensen TJ, et al. Celiac lesion T cells recognize epitopes that cluster in regions of gliadins rich in proline residues. *Gastroenterology* 123(3):803-9, 2002.
- Vader W, Kooy Y, Van Veelen P, De Ru A, Harris D, Benckhuijsen W, et al. The gluten response in children with celiac disease is directed toward multiple gliadin and glutenin peptides. *Gastroenterology* 122(7):1729-37, 2002.
- Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3(9):843-51, 2005.
- Sollid LM, Thorsby E. HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology* 105(3):910-22, 1993.
- Van Heel DA, Franke L, Hunt KA, Gwilliam R, Zernakova A, Inouye M, et al. A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21. *Nat Genet* 39(7):827-9, 2007.
- Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, Cooper JD, Downes K, Yang JH, et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med* 359(26):2767-77, 2008.
- Shan L, Molberg O, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 297(5590):2275-9, 2002.
- Menard S, Lebreton C, Schumann M, Matysiak-Budnik T, Dugave C, Bounhik Y, et al. Paracellular versus transcellular intestinal permeability to gliadin peptides in active celiac disease. *Am J Pathol* 180(2):608-15, 2012.
- Matysiak-Budnik T, Candalh C, Dugave C, Naman A, Cellier C, Cerf-Bensussan N, et al. Alterations of the intestinal transport and processing of gliadin peptides in celiac disease. *Gastroenterology* 125(3):696-707, 2003.
- Clemente MG, De Virgiliis S, Kang JS, Macatagney R, Musu MP, Di Pierro MR, et al. Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function. *Gut* 52(2):218-23, 2003.
- Lammers KM, Lu R, Brownley J, Lu B, Gerard C, Thomas K, et al. Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3. *Gastroenterology* 135(1):194-204 e3, 2008.
- Drago S, El Asmar R, Di Pierro M, Grazia Clemente M, Tripathi A, Sapone A, et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand J Gastroenterol* 41(4):408-19, 2006.
- Raki M, Tolleson S, Molberg O, Lundin KE, Sollid LM, Jahnsen FL. A unique dendritic cell subset accumulates in the celiac lesion and efficiently

- activates gluten-reactive T cells. *Gastroenterology* 131(2):428-38, 2006.
31. Maiuri L, Ciacci C, Auricchio S, Brown V, Quarantino S, Londei M. Interleukin 15 mediates epithelial changes in celiac disease. *Gastroenterology* 119(4):996-1006, 2000.
 32. Mention JJ, Ben Ahmed M, Begue B, Barbe U, Verkarre V, Asnafi V, et al. Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. *Gastroenterology* 125(3):730-45, 2003.
 33. Meresse B, Chen Z, Ciszewski C, Treiakova M, Bhagat G, Krausz TN, et al. Coordinated induction by IL15 of a TCR-independent NKG2D signaling pathway converts CTL into lymphokine-activated killer cells in celiac disease. *Immunity* 21(3):357-66, 2004.
 34. Maiuri L, Ciacci C, Vacca L, Ricciardelli I, Auricchio S, Quarantino S, et al. IL-15 drives the specific migration of CD94 and TCR-gammadelta intraepithelial lymphocytes in organ cultures of treated celiac patients. *Am J Gastroenterol* 96(1):150-6, 2001.
 35. Di Sabatino A, Ciccocioppo R, Cupelli F, Cinque B, Millimaggi D, Clarkson MM, et al. Epithelium derived interleukin 15 regulates intraepithelial lymphocyte Th1 cytokine production, cytotoxicity, and survival in coeliac disease. *Gut* 55(4):469-77, 2006.
 36. Ebert EC. IL-15 converts human intestinal intraepithelial lymphocytes to CD94 producers of IFN-gamma and IL-10, the latter promoting Fas ligand-mediated cytotoxicity. *Immunology* 115(1):118-26, 2005.
 37. Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, Vacca L, Raia V, Auricchio S, et al. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. *Lancet* 362(9377):30-7, 2003.
 38. De Stefano D, Maiuri MC, Iovine B, Ialenti A, Bevilacqua MA, Carnuccio R. The role of NF-kappaB, IRF-1, and STAT-1alpha transcription factors in the iNOS gene induction by gliadin and IFN-gamma in RAW 264.7 macrophages. *J Mol Med (Berl)* 84(1):65-74, 2006.
 39. Luciani A, Vilella VR, Vasaturo A, Giardino I, Pettoello-Mantovani M, Guido S, et al. Lysosomal accumulation of gliadin p31-43 peptide induces oxidative stress and Tissue Transglutaminase mediated PPAR downregulation in intestinal epithelial cells and coeliac mucosa. *Gut* 59(7):1007, 2010.
 40. Lundin KE, Scott H, Hansen T, Paulsen G, Halsentzen TS, Fausa O, et al. Gliadin-specific, HLA-DQ(alpha 1*0501,beta 1*0201) restricted T cells isolated from the small intestinal mucosa of celiac disease patients. *J Exp Med* 178(1):187-96, 1993.
 41. Van de Wal Y, Kooy Y, Van Veelen P, Pena S, Mearin L, Papadopoulos G, et al. Selective deamidation by tissue transglutaminase strongly enhances gliadin-specific T cell reactivity. *J Immunol* 161(4):1585-8, 1998.
 42. Fleckenstein B, Qiao SW, Larsen MR, Jung G, Roepstorff P, Sollid LM. Molecular characterization of covalent complexes between tissue transglutaminase and gliadin peptides. *J Biol Chem* 279(17):17607-16, 2004.
 43. Molberg O, McAdam SN, Korner R, Quarsten H, Kristiansen C, Madsen L, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med* 4(6):713-7, 1998.
 44. Arentz-Hansen H, Korner R, Molberg O, Quarsten H, Vader W, Kooy YM, et al. The intestinal T cell response to alpha-gliadin in adult celiac disease is focused on a single deamidated glutamine targeted by tissue transglutaminase. *J Exp Med* 191(4):603-12, 2000.
 45. Hausch F, Shan L, Santiago NA, Gray GM, Khosla C. Intestinal digestive resistance of immunodominant gliadin peptides. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 283(4):G996-G1003, 2002.
 46. Piper JL, Gray GM, Khosla C. Effect of prolyl endopeptidase on digestive-resistant gliadin peptides in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 311(1):213-9, 2004.
 47. Farstad IN, Halstensen TS, Kvale D, Fausa O, Brandtzaeg P. Topographic distribution of homing receptors on B and T cells in human gut-associated lymphoid tissue: relation of L-selectin and integrin alpha 4 beta 7 to naive and memory phenotypes. *Am J Pathol* 150(1):187-99, 1997.
 48. Dieterich W, Storch WB, Schuppan D. Serum antibodies in celiac disease. *Clin Lab* 46(7-8):361-4, 2000.
 49. Farstad IN, Carlsen H, Morton HC, Brandtzaeg P. Immunoglobulin A cell distribution in the human small intestine: phenotypic and functional characteristics. *Immunology* 101(3):354-63, 2000.
 50. Qiao SW, Iversen R, Raki M, Sollid LM. The adaptive immune response in celiac disease. *Semin Immunopathol* 34(4):523-40, 2012.
 51. Forsberg G, Hernell O, Melgar S, Israelsson A, Hammarstrom S, Hammarstrom ML. Paradoxical coexpression of proinflammatory and down-regulatory cytokines in intestinal T cells in childhood celiac disease. *Gastroenterology* 123(3):667-78, 2002.
 52. Leon AJ, Garrote JA, Blanco-Quiros A, Calvo C, Fernandez-Salazar L, Del Villar A, et al. Interleukin 18 maintains a long-standing inflammation in coeliac disease patients. *Clin Exp Immunol* 146(3):479-85, 2006.
 53. Nilsen EM, Lundin KE, Krajci P, Scott H, Sollid LM, Brandtzaeg P. Gluten specific, HLA-DQ restricted T cells from coeliac mucosa produce cytokines with Th1 or Th0 profile dominated by interferon gamma. *Gut* 37(6):766-76, 1995.
 54. Salvati VM, Bajaj-Elliott M, Poulos R, Mazzarella G, Lundin KE, Nilsen EM, et al. Keratinocyte growth factor and coeliac disease. *Gut* 49(2):176-81, 2001.
 55. Macdonald TT, Monteleone G. Immunity, inflammation, and allergy in the gut. *Science* 307(5717):1920-5, 2005.
 56. Pender SL, MacDonald TT. Matrix metalloproteinases and the gut - new roles for old enzymes. *Curr Opin Pharmacol* 4(6):546-50, 2004.
 57. Ciccocioppo R, Di Sabatino A, Bauer M, Della Riccia DN, Bizzini F, Biagi F, et al. Matrix metalloproteinase pattern in celiac duodenal mucosa. *Lab Invest* 85(3):397-407, 2005.
 58. Di Sabatino A, Pickard KM, Gordon JN, Salvati V, Mazzarella G, Beattie RM, et al. Evidence for the role of interferon-alfa production by dendritic cells in the Th1 response in celiac disease. *Gastroenterology* 133(4):1175-87, 2007.
 59. Monteleone G, Pender SL, Alstead E, Hauer AC, Lionetti P, McKenzie C, et al. Role of interferon alpha in promoting T helper cell type 1 responses in the small intestine in coeliac disease. *Gut* 48(3):425-9, 2001.
 60. Fina D, Sarra M, Caruso R, Del Vecchio Blanco G, Pallone F, Macdonald TT, et al. Interleukin-21 contributes to the mucosal T helper cell type 1 response in celiac disease. *Gut* 57(7):887-92, 2008.
 61. Garrote JA, Gomez-Gonzalez E, Bernardo D, Arranz E, Chirido F. Celiac disease pathogenesis: the proinflammatory cytokine network. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 47(Suppl 1):S27-32, 2008.
 62. Benahmed M, Meresse B, Arnulf B, Barbe U, Mention JJ, Verkarre V, et al. Inhibition of TGF-beta signaling by IL-15: a new role for IL-15 in the loss of immune homeostasis in celiac disease. *Gastroenterology* 132(3):994-1008, 2007.
 63. Munz C, Steinman RM, Fujii S. Dendritic cell maturation by innate lymphocytes: coordinated stimulation of innate and adaptive immunity. *J Exp Med* 202(2):203-7, 2005.
 64. Calder VL, Bondeson J, Brennan FM, Foxwell BM, Feldmann M. Antigen-specific T-cell downregulation by human dendritic cells following blockade of NF-kappaB. *Scand J Immunol* 57(3):261-70, 2003.
 65. Yu KO, Porcelli SA. The diverse functions of CD1d-restricted NKT cells and their potential for immunotherapy. *Immunol Lett* 100(1):42-55, 2005.
 66. Van der Vliet HJ, Molling JW, Von Blomberg BM, Nishi N, Kolgen W, Van den Eertwegh AJ, et al. The immunoregulatory role of CD1d-restricted natural killer T cells in disease. *Clin Immunol* 112(1):8-23, 2004.
 67. Stepniak D, Koning F. Celiac disease--sandwiched between innate and adaptive immunity. *Hum Immunol* 67(6):460-8, 2006.
 68. Ribes-Koninckx C, Mearin ML, Korponay-Szabo IR, Shamir R, Husby S, Ventura A, et al. Coeliac disease diagnosis: ESPGHAN 1990 criteria or need for a change? Results of a questionnaire. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 54(1):15-9, 2011.
 69. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 54(1):136-60, 2012.
 70. Ferguson A, Carswell F. Precipitins to dietary proteins in serum and upper intestinal secretions of coeliac children. *Br Med J* 1(5792):75-7, 1972.
 71. Signer E, Burgin-Wolff A, Berger R, Birbaumer A, Just M. Antibodies to gliadin as a screening test for coeliac disease. A prospective study. *Helv Paediatr Acta* 34(1):41-52, 1979.
 72. Savilahti E, Viander M, Perkkio M, Vainio E, Kalimo K, Reunala T. IgA antigliadin antibodies: a marker of mucosal damage in childhood coeliac disease. *Lancet* 1(8320):320-2, 1983.
 73. Rostom A, Dube C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garrity C, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology* 128(4 Suppl 1):S38-46, 2005.
 74. Green PH, Rostami K, Marsh MN. Diagnosis of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 19(3):389-400, 2005.
 75. Agardh D. Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides and tissue transglutaminase for the identification of childhood celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5(11):1276-81, 2007.
 76. Chorzelski TP, Beutner EH, Sulej J, Tchorzewska H, Jablonska S, Kumar V, et al. IgA anti-endomysium antibody. A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Br J Dermatol* 111(4):395-402, 1984.
 77. Amara W, Husebekk A. Improved method for serological testing in celiac disease--IgA anti-endomysium antibody test: a comparison between monkey oesophagus and human umbilical cord as substrate in indirect immunofluorescence test. *Scand J Clin Lab Invest* 58(7):547-54, 1998.
 78. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 3(7):797-801, 1997.
 79. Carroccio A, Vitale G, Di Prima L, Chifari N, Napoli S, La Russa C, et al. Comparison of anti-transglutaminase ELISAs and an anti-endomysium antibody assay in the diagnosis of celiac disease: a prospective study. *Clin Chem* 48(9):1546-50, 2002.
 80. Lewis NR, Scott BB. Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose coeliac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests). *Aliment Pharmacol Ther* 24(1):47-54, 2006.
 81. Rostami K, Kerckhaert JP, Tiemessen R, Meijer JW, Mulder CJ. The relationship between anti-endomysium antibodies and villous atrophy in coeliac disease using both monkey and human substrate. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 11(4):439-42, 1999.
 82. Abrams JA, Brar P, Diamond B, Rotterdam H, Green PH. Utility in clinical practice of immunoglobulin a anti-tissue transglutaminase antibody for the diagnosis of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4(6):726-30, 2006.
 83. Hadithi M, Von Blomberg BM, Crusius JB, Bloemena E, Kostense PJ, Meijer JW, et al. Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Ann Intern Med* 147(5):294-302, 2007.
 84. Bazzigaluppi E, Roggero P, Parma B, Brambillasca MF, Meroni F, Mora S, et al. Antibodies to recombinant human tissue-transglutaminase in coeliac disease: diagnostic effectiveness and decline pattern after gluten-free diet. *Dig Liver Dis* 38(2):98-102, 2006.
 85. Reeves GE, Swayne ML, Duggan AE, Murugasu RR, Wilson RJ, Wong RC, et al. Diagnostic accuracy of coeliac serological tests: a prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 18(5):493-501, 2006.
 86. Abrams JA, Diamond B, Rotterdam H, Green PH. Seronegative celiac disease: increased prevalence with lesser degrees of villous atrophy. *Dig Dis Sci* 49(4):546-50, 2004.
 87. Bonamico M, Sabbatella L, Di Tola M, Vetrano S, Ferri M, Nenna R, et al. Antiendomysial antibody detection in biopsy culture allows avoidance of gluten challenge in celiac children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 40(2):165-9, 2005.
 88. Alaadin A, Green PH. Autoantibodies in celiac disease. *Autoimmunity* 41(1):19-26, 2008.
 89. Sardy M, Karpati S, Merkl B, Paulsson M, Smyth N. Epidermal transglutaminase (Tgase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med* 195(6):747-57, 2002.
 90. Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Strigun A, Sanders DS, Woodroffe N, Aeschlimann D. Autoantibodies in gluten ataxia recognize a novel neuronal transglutaminase. *Ann Neurol* 64(3):332-43, 2008.
 91. Louka AS, Sollid LM. HLA in coeliac disease: unravelling the complex genetics of a complex disorder. *Tissue Antigens* 61(2):105-17, 2003.
 92. Arranz E, Garrote JA. HLA en la enfermedad celiaca. *Am J Pediatr* 2012(3):163-6, 2004.
 93. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05:01B1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol* 64(4):469-77, 2003.
 94. Polvi A, Arranz E, Fernandez-Arquero M, Collin P, Maki M, Sanz A, et al. HLA-DQ2-negative celiac disease in Finland and Spain. *Hum Immunol* 59(3):169-75, 1998.
 95. Arranz E, Telleria JJ, Sanz A, Martin JF, Alonso M, Calvo C, et al. HLA-DQA1*0501 and DQB1*02 homozygosity and disease susceptibility in Spanish celiac patients. *Exp Clin Immunogenet* 14(4):286-

- 90, 1997.
96. Bourgey M, Calcagno G, Tinto N, Gennarelli D, Margaritte-Jeannin P, Greco L, et al. HLA related genetic risk for coeliac disease. *Gut* 56(8):1054-9, 2007.
97. Candore G, Lio D, Colonna Romano G, Caruso C. Pathogenesis of autoimmune diseases associated with 8.1 ancestral haplotype: effect of multiple gene interactions. *Autoimmun Rev* 1(1-2):29-35, 2002.
98. Louka AS, Moodie SJ, Karell K, Bolognesi E, Ascher H, Greco L, et al. A collaborative European search for non-DQA1*05-DQB1*02 celiac disease loci on HLA-DR3 haplotypes: analysis of transmission from homozygous parents. *Hum Immunol* 64(3):350-8, 2003.
99. Garrote JA, Arranz E, Telleria JJ, Castro J, Calvo C, Blanco-Quiros A. TNF alpha and LT alpha gene polymorphisms as additional markers of celiac disease susceptibility in a DQ2-positive population. *Immunogenetics* 54(8):551-5, 2002.
100. Louka AS, Lie BA, Talseth B, Ascher H, Ek J, Gudjonsdottir AH, et al. Coeliac disease patients carry conserved HLA-DR3-DQ2 haplotypes revealed by association of TNF alleles. *Immunogenetics* 55(5):339-43, 2003.
101. Lopez-Vazquez A, Fuentes D, Rodrigo L, Gonzalez S, Moreno M, Fernandez E, et al. MHC class I region plays a role in the development of diverse clinical forms of celiac disease in a Saharawi population. *Am J Gastroenterol* 99(4):662-7, 2004.
102. Bilbao JR, Martin-Pagola A, Perez De Nancrales G, Calvo B, Vitoria JC, Vazquez F, et al. HLA-DRB1 and MICA in autoimmunity: common associated alleles in autoimmune disorders. *Ann N Y Acad Sci* 1005:314-8, 2003.
103. Ramos-Arroyo MA, Feijoo E, Sanchez-Valverde F, Aranburu E, Irisarri N, Olivera JE, et al. Heat-shock protein 70-1 and HLA class II gene polymorphisms associated with celiac disease susceptibility in Navarra (Spain). *Hum Immunol* 62(8):821-5, 2001.
104. Monsuur AJ, De Bakker PI, Alizadeh BZ, Zhernakova A, Bevova MR, Strengman E, et al. Myosin IXB variant increases the risk of celiac disease and points toward a primary intestinal barrier defect. *Nat Genet* 37(12):1341-4, 2005.
105. Holopainen P, Nalwai AT, Moodie S, Percopo S, Coto I, Clot F, et al. Candidate gene region 2q33 in European families with coeliac disease. *Tissue Antigens* 63(3):212-22, 2004.
106. Hunt KA, Zhernakova A, Turner G, Heap GA, Franke L, Bruinenberg M, et al. Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response. *Nat Genet* 40(4):395-402, 2008.
107. Dubois PC, Trynka G, Franke L, Hunt KA, Romanos J, Curtotti A, et al. Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. *Nat Genet* 42(4):295-302, 2010.
108. Eiras P, Leon F, Camarero C, Lombardia M, Roldan E, Bootello A, et al. Intestinal intraepithelial lymphocytes contain a CD3- CD7 subset expressing natural killer markers and a singular pattern of adhesion molecules. *Scand J Immunol* 52(1):1-6, 2000.
109. Spencer J, Isaacson PG, MacDonald TT, Thomas AJ, Walker-Smith JA. Gamma/delta T cells and the diagnosis of coeliac disease. *Clin Exp Immunol* 85(1):109-13, 1991.
110. Arranz E, Bode J, Kingstone K, Ferguson A. Intestinal antibody pattern of coeliac disease: association with gamma/delta T cell receptor expression by intraepithelial lymphocytes, and other indices of potential coeliac disease. *Gut* 35(4):476-82, 1994.
111. Leon F, Eiras P, Camarero C, Roldan E, Sanchez L, R RP, et al. Advances in the diagnosis of celiac disease: anti-transglutaminase antibodies and intestinal intraepithelial lymphocytes. *Gastroenterol Hepatol* 25(6):416-22, 2002.
112. Savilanti E, Ormala T, Arato A, Hacsek G, Holm K, Klemola T, et al. Density of gamma/delta T cells in the jejunal epithelium of patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis is increased with age. *Clin Exp Immunol* 109(3):464-7, 1997.
113. Leon F. Flow cytometry of intestinal intraepithelial lymphocytes in celiac disease. *J Immunol Methods* 363(2):177-86, 2011.
114. Moron B, Bethune MT, Comino I, Manyani H, Ferragud M, Lopez MC, et al. Toward the assessment of food toxicity for celiac patients: characterization of monoclonal antibodies to a main immunogenic gluten peptide. *PLoS One* 3(5):e2294, 2008.
115. Comino I, Real A, Vivas S, Siglez MA, Caminero A, Nistal E, et al. Monitoring of gluten-free diet compliance in celiac patients by assessment of gliadin 33-mer equivalent epitopes in feces. *Am J Clin Nutr* 95(3):670-7, 2012.
116. Walker MM, Murray JA. An update in the diagnosis of coeliac disease. *Histopathology* 59(2):166-79, 2011.
117. Tack GJ, Verbeek WH, Schreurs MW, Mulder CJ. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 7(4):204-13, 2010.
118. Duerksen DR, Wilhelm-Boyles C, Parry DM. Intestinal permeability in long-term follow-up of patients with celiac disease on a gluten-free diet. *Dig Dis Sci* 50(4):785-90, 2005.
119. Ertekin V, Selimoglu MA, Turgut A, Bakan N. Fecal calprotectin concentration in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 44(8):544-6, 2010.
120. Paterson BM, Lammers KM, Arrieta MC, Fasano A, Meddings JB. The safety, tolerance, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of single doses of AT-1001 in coeliac disease subjects: a proof of concept study. *Aliment Pharmacol Ther* 26(5):757-66, 2007.
121. Pyle GG, Paaso B, Anderson BE, Allen DD, Marti T, Li Q, et al. Effect of pretreatment of food gluten with prolyl endopeptidase on gluten-induced malabsorption in celiac sprue. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3(7):687-94, 2005.
122. Daveson AJ, Jones DM, Gaze S, McSorley H, Clouston A, Pascoe A, et al. Effect of hookworm infection on wheat challenge in celiac disease—a randomised double-blinded placebo controlled trial. *PLoS One* 6(3):e17366, 2011.
123. Crespo Perez L, Castillejo de Villasante G, Cano Ruiz A, Leon F. Non-dietary therapeutic clinical trials in coeliac disease. *Eur J Intern Med* 23(1):9-14, 2012.

Curriculum Vitae abreviado del autor



Eduardo Arranz. Profesor Titular de Universidad, Área de Inmunología, Universidad de Valladolid; actividad docente en Grado de Medicina y Cirugía, Grado de Nutrición Humana y Dietética, y Máster de Investigación Biomédica de la Universidad de Valladolid, Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM), Universidad de Valladolid, CSIC, Valladolid, España. Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valladolid, Doctor en Medicina y Cirugía (Premio Extraordinario), Universidad de Valladolid; Ph.D. (*G.I. Immunology*), *University of Edinburgh*, Reino Unido; Especialista en Docencia Universitaria, Universidad de Valladolid. Presidente de la Sociedad Española de Enfermedad Celíaca (SEEC). Miembro numerario de las sociedades: *British Society for Immunology* (BSI), *Society for Mucosal Immunology* (SMI), y Sociedad Española de Inmunología (SEI). Líneas de investigación: Inmunopatología de enfermedades inflamatorias crónicas del intestino (enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa); mecanismos de daño tisular y mediadores de inflamación. Inmunogenética; alimentos funcionales (probióticos). Autor de más de 100 artículos en revistas especializadas, monografías científicas y libros.

O controle da (*El control de la*) expressão gênica por microRNAs e sua (*y su*) importância para a (*la*) medicina

The control of gene expression by microRNAs and their importance in medicine

Vagner Oliveira-Carvalho

Pesquisador Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, San Pablo, Brasil

Edimar Alcides Bocchi, Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, San Pablo, Brasil

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/arsic.php/137819

Recepción: 20/8/2013 - Aprobación: 22/8/2014
Primera edición, www.siicsalud.com: 3/10/2014

Enviar correspondencia a: Vagner Oliveira-Carvalho, Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, San Pablo, Brasil
vagnercarvalho@usp.br



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

Abstract

MicroRNAs (miRNAs) are a group of small RNAs, around 19-25 non-protein-coding nucleotides that are present in most eukaryotic organisms, including man. Since their discovery (1993), miRNAs have received great attention in the scientific community and present one of the most exciting areas of modern medical science. These molecules have the singular ability to modulate a huge and complex regulatory network of gene expression estimated at about 70% of the human genome. The miRNAs play their role in inhibiting the movement of specific mRNAs (post-transcriptional control), in other words, they reduce (or block) the synthesis of specific proteins during a certain time interval. The miRNAs thus play a crucial role not only in normal cellular processes, such as development and differentiation, but also in pathogenesis of various diseases. Recent studies show that the miRNA profile alters according to etiology, intensity and disease stage and may be used as potential tools in diagnosis and prognosis. In addition, the possible use of miRNAs to silence or activate specific genes is a promising tool that allows the development of new individual therapeutic strategies based on the specific condition of each patient. This review will discuss certain aspects of miRNA biology and how they may help us fight human disease.

Key words: microRNA, control of gene expression, biomarker, treatment, cancer

Resumo

MicroRNAs (miRNAs) são um (*constituyen un*) grupo de pequenos RNAs, com aproximadamente 19-25 nucleotídeos, que não-codificam (*no codifican*) proteínas e que estão (*y se encuentran*) presentes em grande parte dos organismos eucariotes, incluindo o homem. Desde a sua descoberta (1993) os miRNAs vêm ganhando um (*vienen ganando un*) enorme destaque na (*papel destacado en la*) comunidade científica, representando hoje uma das (*en la actualidad una de las*) áreas mais estimulantes da ciência médica moderna. Estas moléculas têm a singular (*poseen la singular*) habilidade de modularem uma (*para modular una*) enorme e complexa rede (*compleja red*) regulatória da expressão dos genes estimada em cerca de 70% do genoma humano. Os miRNAs exercem sua (*ejercen su*) função por meio da (*a través de la*) inibição da tradução de mRNAs específicos (controle pós-transcricional), ou seja, impedem a (*es decir, impiden la*) síntese de determinadas proteínas durante um certo intervalo de tempo. Desta forma, os miRNAs desempenham um papel crucial não só nos (*no sólo en los*) processos celulares normais, como desenvolvimento e (*desarrollo y*) diferenciação, mas também na (*en la*) patogênese de diversas doenças (*enfermedades*). Estudos recentes mostram que os perfis (*los perfiles*) de miRNAs se alteram de acordo com a etiologia, intensidade e estágio da (*y etapa de la*) doença, podendo ser utilizados como potenciais ferramentas de diagnóstico e prognóstico. Aliado a isto, a (*Asociado con esto, la*) possibilidade do uso dos miRNAs para silenciar ou ativar (*o activar*) genes específicos é uma (*constituye una*) atual e promissora ferramenta que permite o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas individualizadas, ou seja (*es decir*), baseadas na (*con base en la*) condição específica de cada paciente. Nesta revisão serão abordados aspectos sobre a biologia dos miRNAs e como eles podem nos ajudar no (*y como ellos pueden ayudar en el*) combate às (*de las*) enfermidades humanas.

Palabras chave: microRNA, controle da expressão gênica, biomarcador, tratamento, câncer

Justificativa e objetivos

Embora os (*Aunque los*) microRNAs sejam uma das (*son una de las*) áreas mais estimulantes da ciência biomédica atual, pouca informação sobre estas moléculas está disponível em línguas latinas, o (*lo*) que dificulta a sua (*su*) difusão e retarda o surgimento (*la aparición de*) de novos estudos. Desta forma, o objetivo deste estudo é fazer uma (*es realizar una*) revisão da (*de la*) literatura e introduzir aos leitores os (*los lectores en los*) principais conceitos sobre dos microRNAs.

Metodologia

Pesquisas bibliográficas foram realizadas no banco de dados (*en el banco de datos*) PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) utilizando como palavras-chave

Mesh terms relacionados. Foram incluídos apenas artigos (*artículos*) de língua inglesa. Demais dados específicos foram obtidos nos (*han sido obtenidos de los*) bancos de dados miRBase (<http://www.mirbase.org>) e miRandola (<http://atlas.dmi.unict.it/mirandola/>).

Introdução

O genoma humano codifica um amplo espectro de RNAs onde a (*en que la*) função da maioria destas moléculas tem sido parcialmente elucidada ou ainda (*dilucidada o aún*) permanece desconhecida. Didaticamente, podemos dividir os RNAs em dois grandes grupos: 1) RNAs codificadores de proteínas (RNA mensageiro ou mRNA), e 2) RNAs não codificadores de proteína (ncRNAs – exemplificados posteriormente).

Embora o genoma humano possua um (*tiene un*) grande número de genes, somente por volta (*sólo alrededor*) de 30% de todos os genes transcritos são codificadores de proteínas. Da mesma forma, somente 2% de todas as bases nitrogenadas transcritas compõem genes codificadores de proteínas, enquanto os ncRNAs representam 98% e aproximadamente 70% de todos os genes.¹

O grupo dos ncRNAs podem ser subdivididos em duas (*en dos*) classes: constitutivos e regulatórios. Os ncRNAs constitutivos são expressados continuamente e são essenciais para a estrutura e função normal das células, por exemplo os RNAs transportadores (tRNA) e ribossomais (rRNA). Já os ncRNAs regulatórios são seletivamente expressados e afetam a (*y afectan la*) expressão de outros genes ao (*al*) nível transcricional ou translacional.

Nos últimos anos, uma família de ncRNAs regulatórios, chamados (*llamados*) microRNAs (miRNAs) pelo seu pequeno comprimento (~22 nucleotídeos), tem chamado muita atenção por sua singular habilidade de modular uma enorme e complexa rede (*compleja red*) regulatória da expressão dos genes. Desde a sua descoberta (*Desde su descubrimiento*), estas moléculas têm fundamentalmente transformado a nossa (*nuestra*) compreensão de como os genes são regulados e como interagem (*interactúan*) entre si, representando hoje (*hoy*), uma das áreas mais estimulantes da ciência médica moderna.

A descoberta (*El descubrimiento*)

O primeiro miRNA foi descrito acidentalmente na Universidade de Harvard em 1993 quando Rosalind Lee, Rhonda Feinbaum e Victor Ambros estudavam o desenvolvimento do nemátodo *Caenorhabditis elegans*.² Diante da nova descoberta (*Frente al nuevo hallazgo*), os pesquisadores descreveram o miRNA como uma particularidade dos nemátodos.

No entanto, os (*Sin embargo, los*) miRNAs ainda não haviam sido reconhecidos como uma categoria distinta de reguladores biológicos. Até que em (*Hasta que en*) Fevereiro de 2000, Reinhart e colaboradores identificaram o segundo miRNA.³ Este miRNA foi mostrado estar presente em outras espécies, indicando que estes pequenos RNAs podiam atuar em varios organismos, incluindo vertebrados.⁴

A notícia logo se espalhou na (*pronto se difundió por la*) comunidade científica e o (*y el*) número de miRNAs conhecidos expandiu substancialmente. Hoje, mais de (*Hoy, más de*) 1 500 miRNAs diferentes já foram (*ya fueron*) identificados no (*en el*) genoma humano (<http://www.mirbase.org>) e este número tende a crescer ainda (*tiende a aumentar aún*) mais devido ao (*al*) recente desenvolvimento de tecnologias de sequenciamento e métodos de predição (*predicción*) computacional.^{5,6}

Embora sua função ainda não esteja (*aún no está*) totalmente compreendida, sabemos que os miRNAs desempenham um papel chave em (*clave en*) diversos processos biológicos tais como o (*tales como el*) desenvolvimento, diferenciação e proliferação celular, e resposta ao (*y respuesta al*) exercício físico.^{7,8} Da mesma forma, doenças como a insuficiência cardíaca,⁹ diabetes¹⁰ e câncer¹¹ têm sido associadas a alterações nos (*en los*) padrões de expressão dos miRNAs.

Entendendo a nomenclatura

De acordo com a nomenclatura padrão, o prefixo "miR" (abreviação de microRNA) é seguido por um hífen e um (*guión y un*) número atribuído a ordem em que o

miRNA foi descoberto.^{12,13} Assim, o miR-208 foi descoberto antes do miR-456. O prefixo "mir" com a letra "r" minúscula refere-se ao (*se refiere al*) pre-miRNA, enquanto o maiúsculo (*mientras que la mayúscula*) "R" se refere à sua forma madura.^{12,13} Opcionalmente, pode ser inserida a (*insertada la*) espécie de origem, designado por um prefixo de três letras, onde a primeira refere-se ao gênero e as outras duas à (*y las otras dos a la*) espécie. Por exemplo, hsa-miR-208 para *Homo sapiens* e mmu-miR-208 para *Mus musculus* (camundongo [*ratón*]).^{12,13}

Alguns miRNAs apresentam sequências muito semelhantes, variando em apenas um ou dois (*uno o dos*) nucleotídeos. Nestes (*En estos*) casos, os miRNAs são nomeados com o (*son nombrados con el*) mesmo número, porém (*todavía*), com uma letra minúscula adicional. Por exemplo, miR-208a possui uma (*tiene una*) sequência muito semelhante a miR-208b, pertencendo (*perteneciendo*) à mesma família. Também é importante lembrar (*recordar*) que um mesmo miRNA maduro pode ser sintetizado por pre-miRNAs oriundos de regiões distintas do genoma. Neste caso, adiciona-se um sufixo (*sufijo*) numérico. Por exemplo, os pre-miRNAs mir-194-1 e mir-194-2 formam o mesmo miRNA maduro (miR-194), mas estão localizados em diferentes regiões do genoma.

Biologia dos miRNAs

Os miRNAs podem estar localizados em diversas regiões do genoma. Aproximadamente 70% dos miRNAs estão em (*se encuentran en*) regiões intrônicas ou exônicas e 30% em regiões intergênicas.¹⁴ Baseados na localização genômica podemos classificar os miRNAs em três grupos: 1) miRNAs exônicos: presentes em éxons (*en exones*) de unidades transcricionais não-codificadores de proteínas conhecidas como miRNA (*mRNA-like noncoding RNA*). Estes RNAs compartilham as (*comparten las*) mesmas propriedades do mRNA tais como *splicing*, poliadenilação, *capping* e expressão temporal, mas não codificam proteínas;¹⁵ 2) miRNAs intrônicos de transcritos (*transcritos*) não-codificadores de proteínas; e 3) miRNAs intrônicos de transcritos codificadores de proteínas. Além destes (*Además de estos*) três grupos, alguns miRNAs apresentam uma variação entre introns e exons dependendo do padrão de *splicing* alternativo, sendo assim chamados (*y son llamados*) de "categoria mixta".^{16,17}

Biogênese

O processo de síntese e maturação dos miRNAs envolve uma complexa (*involucra una compleja*) via metabólica que se inicia no núcleo e se estende até o (*y se extiende hasta el*) citoplasma celular. O primeiro passo para a maturação (*la maduración*) do miRNA é dado pela (*es dado por la*) enzima RNA polimerase II. Esta enzima transcreve uma longa fita (*una larga cinta*) de miRNA primário (pri-miRNA) a partir de um determinado gene.¹⁸ O pri-miRNA resultante é bem longo (*es bien largo*), possuindo centenas ou milhares de nucleotídeos, podendo conter de uma a seis (*contener de una a seis*) regiões precursoras (pre-miRNAs) que irão formar (*van a constituir*) miRNAs distintos.¹⁹ Cada pre-miRNA é composto por cerca de 70 nucleotídeos e é caracterizado por formar uma estrutura de alça dupla-fita (*doble cinta*). Estas estruturas são flanqueadas (*son flanqueadas*) por sequências nucleotídicas específicas que têm a função (*poseen la función*) de informar ao complexo enzimático Drosha (Pasha em invertebrados) onde começa e (*empieza y*) termina cada pre-miRNA.^{20,21} Drosha irá reconhecer esta região e clivar o (*y clivar el*)

pri-miRNA liberando os pre-miRNAs no núcleo celular. Porém, para que estas moléculas transformem-se em miRNAs, elas devem ser exportadas para o citoplasma através da proteína transportadora Exportina-5.^{22,23}

Uma vez no citoplasma, o pré-miRNA é submetido a um (*se somete a un*) segundo processamento realizado pela (*por la*) enzima Dicer.^{24,25} Como resultado, forma-se um RNA de dupla fita composto por aproximadamente 22 nucleotídeos. As duas fitas são então (*son*) separadas, porém, apenas uma delas (*una de ellas*) irá potencialmente atuar como um miRNA funcional, enquanto a outra geralmente é degradada.²⁶ Este processo de seleção é primariamente determinado pela estabilidade termodinâmica das fitas e pela forma com que se ligam na (*unen en la*) porção final da duplex.^{27,28}

Mecanismo de ação

A fita de miRNA, agora madura, é incorporada a um (*a un*) conjunto enzimático denominado RISC (*RNA-induced silencing complex*). O complexo miRNA-RISC exerce seu efeito (*ejerce su efecto*) regulatório através da ligação de seus nucleotídeos aos do (*a los del*) RNA mensageiro (mRNA)-alvo de maneira sequência-específica. Esta ligação impossibilita que os ribossomos consigam traduzir a informação genética contida nos (*contenida en los*) mRNAs, acarretando na (*promoviendo*) diminuição da síntese proteica do (*del*) gene-alvo sem impactar nos níveis (*en los niveles*) correspondentes de mRNA.²⁹

Entretanto, a interação miRNA-RNAm não precisa (*no hace falta*) necessariamente ser perfeita, ou seja (*es decir*), todos os nucleotídeos do (*del*) miRNA ligados ao (*al*) RNAm. De fato (*De hecho*), normalmente esta ligação é imperfeita em (*es imperfecta entre los*) mamíferos. Esta não obrigatoriedade (*Esta no obligatoriedad*) de interação completa somado ao fato de os (*agregada al hecho de que los*) miRNAs possuírem sequências pequenas, permitem que um único miRNA possa regular (*pueda regular*) centenas de genes-alvo distintos, assim como vários miRNAs diferentes podem cooperar no controle de um (*para el control de un*) único gene.³⁰

Contribuição dos microRNAs na prática clínica

Tendo em vista que os (*Teniendo en cuenta que los*) miRNAs modulam a expressão dos genes, não é (*no es*) difícil imaginar que em um (*en un*) estado patológico ou padrão de expressão dos miRNAs envolvidos em vias metabólicas relacionadas estarão alterados. Ainda hoje não se sabe ao certo se (*En la actualidad no se sabe bien si*) esta alteração dos miRNAs são uma causa ou efeito das doenças. De fato, um aumento ou diminuição da expressão de miRNAs específicos podem desencadear uma cascata (*una cascada*) genética que frequentemente está associado a uma alteração no estado fisiológico. Baseados nestas nuances (*Con base en estas características*) podemos associar o nível de expressão dos miRNAs a um diagnóstico, uma etiologia, e/ou (*o*) ter uma (*tener una*) indicação de como a doença irá progredir (*va a progresar*).

MicroRNAs no diagnóstico e prognóstico de doenças

Embora estejam (*Aunque están*) presentes em todos os tipos celulares, a maioria dos (*la mayoría de los*) miRNAs são mais (*son más*) expressos em certos tecidos do que em outros sendo assim chamados (*determinados tejidos que en otros y son llamados*) de miRNAs tecido-

-específicos. Para isso, sua expressão deve ser cerca de 20 vezes maior em um (*veces más elevada en un*) determinado tecido em relação aos outros (*a otros*).³¹ Por esse motivo, a maioria dos estudos clínicos têm se baseado na mensuração dos (*se han basado en la medición de los*) níveis de expressão de miRNAs em amostras do tecido (*en muestras del tejido*) de origem. Entretanto, a necessidade de procedimentos muito invasivos como biópsias tem limitado significativamente este tipo de pesquisa. Por outro lado, alguns miRNAs foram encontrados na (*en la*) corrente sanguínea e têm sido associados a diversos tipos de doença (*enfermedad*) como câncer e doenças vasculares. Estes miRNAs são chamados (*se conocen como*) de miRNAs circulantes (ou simplesmente c-miRNAs) e o fato (*y el hecho*) de poderem ser detectados em sangue (*en la sangre*) periférico os tornam (*los vuelven*) potencialmente utilizáveis para testes (*análisis*) rápidos e fáceis (*y fáciles*), auxiliando o diagnóstico ou guiando terapias.

Nos últimos anos (*En los últimos años*), diversos estudos vêm mostrando a (*han demostrado la*) importância dos miRNAs como biomarcadores em um amplo (*en un amplio*) espectro de doenças. Um grande exemplo disso é o (*de eso es el*) miR-208a. Este miRNA é altamente expresso no coração e (*en el corazón y*) praticamente indetectável no sangue.³² Porém (*Sin embargo*), quando existem lesões no coração (*lesiones en el corazón*) este miRNA extravasa para a (*sale hacia la*) corrente sanguínea elevando rapidamente seus níveis plasmáticos.³³ Desta forma, pode-se detectar, por exemplo, um infarto agudo do miocárdio por meio da (*por medio de la*) quantificação do miR-208a em sangue periférico.³⁴

Outra área em que os (*Otra área en que los*) miRNAs têm ganhado bastante força é (*fuerza es*) no estudo do câncer. De fato, os métodos atuais de identificação do câncer são invasivos e ainda é (*y aún es*) difícil detectar o câncer em estágios iniciais (*etapas iniciales*). Isto tem impulsionado o (*Esto ha impulsado el*) estudo dos c-miRNAs como biomarcadores em diversos tipos de câncer. Como exemplo temos o (*tenemos el*) miR-141, um miRNA derivado do tumor de próstata. Linhas (*Líneas*) de evidências indicam que o nível plasmático deste miRNA pode ser suficiente para distinguir pacientes com câncer de próstata dos (*de los*) indivíduos saudáveis.³⁵

MicroRNAs no tratamento de doenças

Recentemente, duas estratégias terapêuticas envolvendo o (*involucrando el*) conhecimento acerca dos miRNAs têm sido estudadas (*han sido estudiadas*): o uso de antagomirs e RNA de interferência (RNAi). Estas estratégias se baseiam na (*se basan en la*) normalização do nível de miRNAs específicos no tecido-alvo (*en el tejido blanco*), silenciando aqueles que apresentam expressão aumentada ou repondo (*o reponiendo*) aqueles que apresentam uma diminuição da expressão.³⁶

Em um estado patológico onde determinados miRNAs estejam super expressados, a primeira coisa que se pensa é como intervir no efeito causado pelo (*es como intervenir en el efecto causado por el*) aumento excessivo da expressão destes (*de estos*) miRNAs. Para este propósito foi desenvolvido uma classe de anti-miRNAs chamada antagomirs. Os antagomirs são pequenas sequências nucleotídicas antagonicas, de fitas simples, sintetizadas artificialmente para serem (*para ser*) perfeitamente complementares a um miRNA maduro específico. Quando injetados (*Cuando son inyectados*) sistêmica ou (*o*) localmente, os antagomirs interagem com os (*interactúan con*

los) miRNAs no citoplasma e hibridizam (*hibridan*) especificamente com o (*con el*) miRNA maduro alvo dificultando a ligação do (*la unión del*) miRNA com o seu respectivo RNAm. Desta forma, os antagomirs atuam como (*actúan como*) inibidores competitivos de miRNA e levam a uma diminuição do efeito causado pelo aumento excessivo da expressão de determinados miRNAs.³⁷

Longe (*Lejos*) de ser utópica, esta estratégia terapêutica já vem sendo (*ya está siendo*) estudada por diversos pesquisadores. Em estudo pioneiro (*En un estudio pionero*), camundongos com (*ratones con*) hipertrofia cardíaca foram administrados com um antagomir desenvolvido para inibir miR-21, um miRNA super expressado durante a hipertrofia. Como resultado, foi observado que os ratos (*los ratones*) apresentaram uma regressão significativa da hipertrofia cardíaca e fibrose, além da (*y fibrosis, además de la*) atenuação do comprometimento da função cardíaca.³⁸ Em outra abordagem (*En otro enfoque*) de sucesso, Esau *et al.*³⁹ inibiram com antagomirs a expressão de miR-122 em camundongos normais e obesos resultando em uma redução dos níveis plasmáticos de colesterol e uma diminuição das taxas (*de los índices*) de síntese de colesterol.

Estes resultados ilustram o grande potencial dos antagomirs como novas estratégias de tratamento em diversas doenças. No entanto, a maioria dos estudos até então (*Sin embargo, la mayoría de los estudios hasta la actualidad*) concentrou-se em "silenciar" apenas miRNAs isolados (*aislados*). Porém, tendo em vista (*No obstante, teniendo en cuenta*) que mais de um miRNA pode estar envolvido no (*involucrado en el*) processo patológico, provavelmente diversos miRNAs terão de ser (*deberán ser*) silenciados para a obtenção de uma terapia eficaz.

Assim como o (*Así como el*) aumento da expressão de alguns miRNAs pode estar relacionado ao desencadeamento (*al accionamiento*) de processos patogênicos, a diminuição da expressão de miRNAs específicos também pode levar a um (*puede llevar a un*) estado patológico.

No entanto, a intervenção a ser feita (*Sin embargo, la intervención a ser realizada*) para normalizar o nível de expressão destes miRNAs é baseada em (*se basa en*) uma revolucionária tecnologia chamada de RNA de interferência (RNAi). Esta tecnologia consiste na (*consiste en la*) administração de micromoléculas que irão mimetizar (*van a mimetizar*) funcionalmente os miRNAs naturais ligando-se aos (*uniéndose a los*) RNAm-alvo e inibindo a sua (*e inhibiendo su*) tradução. Estas micromoléculas são seqüências nucleotídicas artificiais de dupla fita que se assemelham aos (*son similares a los*) precursores de miRNA (pre-miRNA). Ao serem introduzidas nas (*Cuando son introducidas en las*) células, as micromoléculas são reconhecidas pela (*son reconocidas por la*) maquinaria da biogênese dos miRNAs e processadas pela enzima Dicer, sendo em seguida incorporados ao complexo enzimático RISC. Desta forma, elas irão (*ellas van a*) funcionar como uma reposição dos miRNAs pouco expressos regulando o mRNA-alvo de maneira semelhante aos miRNAs endógenos.⁴⁰ Existem dois tipos de micromoléculas que podem ser utilizadas na tecnologia do RNAi: *miR mimics* e *small interference RNA* (siRNA). Apesar de semelhantes, estas moléculas atuam de formas diferentes: os *miR mimics* são micromoléculas sintetizadas para serem idênticas aos miRNAs, ou seja, como não são (*es decir, como no son*) perfeitamente complementares a um mRNA-alvo, podem regular diversos mRNAs através da inibição da sua tradução, assim como um miRNA endógeno. Já o (*Ya el*)

siRNA é sintetizado para ser perfeitamente complementar a um mRNA-alvo e levar a sua (*ocasionar su*) degradação, tendo assim uma atuação pontual naquele (*con una actuación puntual en aquel*) mRNA específico. A descoberta da tecnologia do RNAi foi tão (*fue tan*) importante para a comunidade científica que os autores (Andrew Z. Fire e Craig C. Mello) foram contemplados com o Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia em 2006.

No entanto, a reposição de miRNAs está sujeita a um obstáculo adicional: a especificidade. Os siRNAs devem atuar apenas sobre o (*deben actuar sólo sobre el*) tecido alvo. De outra forma, como no caso de serem administrados (*en caso de ser administrados*) sistemicamente, poderiam resultar em um ou mais (*en uno o más*) miRNAs exercendo função regulatória em tecidos em que estes (*en los cuales estos*) miRNAs normalmente não são expressos. Esta regulação errônea, provavelmente levaria ao (*conduciría al*) desencadeamento de efeitos colaterais.

Para superar este obstáculo, são necessários sistemas de administração mais complexos e (*más complejos y*) precisos. Para tal, o emprego de vetores virais vem sendo promissor (*el uso de vectores virales está siendo prometedor*). Estes vetores são produzidos pela bioengenharia a partir da substituição do material genético dos vírus não (*de los virus no*) patogênicos por siRNAs. Desta forma, quando os vírus infectarem as células, ao invés de inserirem o seu (*en lugar de insertar su*) material genético, irão depositar os (*van a depositar los*) siRNAs especificamente no tecido-alvo.⁴¹ Não obstante, novos e estimulantes sistemas de administração de siRNAs vêm sendo desenvolvidos, como o uso de nanopartículas e lipídeos modificados.⁴²

Assim como os antagomirs, a eficácia terapêutica do RNAi também vem sendo amplamente estudada em diversas doenças. Na cardiologia, vetores virais otimizados com (*virales optimizados con*) siRNAs foram utilizados em ratos com hipertrofia cardíaca reduzindo significativa o volume dos cardiomiócitos e fibrose cardíaca.⁴³ Uma das abordagens (*Uno de los enfoques*) mais impressionantes no uso dos (*en el uso de los*) RNAi foi o (*fue el*) controle da infecção do vírus HIV. Ao administrarem siRNAs específicos em linhagens (*en linajes*) de células humanas, os autores conseguiram inibir diversos mRNAs envolvidos na replicação (*involucrados con la replicación*) do vírus não permitindo (*no permitiendo*) que vírus se multipliquem.⁴⁴ Em outro estudo, publicado no mesmo ano (*en el mismo año*), siRNAs foram usados com sucesso ao (*con éxito al*) inibir um receptor celular para o vírus HIV-1 (CD4), reduzindo assim a habilidade do vírus de invadir as células.⁴⁵ Estes resultados são estimulantes e sugerem que o (*y sugieren que el*) RNAi pode ser uma ferramenta de grande valor no tratamento de diversas doenças, inclusive as infecciosas.

Considerações

A compreensão da biologia dos miRNAs e o seu (*y su*) papel nos (*en los*) processos patogênicos é uma nova e estimulante fronteira em diversas áreas da medicina. Apesar dos avanços (*de los avances*), ainda estamos engatinhando no (*gateando en el*) entendimento de como estas pequenas moléculas modulam os processos biológicos e patológicos. No entanto, está cada vez mais evidente o grande potencial dos miRNAs como novas ferramentas no diagnóstico e prognóstico, bem como (*así como*) promissoras estratégias terapêuticas em muitas doenças. Porém, antes de se tornarem uma realidade, muitos es-

todos ainda precisam ser realizados. São necessários, não somente (*no solo*) estudos de como ou quais (*o cuales*) miRNAs estão envolvidos nos (*están involucrados en los*) processos patológicos, mas também no desenvolvimento

de estratégias terapêuticas adequadas para uso na clínica médica. Ultrapassado os (*Superado los*) obstáculos, as terapêuticas baseadas em miRNA podem se tornar parte do nosso (*de nuestro*) arsenal contra as doenças humanas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siic.salud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

mRNA, ARN mensajero;; ncRNAs, ARN no codificadores de proteína; tRNA, ARN transportadores; rRNA, ARN ribosomales; miRNAs, microARN; RISC, RNA-induced silencing complex; siRNA, small interference ARN.

Cómo citar este artículo/Como citar este artículo

Oliveira-Carvalho V, Bocchi EA. O controle da (*El control de la*) expressão gênica por microRNAs e sua (*ya su*) importância para a (*la*) medicina. Salud i Ciencia 20(7):747-52, Ago 2014.

How to cite this article

Oliveira-Carvalho V, Bocchi EA. The control of gene expression by microRNAs and their importance to medicine. Salud i Ciencia 20(7): 747-52, Ago 2014.

Autoevaluación del artículo

Los microARN ejercen su función inhibiendo la traducción de secuencias específicas de ARN, con lo que reducen o anulan los niveles proteicos de un determinado gen. Actualmente, los microARN se encuentran en evaluación como herramientas diagnósticas, pronósticas y terapéuticas.

¿Cuál de estas afirmaciones acerca de los microARN es correcta?

A, Los antagonismoARN son moléculas antagonistas que reducen la expresión de alelos; B, Es posible controlar los genes aumentando su expresión mediante microARN; C, El descubrimiento de formas circulantes fue útil para su uso como biomarcadores; D, Todas son correctas; E, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/137819

Bibliografía

- Prasanth KV, Spector DL. Eukaryotic regulatory RNAs: an answer to the 'genome complexity' conundrum. *Genes Dev* 21(1):11-42, 2007.
- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 75(5):843-854, 1993.
- Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, Pasquinelli AE, Bettinger JC, Rougvie AE, Horvitz HR, Ruvkun G. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 403(6772):901-906, 2000.
- Pasquinelli AE, Reinhart BJ, Slack F, Martindale MQ, Kuroda MI, Maller B, Hayward DC, Ball EE, Degnan B, Müller P, Spring J, Srinivasan A, Fishman M, Finnerty J, Corbo J, Levine M, Leahy P, Davidson E, Ruvkun G. Conservation of the sequence and temporal expression of *let-7* heterochronic regulatory RNA. *Nature* 408(6808):86-89, 2000.
- Lai EC, Tomancak P, Williams RW, Rubin GM. Computational identification of *Drosophila* microRNA genes. *Genome Biol* 4(7):R42, 2003.
- Grad Y, Aach J, Hayes GD, Reinhart BJ, Church GM, Ruvkun G, Kim J. Computational and experimental identification of *C. elegans* microRNAs. *Mol Cell* 11(5):1253-1263, 2003.
- Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature* 431(7006):350-355, 2004.
- Fernandes-Silva MM, Carvalho VO, Guimarães GV, Bacal F, Bocchi EA. Physical exercise and microRNAs: new frontiers in heart failure. *Arq Bras Cardiol* 98(5):459-466, 2012.
- Oliveira-Carvalho V, Silva MM, Guimarães GV, Bacal F, Bocchi EA. MicroRNAs: new players in heart failure. *Mol Biol Rep* 40(3):2663-2670, 2013.
- Tang X, Tang G, Ozcan S. Role of microRNAs in diabetes. *Biochim Biophys Acta* 1779(11):697-701, 2008.
- Zhang B, Pan X, Cobb GP, Anderson TA. microRNAs as oncogenes and tumor suppressors. *Dev Biol* 302(1):1-12, 2007.
- Griffiths-Jones S, Grocock RJ, van Dongen S, Ba-

- teman A, Enright AJ. miRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature. *Nucleic Acids Res* 34(Database issue):D140-144, 2006.
- Ambros V, Bartel B, Bartel DP, Burge CB, Carrington JC, Chen X, Dreyfuss G, Eddy SR, Griffiths-Jones S, Marshall M, Matzke M, Ruvkun G, Tuschl T. A uniform system for microRNA annotation. *RNA* 9(3):277-279, 2003.
- Lee RC, Ambros V. An extensive class of small RNAs in *Caenorhabditis elegans*. *Science* 294(5543):862-864, 2001.
- Erdmann VA, Szymanski M, Hochberg A, Groot N, Barciszewski J. Non-coding, mRNA-like RNAs database Y2K. *Nucleic Acids Res* 28(1):197-200, 2000.
- Rodriguez A, Griffiths-Jones S, Ashurst JL, Bradley A. Identification of mammalian microRNA host genes and transcription units. *Genome Res* 14(10A):1902-1910, 2004.
- Kim VN. MicroRNA biogenesis: coordinated cropping and dicing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 6(5):376-385, 2005.
- Lee Y, Kim M, Han J, Yeom KH, Lee S, Baek SH, Kim VN. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *EMBO J* 23(20):4051-4060, 2004.
- Shruti K, Shrey K, Vibha R. Micro RNAs: Tiny sequences with enormous potential. *Biochem Biophys Res Commun* 407(3):445-449, 2011.
- Lee Y, Ahn C, Han J, Choi H, Kim J, Yim J, Lee J, Provost P, Rådmark O, Kim S, Kim VN. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature* 425(6956):415-419, 2003.
- Denli AM, Tops BB, Plasterk RH, Ketting RF, Hannon GJ. Processing of primary microRNAs by the Microprocessor complex. *Nature* 432(7014):231-235, 2004.
- Lund E, Güttinger S, Calado A, Dahlberg JE, Kutay U. Nuclear export of microRNA precursors. *Science* 303(5654):95-98, 2004.
- Yi R, Qin Y, Macara IG, Cullen BR. Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs. *Genes Dev* 17(24):3011-3016, 2003.
- Hutvagner G, McLachlan J, Pasquinelli AE,

- Bálint E, Tuschl T, Zamore PD. A cellular function for the RNA-interference enzyme Dicer in the maturation of the *let-7* small temporal RNA. *Science* 293(5531):834-838, 2001.
- Lund E, Dahlberg JE. Substrate selectivity of exportin 5 and Dicer in the biogenesis of microRNAs. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 71:59-66, 2006.
- Schwarz DS, Hutvagner G, Du T, Xu Z, Aronin N, Zamore PD. Asymmetry in the assembly of the RNAi enzyme complex. *Cell* 115(2):199-208, 2003.
- Krol J, Sobczak K, Wilczynska U, Drath M, Jaskinska A, Kaczynska D, Krzyzosiak WJ. Structural features of microRNA (miRNA) precursors and their relevance to miRNA biogenesis and small interfering RNA/short hairpin RNA design. *J Biol Chem* 279(40):42230-42239, 2004.
- Khvorova A, Reynolds A, Jayasena SD. Functional siRNAs and miRNAs exhibit strand bias. *Cell* 115(2):209-216, 2003.
- Valencia-Sanchez MA, Liu J, Hannon GJ, Parker R. Control of translation and mRNA degradation by miRNAs and siRNAs. *Genes Dev* 20(5):515-524, 2006.
- Miranda KC, Huynh T, Tay Y, Ang YS, Tam WL, Thomson AM, Lim B, Rigoutsos I. A pattern-based method for the identification of MicroRNA binding sites and their corresponding heteroduplexes. *Cell* 126(6):1203-1217, 2006.
- Beuvink I, Kolb FA, Budach W, Garnier A, Lange J, Natt F, Dengler U, Hall J, Filipowicz W, Weiler J. A novel microarray approach reveals new tissue-specific signatures of known and predicted mammalian microRNAs. *Nucleic Acids Res* 35(7):e52, 2007.
- Oliveira-Carvalho V, Carvalho VO, Bocchi EA. The emerging role of miR-208a in the heart. *DNA Cell Biol* 32(1):8-12, 2013.
- Ji X, Takahashi R, Hiura Y, Hirokawa G, Fukushima Y, Iwai N. Plasma miR-208 as a biomarker of myocardial injury. *Clin Chem* 55(11):1944-1949, 2009.
- Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, Li Q, Li Y, He J, Qin YW, Jing Q. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial

infarction in humans. *Eur Heart J* 31(6):659-666, 2010.

35. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:10513-10518, 2008.

36. Oliveira-Carvalho V, Carvalho VO, Silva MM, Guimarães GV, Bocchi EA. MicroRNAs: a new paradigm in the treatment and diagnosis of heart failure? *Arq Bras Cardiol* 98(4):362-369, 2012.

37. Krützfeldt J, Rajewsky N, Braich R, Rajeev KG, Tuschl T, Manoharan M, Stoffel M. Silencing of microRNAs in vivo with 'antagomirs'. *Nature* 438(7068):685-689, 2005.

38. Thum T, Gross C, Fiedler J, Fischer T, Kissler S, Bussen M, Galuppo P, Just S, Rottbauer W, Frantz S, Castoldi M, Soutschek J, Koteliensky V, Rosenwald A, Basson MA, Licht JD, Pena JT, Rouhanifard SH, Muckenthaler MU, Tuschl T, Martin GR, Bauersachs

J, Engelhardt S. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. *Nature* 456(7224):980-984, 2008.

39. Esau C, Davis S, Murray SF, Yu XX, Pandey SK, Pear M, Watts L, Booten SL, Graham M, McKay R, Subramaniam A, Propp S, Lollo BA, Freier S, Bennett CF, Bhanot S, Monia BP. miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting. *Cell Metab* 3(2):87-98, 2006.

40. Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 391(6669):806-811, 1998.

41. Gregorevic P, Blankinship MJ, Allen JM, Crawford RW, Meuse L, Miller DG, Russell DW, Chamberlain JS. Systemic delivery of genes to striated muscles using adeno-associated viral vectors. *Nat Med* 10(8):828-834, 2004.

42. Zhou J, Shum KT, Burnett JC, Rossi JJ. Nanopar-

ticle-Based Delivery of RNAi Therapeutics: Progress and Challenges. *Pharmaceuticals (Basel)* 6(1):85-107, 2013.

43. Suckau L, Fechner H, Chemaly E, Krohn S, Hadri L, Kockskämper J, Westermann D, Bisping E, Ly H, Wang X, Kawase Y, Chen J, Liang L, Sipo I, Vetter R, Weger S, Kurreck J, Erdmann V, Tschope C, Pieske B, Lebeche D, Schultheiss HP, Hajjar RJ, Poller WC. Long-term cardiac-targeted RNA interference for the treatment of heart failure restores cardiac function and reduces pathological hypertrophy. *Circulation* 119(9):1241-1252, 2009.

44. Jacque JM, Triques K, Stevenson M. Modulation of HIV-1 replication by RNA interference. *Nature* 418:435-438, 2002.

45. Novina CD, Murray MF, Dykxhoorn DM, Beresford PJ, Riess J, Lee SK, Collman RG, Lieberman J, Shankar P, Sharp PA. siRNA-directed inhibition of HIV-1 infection. *Nat Med* 8(7):681-686, 2002.

Curriculum Vitae abreviado del autor



Wagner Oliveira-Carvalho. Biólogo especialista em Genética Molecular, Mestre em Ciência e Doutorando em Ciência, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP, 2011), San Pablo, Brasil. Pesquisador, Instituto do Coração do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, USP, San Pablo, Brasil.

Neuroimágenes de los linfomas primarios del sistema nervioso central en pacientes inmunocompetentes

Central nervous system primary lymphomas neuroimaging in immunocompetent patients


“Ante la presunción de un linfoma primario del sistema nervioso central, el papel de las técnicas de diagnóstico por imágenes y la histopatología resultan cruciales para el diagnóstico.”

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a

Carolina Sobrido-Sampedro

Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	 Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora.

Vigo, España (especial para SIIC)

El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) es un linfoma no Hodgkin, agresivo, que se origina más frecuentemente en el cerebro y, aunque puede afectar las leptomeninges, los ojos y la médula espinal, no presenta evidencia de infiltración linfomatosa en otra localización en el momento del diagnóstico.

Es una neoplasia muy poco frecuente, ya que representa aproximadamente del 3% al 5% de todas las neoplasias primarias intracraneales. La etiopatogenia del LPSNC es desconocida y su pronóstico infausto.

Un diagnóstico rápido es crucial para un adecuado abordaje de los pacientes. Actualmente, la resonancia magnética (RM) con contraste es la técnica de imagen idónea ante la presunción de LPSNC.

SIIC: El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) es una neoplasia hematológica de baja prevalencia e incidencia. ¿Qué grupos de pacientes se caracterizan por presentar un mayor número de casos?

CS-S: La incidencia del LPSNC aumentó significativamente en las décadas pasadas (1970-1995), y en la actualidad parece haberse estabilizado o aumenta muy discretamente. Este incremento de la incidencia pudo deberse, en gran parte, a la epidemia de VIH, ya que disminuyó posteriormente gracias a los avances en la terapia anti-retroviral.

Aunque debemos tener en cuenta que los linfomas son una complicación oportunista frecuente en el estado de inmunosupresión, el grupo de riesgo en la actualidad parece corresponder a aquellos individuos inmunocompetentes mayores de 60 años, en quienes se ha triplicado la incidencia. El incremento es aún más significativo si nos referimos a aquellos pacientes que superan los 75 años,

en los que la incidencia continúa aumentando exponencialmente.

En estudios recientes se ha observado un incremento de la incidencia de LPSNC en individuos inmunocompetentes. ¿A qué puede atribuirse este cambio en la epidemiología?

Dado que la etiopatogenia del LPSNC es desconocida, y aunque existen múltiples hipótesis, no está claro a qué le podemos atribuir este aumento de incidencia en pacientes inmunocompetentes. No sabemos ni el lugar de origen de las células linfomatosas ni los mecanismos biológicos implicados en la transformación neoplásica.

Se ignora por qué el LPSNC se desarrolla primariamente en un órgano que carece de sistema linfático; aunque sí se cree que tanto las infecciones virales como bacterianas son factores etiológicos importantes.

Asimismo, la inmunoposibilidad considerable de la molécula de adhesión CD44 sugiere que ésta y sus ligandos participan activamente en la infiltración del parénquima del sistema nervioso central (SNC); además, múltiples análisis pangenómicos revelan la implicación del cromosoma 6q en la etiopatogenia del LPSNC.

En definitiva, pese a que la etiopatogenia final del LPSNC continúa siendo desconocida, las últimas investigaciones sugieren la participación de más de un mecanismo patogénico.

De acuerdo con los conocimientos actuales, ¿cuáles son las variantes histológicas más frecuentes del LPSNC?

Entre los subtipos de LPSNC según la morfología y el linaje celular (neoplasias de células B, células T y células *natural killer*), el de células B supone aproximadamente el 95% al 98% de todos los linfomas, representando, dentro de este grupo, el de células grandes aproximadamente un 50% y siguiéndole en frecuencia el linfoma folicular con un 25%. Raras veces los LPSNC se corresponden con células T.

La mayoría de los LPSNC están compuestos por una gran cantidad de células linfomatosas con fenotipo B de grado intermedio o alto de malignidad (raras veces de bajo grado), por lo que no pueden diferenciarse histológicamente de los linfomas no Hodgkin del sistema extraganglionar, dato curioso ya que las células B están ausentes en el cerebro normal.

Por favor, describa brevemente la metodología del estudio realizado.

Hemos llevado a cabo un estudio descriptivo, retrospectivo de aquellos pacientes con LPSNC no Hodgkin de células grandes de tipo B diagnosticados por el servicio de Anatomía Patológica en el Hospital Xeral de Vigo (CHUVI) y el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (CHUS) (España), desde enero de 1997 hasta diciembre de 2010, tras la realización de una biopsia cerebral.

Se analizaron múltiples variables clínicas, epidemiológicas y de imagen con los datos obtenidos de las historias clínicas físicas y electrónicas de los pacientes incluidos. Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables recogidas en el estudio; teniendo en cuenta sus características, se valoró una posible asociación entre éstas con la realización posterior de un estudio de supervivencia. El nivel de significación estadística utilizado fue $p < 0.05$ y el análisis de los datos se llevó a cabo con el programa informático SPSS-17.

¿Cuáles fueron los principales signos y síntomas de la presentación clínica en los pacientes con LPSNC?

La presentación clínica fue muy variada. Los tres síntomas de presentación más frecuentes fueron las cefaleas, la inestabilidad de la marcha y la hemiparesia/hemiplejía, similar en alguna serie descrita.

Las crisis epilépticas fueron poco frecuentes en nuestra muestra, al contrario que en otro tipo de tumores cerebrales, hecho que probablemente se explica por su frecuente localización en estructuras profundas sin que habitualmente afecte a la sustancia gris cortical.

En relación con la localización anatómica, ¿cuál fue la prevalencia de compromiso de estructuras profundas y de lesiones infratentoriales?

Generalmente se informa que el linfoma envuelve preferentemente el parénquima profundo y especialmente los ganglios de la base; de hecho, en nuestro estudio más de la mitad de las lesiones se localizaron en estructuras profundas. La mayoría de las lesiones fueron supratentoriales, lo cual está en concordancia con los datos de la bibliografía existente; sin embargo, respecto a la localización en la fosa posterior, que se cita como rara en la literatura, en nuestra serie encontramos este tipo de lesión en hasta un 33.9% de los pacientes. Quizás este hecho pueda explicarse por la dificultad de visualizar adecuadamente esta estructura en los estudios de tomografía computarizada (TC) que se utilizan en algunas de las series revisadas, mientras que en nuestro caso todos los pacientes fueron estudiados también con RM.

En el análisis de las imágenes, ¿se reconoció un predominio de lesiones hipointensas o hiperintensas en la RM?

De acuerdo con la bibliografía, en nuestra serie, en secuencias ponderadas en T1 las lesiones son principalmente hipointensas o isointensas.

Respecto a las secuencias ponderadas en T2, la mayoría de las lesiones son predominantemente hiperintensas (en contraposición a los resultados de algunos autores en los que las lesiones son principalmente isointensas-hipointensas, pero en concordancia con los datos de otros estudios) hecho que puede estar influido por el alto porcentaje de lesiones heterogéneas de nuestra serie, inclui-

da, como cabría esperar, la degeneración necrótica que otorga un aumento de señal característico a las lesiones en esta secuencia.

¿Cree que las características de las imágenes de estos pacientes resultan diferentes a las descritas en los sujetos inmunocomprometidos? ¿Por qué?

Realizamos un estudio de idéntica metodología en pacientes inmunodeprimidos y, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, sí obtuvimos un predominio diferente de las características por imagen ya que la semiología radiológica más habitual en los pacientes inmunocompetentes fue la forma multifocal y la hiperdensidad en la TC, con realce intenso y homogéneo tras la administración de contraste de imagen frente a las lesiones de los pacientes inmunodeprimidos, que se caracterizaban por la forma unifocal y la hipodensidad en la TC, con realce intenso y heterogéneo tras la administración de contraste.

Tanto el predominio de la heterogeneidad de las lesiones en pacientes inmunodeprimidos como la hipodensidad predominante en este grupo se relacionarían con la elevada presencia de necrosis, hallazgo que está asociado significativamente con un aumento de tamaño, que se traduce en la escasa irrigación de la lesión tumoral. Cuando alcanzan un cierto tamaño, la porción central recibe muy poca sangre y se producen en su interior zonas de necrosis.

En función de su experiencia, ¿se dispone de trabajos previos similares efectuados en España o América Latina?

Según nuestra experiencia, aunque no hemos encontrado estudios que se centren en neuroimagen de los pacientes según su inmunidad, sí hemos revisado diferentes y excelentes trabajos sobre el tema, entre los que se puede citar, por ejemplo, una interesante publicación realizada por Gualco y col. en Brasil; un excelente trabajo sobre el papel de técnicas avanzadas en RM en tumores cerebrales realizado por el Dr. Fayed-Miguel y su equipo, en España, o bien un exhaustivo estudio del LPSNC en pacientes con sida, de Corti y col., en Argentina.

En el ensayo realizado, se incluyeron exclusivamente pacientes adolescentes y adultos. ¿Estima que los resultados pueden extrapolarse a la población pediátrica con LPSNC?

Es difícil de decir, ya que si el LPSNC es una entidad rara en adultos, más todavía lo es en niños, en los que se cita que pueden representar aproximadamente el 1% de los LPSNC. Debido a la rareza del tumor, no existen estudios con un número importantes de casos a los que podamos atribuir una u otra característica de imagen de forma significativa. Si bien, dado que aproximadamente el 70% de los LPSNC de la población pediátrica son linfomas no Hodgkin difusos de células grandes tipo B, creemos que el comportamiento por imagen de nuestro estudio se podría extrapolar a esta población.

¿Cuáles son las áreas en las que considera que deben mejorarse los conocimientos actuales acerca del LPSNC?

El LPSNC es una entidad incierta en la gran mayoría de sus aspectos por lo que debe haber un intensivo esfuerzo en mejorar la sensibilidad y especificidad diagnóstica, la

cual es de suma importancia para un adecuado abordaje del paciente, investigar los mecanismos biológicos y moleculares, administrar un tratamiento óptimo, así como prevenir la neurotoxicidad iatrogénica y aclarar los posibles factores de riesgo.

A modo de conclusión, ¿qué recomendaciones propone para la práctica clínica cotidiana de aquellos profesionales de la salud que asisten a estos pacientes?

El LPSNC es una entidad asistida multidisciplinarmente, tanto por radiólogos, oncólogos, neurólogos, neurocirujanos, hematólogos, patólogos y radioterapeutas por lo que sería conveniente actuar en consenso. Además, no debemos olvidarnos que una actuación rápida ante un paciente con presunción de LPSNC es fundamental ya que el diagnóstico y el tratamiento rápidos pueden mejorar la supervivencia y causar menos secuelas; por ello, el papel de las técnicas de imagen y la histopatología es crucial para el diagnóstico.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siicsalud.com

Lista de abreviaturas y siglas

LPSNC, linfoma primario del sistema nervioso central; RM, resonancia magnética; SNC, sistema nervioso central; CHUVI, Hospital Xeral de Vigo; CHUS, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela; TC, tomografía computarizada.

Autoevaluación del artículo

El linfoma primario del sistema nervioso central es un linfoma no Hodgkin, agresivo, que se origina más frecuentemente en el cerebro. Aunque puede afectar las leptomeninges, los ojos y la médula espinal, no presenta evidencia de infiltración linfomatosa en otra localización en el momento del diagnóstico.

¿Cuál de estos factores se ha asociado con una mayor incidencia de linfoma primario del sistema nervioso central en las últimas décadas?

A, La mayor exposición solar; B, La disrupción de la capa de ozono; C, La pandemia por VIH; D, Todos los factores han sido involucrados; E, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/133237

Cómo citar este artículo

Sobrido-Sampedro C. Neuroimágenes de los linfomas primarios del sistema nervioso central en pacientes inmunocompetentes. Salud i Ciencia 20(7):753-5, Ago 2014.

How to cite this article

Sobrido-Sampedro C. Central nervous system primary lymphomas neuroimaging in immunocompetent patients. Salud i Ciencia 20(7):753-5, Ago 2014.

Hipertensión y psiquiatría: puntos de encuentros y desencuentros

Agreements and disagreements between hypertension and psychiatry

“Cada vez existe mayor información respecto de la relación entre el cerebro y el corazón, siendo ésta una relación bidireccional. Bajo estas consideraciones, el trabajo conjunto entre los diferentes especialistas o profesionales es un hecho que, cada vez más, será la norma y no la excepción.”

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a

Ezequiel Ais

Médico, Universidad Favaloro, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
 + Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.	

Buenos Aires, Argentina (especial para SIIC)

SIIC: El concepto de patrón de conducta tipo A (PCTA) fue reconocido hace décadas. ¿Por qué se considera que, para algunos expertos, se trata de una forma de conflicto socialmente aceptable?

EA: Dado que el PCTA comprende como rasgos psicológicos principales impaciencia, hiperactividad, hostilidad y actitud competitiva, es considerado positivo en algunos contextos donde es necesaria una conducta eminentemente ejecutiva.

Dentro de la sociedad de consumo, estos rasgos o características psicológicas reflejan, por un lado, actitudes basadas en la hipervaloración del refuerzo inmediato y continuo, y por el otro, una incapacidad para la demora de la gratificación, por lo que aparece la autoimposición de actividades estresantes y dirigidas a la búsqueda de nuevas sensaciones.

En relación con la agresividad, se piensa que la sociedad fomenta excesivamente su sublimación, generada en el sujeto por la lucha de intereses en un marco de competitividad omnipresente.

¿Se dispone de modelos que permiten establecer fundamentos teóricos para el PCTA?

La concepción del constructo PCTA ha ido evolucionando con el tiempo, originalmente fue definido por Friedman y Roseman en su libro "Type A behavior and your heart" como un complejo de acciones y emociones que pueden observarse en cualquier persona que está envuelta en una lucha crónica e incesante para lograr cada vez más en cada vez menos tiempo. Se entiende, de esta manera, que el PCTA no es un trastorno psicológico sino el patrón de conductas reactivas que tienen lugar cuando determinadas características de la personalidad de un in-

dividuo son puestas a prueba o activadas por un ambiente específico.

Dado que dicho patrón de conducta no constituye una entidad médica o psicológica establecida, no cuenta con un consenso respecto de criterios diagnósticos, por lo tanto no existen modelos consensuados como en el caso de los trastornos de ansiedad. Sin embargo, se han presentado modelos que fundamentan las manifestaciones de dicho patrón, que según Anderson y Smith son:

Modelo mecanicista. En este modelo, el PCTA se considera una respuesta de afrontamiento emitida para controlar amenazas actuales o potenciales de pérdida de control. El modelo predice respuestas fisiológicas que pueden ser patógenas, sólo cuando las personas con PCTA encuentran cierta clase de situaciones (percibidas como amenazas o desafíos ambientales).

Modelo de interacción biológica. En este modelo las conductas manifiestas y la reactividad fisiológica son vistas como coefectos de la misma causa, una predisposición situacionalmente activada con base en la propia constitución biológica, caracterizada por la reactividad del sistema nervioso autónomo. Esta visión refleja una respuesta simpática excesiva a los estímulos estresantes ambientales. En su versión más radical, este modelo considera el PCTA como un índice poco preciso del grado de respuesta beta-adrenérgica.

Modelo transaccional. Mantiene, como los modelos anteriores, que los desafíos y las demandas provocan, y probablemente refuerzan, el PCTA en las personas predisuestas. Sin embargo, a diferencia de los anteriores, estos sujetos no son vistos como reactivos ante situaciones estresantes, sino por el contrario, son vistos como generadores de desafíos o demandas de su ambiente. Desde este punto de vista, el PCTA es un circuito de comportamientos que genera y responde a desafíos y demandas.

Sobre la base de estos conocimientos, ¿es posible modificar el PCTA? De ser así, ¿qué estrategias se proponen con ese objetivo?

El PCTA es modificable a partir de una serie de modalidades de tratamiento. Las técnicas utilizadas se agrupan en ocho categorías: educación sobre cardiopatía coronaria, educación sobre PCTA, entrenamiento en relajación, terapia de reestructuración cognitiva, entrenamiento por medio de la imaginación en habilidades de afron-

tamiento, práctica de las habilidades de afrontamiento mediante representación de papeles o en la vida real, apoyo emocional en la atmósfera empática del grupo e interpretación psicodinámica de los conflictos y motivos inconscientes del PCTA.

La modalidad terapéutica que más ha demostrado eficacia es la combinación de un programa compuesto por una modalidad educativa sobre el PCTA y terapia cognitiva conductual de reestructuración cognitiva.

El metanálisis de Nunes, Frank y Kornfeld (1987) ha mostrado que el tratamiento del PCTA reduce significativamente la recurrencia de infarto de miocardio, la combinación de infarto y muerte a un año y, más marcadamente, la combinación de infarto de miocardio y mortalidad a tres años.

En otro orden, el estrés se define, en forma práctica, como la respuesta del organismo a distintos factores de demanda, ya sea mediante la adaptación o la tensión. ¿Cuál es el vínculo entre el estrés agudo o crónico, por un lado, y las enfermedades cardiovasculares, por el otro?

El estrés agudo, que tiene un estrecho vínculo con las enfermedades cardiovasculares, frecuentemente sigue a catástrofes naturales o guerras, y se ha relacionado con un aumento de infarto agudo de miocardio y arritmias. También se conoce el caso de la muerte súbita relacionada con la muerte de un ser querido en pacientes con enfermedad cardíaca. De hecho, un estudio poblacional con 95 647 personas que perdieron a un ser querido, seguidas durante cinco años, demostró que el riesgo relativo fue mayor en aquellas personas con enfermedad cardíaca isquémica en todos los grupos etarios, normalizándose al mes del duelo.

En resumen, la actividad simpática incrementa la frecuencia cardíaca y la descarga sistólica, aumentando por consiguiente el volumen minuto; por otra parte, incrementa la resistencia periférica total produciendo aumento de las presiones sistólica, diastólica y media.

En un paciente con disfunción endotelial o aterosclerosis previa, estas respuestas pueden producir inestabilidad eléctrica cardíaca, aumento de la viscosidad sanguínea, incremento de la actividad plaquetaria, hemoconcentración y disminución del flujo coronario. Estos hechos se traducen en taquicardia, fibrilación ventricular o cuadros de isquemia por ruptura de una placa vulnerable que conducen al infarto agudo de miocardio o a la muerte súbita.

En los casos de estrés crónico se mantiene activado el sistema hipofisario-suprarrenal-cortical.

Aisladamente o potenciando su efecto unas con otras, las siguientes condiciones psicosociales son las que inician o precipitan la cascada de efectos fisiopatológicos mencionados anteriormente: hostilidad, aislamiento social, actividad diaria estresante y depresión.

Las situaciones mencionadas a su vez producen alteraciones en los mecanismos de comportamiento: dietas inadecuadas que conducen o desestabilizan un cuadro de hiperlipoproteinemia, obesidad o diabetes; incremento del tabaquismo; sedentarismo; mala adhesión al tratamiento.

Como es evidente, el estrés no sólo es un factor de riesgo como vía interna, sino que también actúa como generador y multiplicador de otros factores de riesgo cardiovascular por vía externa.

Se describen diferencias en la respuesta fisiológica al estrés agudo de origen físico o psicológico. ¿Cuáles son esas distinciones?

La respuesta fisiológica frente al estrés físico y psicológico es diferente. Se ha observado que hablar en público produce una mayor respuesta suprarrenal-medular en la que el nivel plasmático de adrenalina se incrementa al doble, mientras que el de noradrenalina aumenta sólo el 50%; la respuesta al estrés físico, como por ejemplo, subir escaleras durante cuatro minutos, incrementa la liberación de noradrenalina tres veces, mientras que la adrenalina aumenta sólo el 50%.

De esta manera se podrían entender las diferencias en las respuestas frente al estrés mental y físico, en el primero se encuentra una mínima elevación de la frecuencia cardíaca pero un considerable aumento de la presión arterial, si lo comparamos con el ejercicio. Sin embargo, el umbral del doble producto para inducir isquemia es considerablemente menor en el estrés mental, en comparación con el del ejercicio. Un posible mecanismo que explique esta diferencia es que el estrés mental en el laboratorio se presenta como un factor estresante súbito sin período de calentamiento, usualmente los máximos cambios hemodinámicos se observan al comienzo de su aparición y resultan en anomalías isquémicas y eléctricas tempranas, a diferencia del ejercicio físico, donde siempre se presenta en forma gradual.

En la respuesta crónica al estrés se menciona la participación de distintas estructuras del organismo. ¿Qué contribución de estos factores neuroendocrinos parecen asociarse con la aterosclerosis y la disfunción endotelial?

Desde el punto de vista fisiológico, la respuesta implica la intervención de diversas estructuras:

Nivel 1: Sistema de vías nerviosas. Conectan información ambiental, cortical, límbica y del cerebro medio integrando señales activadoras o inhibitorias. Modula factores neuroendocrinos equiparados por niveles inferiores a partir del contexto.

Nivel 2: Hipotálamo. Entre los neuropéptidos liberados en el eje hipotálamo-hipofisario de relevancia en la respuesta al estrés encontramos las beta-endorfinas, el CRF (*corticotropin releasing factor*), que tiene efecto ansiogénico, y el neuropéptido Y. Dosis bajas de este último producen graves modificaciones clínicas y electrocardiográficas de isquemia, secundaria a vasoconstricción de pequeños vasos, produciendo una nueva forma de isquemia primaria que se diferencia del resto por no ser producida por un proceso ateromatoso, que adicionalmente produce espasmo arteriolar distal y generalizado que la diferencia de la angina variante, caracterizada por espasmos de uno o más segmentos.

Nivel 3: Adenohipófisis. La liberación de ACTH es parte de la respuesta normal al estrés, así como la liberación de vasopresina, prolactina, hormona de crecimiento y endorfinas. La vasopresina se vincula con estímulos emocionales rápidos como la reacción de fuga, mientras que la hormona de crecimiento, las endorfinas y la ACTH se elevan en respuesta al estrés crónico.

Nivel 4: Corteza suprarrenal y órganos efectores. El circuito se cierra a este nivel quedando perfectamente modulado para mantener la homeostasis por medio de receptores químicos y mecánicos capaces de dar una retroinformación. Además, está restringido por ritmos cir-

cadianos; por ejemplo, la secreción de cortisol es máxima en las primeras horas de la mañana.

Como es evidente, el estrés no sólo es un factor de riesgo en sí, vía interna, sino también actúa como generador y multiplicador de otros factores de riesgo cardiovascular, vía externa.

Estas alteraciones contribuyen significativamente a la activación neuroendocrina y plaquetaria, mecanismos condicionantes para la aparición de aterosclerosis y disfunción endotelial. Asimismo, niveles elevados de inhibidor 1 del activador de plasminógeno, que también ha sido detectado en pacientes con estrés crónico, estarían ligados a anomalías de la hemostasia y la trombosis, como la agregación plaquetaria, la disminución del tono vagal y las alteraciones del sistema fibrinolítico. La progresión de estos procesos lleva a eventos clínicos como síndromes isquémicos agudos, arritmias significativas o ambos.

De acuerdo con los conocimientos actuales, ¿qué elementos vinculan la depresión unipolar con la enfermedad coronaria?

La depresión desempeña un papel significativo en la promoción de eventos coronarios, tanto en personas con enfermedad coronaria como en individuos sanos. Su prevalencia en estudios comunitarios es del 5%, y entre pacientes con enfermedad coronaria llega al 18%. Más importante aun es el hecho de que, entre los pacientes con eventos coronarios agudos, un 41% presenta síntomas depresivos significativos, mientras que luego de un infarto la prevalencia es del 45%, observándose que del 15% al 22% de estos sujetos cumplen criterios de depresión mayor.

Así, los síntomas depresivos se asocian con eventos cardíacos y en pacientes que han tenido un infarto su presencia tiene valor pronóstico a largo plazo.

La estimulación crónica del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal causada por la depresión origina, frecuentemente, aumento de los niveles de cortisol plasmático y reducción de la actividad hipofisaria-suprarrenal, disminuyendo la retroalimentación negativa, como se pone de manifiesto por la falta de supresión en la secreción de cortisol seguida de la administración de dexametasona.

El incremento sostenido de cortisol se asocia con la supresión de las hormonas de crecimiento y sexuales, y la estimulación del sistema nervioso simpático; esto se vincula con altas concentraciones de noradrenalina plasmática. Como consecuencia de ello, estos pacientes depresivos pueden presentar mayor frecuencia cardíaca en reposo, en relación con controles sanos, y muestran disfunción simpática, que incluye una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, una disfunción barorrefleja y un incremento de la variabilidad del segmento QT.

El hiper cortisolismo, asociado con el bloqueo de las hormonas de crecimiento y sexuales, promueve la obesidad central, que puede tener lugar con pérdida de peso global, y un aumento de los ácidos grasos periféricos y portales. Estos cambios metabólicos contribuyen a una mayor resistencia a la insulina y diabetes entre las personas deprimidas. Asimismo, los pacientes deprimidos presentan anomalías plaquetarias, que incluye un aumento en la concentración de tromboglobulina y factor 4 plaquetario, y un incremento de receptores glucoproteicos IIb/IIIa. Además, hay evidencia de hiperactividad del transpor-

tador de 5 hidroxitriptamina (5 HT), aumentando la respuesta de las plaquetas a la serotonina.

Los pacientes deprimidos presentan también aumento en los niveles de proteína C-reactiva, interleuquina 6, factor de necrosis tumoral y otras proteínas inflamatorias, secundario a la estimulación hipofisaria-hipotalámica-suprarrenal, a la activación del sistema simpático y a la hiperglucemia. A todo esto se le suma el hecho de que la depresión se asocia con mayor incidencia de disfunción endotelial, incluidos los pacientes jóvenes sin otra enfermedad que la depresión.

¿Caben las mismas consideraciones para el trastorno bipolar? ¿Por qué?

El trastorno bipolar es una enfermedad crónica, rítmica y recurrente. Incide en el 3% al 5% de la población.

Si bien hay pruebas a favor de la asociación entre depresión y riesgo cardiovascular, hasta el momento, los datos en relación con el trastorno bipolar son escasos y contradictorios. Existe cierto acuerdo respecto de que la depresión con síntomas melancólicos (anhedonia, falta de reactividad, despertar temprano, anorexia, culpabilidad) se asocia con pérdida de peso y, en algunos casos, con obesidad abdominal, y la depresión con síntomas atípicos (reactividad, aumento del apetito, hipersomnia, abatimiento), se vincula con sobrepeso y obesidad. En el trastorno bipolar es más frecuente encontrar depresión con síntomas atípicos y probablemente también se asocie con obesidad abdominal y sobrepeso.

En los últimos años se ha puesto creciente atención respecto de enfermedades médicas en pacientes con esquizofrenia, y más recientemente esto se ha trasladado también a los pacientes con trastorno bipolar, evaluando obesidad, diabetes, dislipidemia e hipertensión arterial. Sin embargo, todavía estos estudios son pocos, y escasos los relacionados específicamente con el síndrome metabólico. Esto es importante dado que la presencia de síndrome metabólico parece identificar un riesgo cardiovascular adicional, más allá de los factores de riesgo en forma individual. De hecho, su presencia incrementa de 3 a 5 veces el riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria y 6 veces el riesgo de diabetes tipo 2.

El síndrome metabólico tiene una prevalencia alarmante en los EE.UU., con estimaciones tan altas como el 28% de la población, si se incluyen los pacientes en tratamiento farmacológico por hipercolesterolemia.

Son muy pocos los estudios que evaluaron la presencia de síndrome metabólico en la población de pacientes con trastorno bipolar. Entre los más importantes están los trabajos de Fagiolini y colaboradores, que evaluaron la presencia de trastornos metabólicos en una población de 171 pacientes bipolares por el método NCEP ATP III. El 30% de los sujetos cumplían los criterios de síndrome metabólico; el 49%, los de obesidad abdominal; el 41%, los de hipertrigliceridemia; un 48% los de hipertrigliceridemia o tratamiento para reducir los niveles de colesterol; un 23% tenían bajos niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc); un 39% cumplían con los criterios de hipertensión arterial, y el 8% tenía intolerancia a la glucosa o se encontraba bajo tratamiento. Los pacientes obesos o con síndrome metabólico tenían en su historia vital más intentos de suicidio. No se sabe si esto es por características biológicas especiales de esta población, por el impacto conductual de la depresión en la salud general, por un aumento de los índices de taba-

quismo, sedentarismo, aumento de la ingesta compulsiva o bien por una disminución del cuidado general y baja adhesión a los regímenes terapéuticos farmacológicos. Además, es importante tomar en cuenta cómo contribuye en estos datos la medicación. En síntesis, la prevalencia de síndrome metabólico es mayor en la población con trastorno bipolar, y esto condiciona, en parte, su futuro.

¿Considera que podría optimizarse la atención de los aspectos psicosociales de los pacientes con enfermedad cardiovascular mediante cambios curriculares en la formación de los profesionales?

Por supuesto, ya que dentro de la formación curricular de pregrado, los aspectos psicosociales respecto de enfermedades cardiovasculares no son abordados en cardiología o en psiquiatría.

Durante la residencia o el posgrado sólo son abordados muy parcialmente desde la psiquiatría cuando se realiza la rotación de interconsulta.

Esto también está influido por quienes confeccionan la currícula de los programas de pregrado, como los de la residencia, y su concepción de la relación mente-cuerpo. Los profesionales encargados de realizar las modificaciones curriculares deben tener la intención de realizar un cambio. En mi opinión, se debería comenzar por mejorar y difundir tanto la interconsulta como la psiquiatría de enlace.

En psiquiatría, la labor clínica consiste en evaluar e interpretar, en forma objetiva y oportuna, los relatos personales de los pacientes.

En consonancia con un número cada vez mayor de información científica, la experiencia humana subjetiva se origina y depende del funcionamiento cerebral. La mente no existe fuera de la cristalización física del cerebro y entonces lo mental o funcional y lo biológico u orgánico, lejos de ser dos materias radicalmente distintas, son diferentes maneras de entender o analizar el mismo sistema.

En la práctica, sostener esta posición implica un reacomodamiento del especialista en psiquiatría dentro del equipo de cardiología. El modelo propuesto para ello es el que ofrece la psiquiatría de enlace, que se diferencia de la interconsulta (la práctica más extendida en nuestro medio), ya que integra al psiquiatra como un miembro más del equipo, estando en contacto con toda la comorbilidad médica y psiquiátrica.

En términos epidemiológicos, la psiquiatría de enlace aborda el denominador (grupo completo de pacientes) de la prevalencia de morbilidad psiquiátrica en los ámbitos médicos, mientras que en la interconsulta, debido a la naturaleza del proceso de derivación, se aborda sólo el numerador (sólo los derivados) de dicha prevalencia.

Como resultado de esto, las funciones del especialista en psiquiatría dentro de cualquier unidad médico-quirúrgica comprenden: practicar la prevención primaria, secundaria y terciaria; adoptar las metodologías de detección de casos; proporcionar educación continua al equipo no psiquiátrico para promover la evaluación y derivación de pacientes con trastornos psiquiátricos; promover cambios estructurales y metodológicos para potenciar el diagnóstico oportuno y el seguimiento adecuado de los pacientes con trastornos psiquiátricos.

En función de sus conocimientos, ¿se dispone de publicaciones científicas acerca de la prevalencia y el enfoque de las variables psicosociales en pacientes con enfermedad cardiovascular en América Latina?

Existe en la actualidad un vacío respecto de publicaciones que traten variables psicosociales en el ámbito de la cardiología y, particularmente en nuestro país, dichas publicaciones son escasas. Nuestro grupo de trabajo del Hospital Argerich publicó, en la revista *Vertex* en 2008 (Vetere y col.), un estudio con 157 personas, 57 hipertensos sin complicaciones clínicas y 100 controles. A ambos grupos se les realizó una entrevista clínica estructurada SCID I (subescala de trastornos de ansiedad) y se encontró una mayor frecuencia de trastornos de ansiedad en el grupo de hipertensos esenciales respecto del grupo control.

Más recientemente, Bonet y col., de la Universidad Favaloro, presentaron un trabajo que tiene como objetivo primario constatar la asociación entre factores de riesgo psicosociales, agotamiento vital, ansiedad e ira con eventos coronarios; en segundo lugar, buscan demostrar si los eventos se encuentran vinculados entre sí; y por último, buscan elucidar si la interacción conjunta de dos o más factores incrementa el riesgo para eventos coronarios. Para ello se realizó un estudio de casos y controles, con 165 pacientes de ambos sexos, de entre 35 y 75 años; 90 sujetos con un evento coronario isquémico agudo y 75 controles internados por un evento agudo de causa cardíaca no isquémica. Se encontró que: el agotamiento vital se encuentra asociado estadísticamente con el evento coronario isquémico agudo, los factores de riesgo psicosocial se encuentran relacionados entre sí, y la presencia simultánea de agotamiento vital y ansiedad incrementan la probabilidad de un evento coronario isquémico agudo.

A modo de conclusión, por favor, resuma sus recomendaciones para la práctica clínica cotidiana.

En síntesis, cada vez existe mayor información respecto de la relación entre el cerebro y el corazón, y ésta es una relación bidireccional que afecta, tanto en forma positiva como negativa, los órganos blanco involucrados, así como los sistemas inmunitario y endocrino.

El especialista en psiquiatría recibe cada vez mayor presión por buscar disfunciones metabólicas, entre otras problemáticas médicas (no debe dejar de lado realizar un análisis de laboratorio, pesar al paciente, medir el perímetro abdominal, etc.), dejando de lado la creencia de concebir al paciente como una mente en la nada y considerarlo como un organismo poseedor del complejo mente-cuerpo.

También el cardiólogo, el clínico y otros especialistas deben integrar en su práctica las consideraciones de las manifestaciones conductuales de los pacientes, ya que éstas son el resultado de funciones de nuestro cerebro, las cuales tienen repercusiones en el funcionamiento del sistema u órgano en estudio.

Bajo estas consideraciones, el trabajo conjunto entre los diferentes especialistas o profesionales es un hecho que cada vez más será la norma y no la excepción.

Lista de abreviaturas y siglas

PCTA, patrón de conducta tipo A; CRF, *corticotropin releasing factor*; 5 HT, 5 hidroxitriptamina; HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; SCID I, subescala de trastornos de ansiedad.

Autoevaluación del artículo

El concepto de patrón de conducta tipo A fue reconocido hace décadas en el ámbito de la salud.

¿Por qué se considera que, para algunos expertos, el patrón de conducta tipo A es una forma de conflicto socialmente aceptable?

A, Por la presencia de rasgos psicológicos principales que favorecen conductas ejecutivas; B, Por su prevalencia superior al 80% de la población; C, Por su correlación significativa y directa con el mejor abordaje del estrés psicosocial; D, Todas son correctas.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/141469

Cómo citar este artículo

Ais E. Hipertensión y psiquiatría: puntos de encuentros y desencuentros. Salud i Ciencia 20(7):756-60, Ago 2014.

How to cite this article

Ais E. Agreements and disagreements between hypertension and psychiatry. Salud i Ciencia 20(7):756-60, Ago 2014.

Descripción de pacientes que por sus características clínicas, de diagnóstico, forma de presentación infrecuente, imágenes radiológicas o estudios histopatológicos demostrativos puedan resultar de interés para nuestros lectores. www.siicsalud.com/tit/casiic.php

Bacteriemia recurrente debida a *Campylobacter fetus* en un paciente sin inmunodepresión

Recurrent *Campylobacter fetus* bacteriemia in a patient without immunosuppression

Osvaldo Teglia

Médico, Sanatorio Centro, Rosario, Argentina

Noemí Borda

Médica, Sanatorio Centro, Rosario, Argentina

Alejandro García

Médico, Sanatorio Centro, Rosario, Argentina

Rodolfo Notario

Médico, Doctor, Sanatorio Centro, Rosario, Argentina

Acceda a este artículo en siicsalud	
	<p>Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)</p>
	<p>  Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores. </p> <p>www.siicsalud.com/dato/casiic.php/143341</p>

Introducción

El género *Campylobacter* es frecuente causa de infecciones en el ser humano. Las principales especies son *Campylobacter jejuni* y *Campylobacter fetus*. El primero causa enteritis, principalmente disenteriforme, en niños y adultos. El segundo es un oportunista que afecta principalmente a pacientes inmunosuprimidos, causando bacteriemia y otras infecciones. Los casos de bacteriemia debidos a *C. fetus* son poco frecuentes y tienen lugar principalmente en pacientes inmunosuprimidos.¹ Sin embargo, la bacteriemia también se ha observado en pacientes con enteritis por *C. jejuni*.² Neuzil y colaboradores describieron un caso de bacteriemia persistente por *C. fetus* en un paciente con hipogamaglobulinemia.³ Referimos aquí un caso de bacteriemia recurrente en un paciente sin inmunodeficiencia ni tratamiento inmunosupresor.

Caso clínico

Paciente de 83 años de edad que ingresa para estudio y tratamiento de síndrome febril prolongado de un mes y medio de evolución, con temperaturas de hasta 39.5°C acompañadas de escalofríos, sudoración nocturna, decaimiento general, pérdida de apetito. Antecedentes: Hipertensión arterial tratada con losartán 50 mg por día, diabetes mellitus tratada con glibenclamida 7.5 mg cada 8 horas, marcapasos bicameral (Biotronik) colocado en el año 2000 por enfermedad de nodo sinusal, recambio de fuente de marcapasos en 2009, fibrilación auricular paroxística en tratamiento con amiodarona 200 mg por día y clopidogrel 75 mg cada 48 horas, prostatectomía trece años antes, hemicolecotomía izquierda con colostomía permanente en contexto de cáncer de colon ocho años antes, considerado curado.

En su internación el paciente se presentó febril, con ruidos cardíacos normofonéticos, sin soplos; normotenso: presión arterial 140/70 mm Hg; sin hallazgos significativos al examen físico, excepto por presentar lesiones vasculares, máculoeritematosas compatibles con procesos de embolización periférica/hemorragias de Janeway, en el segundo y el tercer dedo del miembro inferior izquierdo. Se tomaron muestras para estudios de laboratorio y sangre para hemocultivo automatizado (Bact/Alert Biomerieux

Inc.). La identificación se efectuó por métodos convencionales y la prueba de sensibilidad a los antimicrobianos se efectuó según las recomendaciones de *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI).⁴ Se realizaron las siguientes evaluaciones, glóbulos blancos: 9 700/mm³, hematocrito: 39%, velocidad de sedimentación globular (VSG): 120 mm en la primera hora, uremia: 31 mg/dl, creatinemia: 0.8 mg/dl, glucemia: 100 mg/dl. En la ecografía abdominal y pelviana se detecta un pólipo vesicular parietal posterior de 5 mm, sin litiasis; el resto, sin particularidades. En el ecocardiograma transtorácico (ETT) y transesofágico (ETE) se encontró insuficiencia mitral y tricuspídea leves; no se observaban imágenes de trombos ni de vegetaciones. Fondo de ojos: sin lesiones. Serología para VIH, virus hepatitis C, reacción de Huddleson, citomegalovirus, Epstein-Barr, todas negativas. Tomografía por emisión de positrones (PET) de cuerpo entero: sin hallazgos significativos. Hemocultivos: 1 de 3 positivo para *Campylobacter fetus* subesp *fetus*.

Se inicia tratamiento con ertapenem 1 g intravenoso/día, con evolución clínica favorable, defervescencia rápida en 48 horas, medicación que recibió durante 26 días. Antes de la suspensión de la medicación, se realizó ETE sin vegetaciones y los hemocultivos de control resultaron negativos. A la semana de la suspensión de ertapenem presenta fiebre y diarrea mucopurulenta. Se toman tres muestras de hemocultivo y se obtiene en las tres desarrollo de *Campylobacter fetus* subesp *fetus*. El estudio de reacción en cadena de la polimerasa para toxina de *Clostridium difficile* en heces resulta positiva. Recibe tratamiento con vancomicina oral, luego metronidazol oral, con mejoría clínica de diarrea, y el control posterior para toxina *Clostridium difficile* resultó negativo. El paciente es internado en un centro de cirugía cardiovascular (Instituto Cardiovascular de Rosario) ante la posibilidad de infección endovascular asociada con el cable del marcapasos.

Se efectúa nueva ETE que no revela imágenes compatibles con vegetaciones. Se discute el caso en un seminario interdisciplinario y se decide efectuar tratamiento médico sin remoción del marcapasos, debido a que el equipo de cirugía cardiovascular y hemodinamia fundamenta los riesgos del retiro de marcapasos en cirugía a corazón abierto si no fuera posible el retiro por guía hemodinámica. Inicia tratamiento con meropenem 1 g intravenoso cada 8 horas durante ocho semanas más azitromicina 500 mg por vía oral cada 24 horas el último mes. Continúa tratamiento con ciprofloxacina 500 mg cada 12 horas más azitromicina 500 mg/día por 28 días más (en total, tres meses de tratamiento). Se obtiene rápida resolución del síndrome febril, VSG 35 mm en la primera hora. Hemocultivos de control: negativos. Control evolutivo favorable posterior, asintomático durante dos meses, al cabo de los cuales comienza con episodios aislados de fiebre de hasta 38°C y sudoración nocturna. Al examen físico se detecta hepatomegalia no dolorosa; el resto, sin particularidades. Laboratorio: glóbulos blancos: 13 400/μl, 82% de polimorfonucleares; VSG: 40 mm en la

primera hora, hepatograma normal, proteína C-reactiva: 48 mg/dl (valor normal hasta 6 mg/dl). Se vuelve a obtener en cuatro de seis muestras de hemocultivos desarrollo de *Campylobacter fetus* que resultó sensible a meropenem, imipenem, gentamicina, cefotaxima, amoxicilina-clavulánico, colistina, ampicilina, cefalotina, ampicacina, ciprofloxacina y piperacilina más tazobactam; resistente a trimetromprima-sulfametoxazol. ETE: sin imágenes de vegetación en válvulas cardíacas ni cable de marcapasos. Inicia tratamiento con ertapenem intravenoso 1 g/día más azitromicina 500 mg/día vía oral.

El paciente se hallaba afebril desde el inicio de la medicación. Se realiza PET con tomografía computarizada (PET-CT) de cuerpo entero, sin hallazgos significativos. Se plantea consulta interdisciplinaria de segunda opinión en el Hospital de la Universidad Austral para definir tratamiento antibiótico de bacteriemia recurrente por *Campylobacter fetus*, otros estudios diagnósticos a solicitar y eventual retiro del marcapasos. Se traslada a otro nosocomio. Se retira el marcapasos, cuyos cables se envían a microbiología, que informa cultivo negativo. Con el paciente estable se coloca otro marcapasos efectuándose tratamiento de 21 días con ceftriaxona 2 g intravenosos por día. El paciente evoluciona favorablemente con control clínico y hemocultivos negativos durante un año.

■ Discusión

La bacteriemia debida a *C. fetus* se ha observado principalmente en pacientes inmunosuprimidos.¹ Font y colaboradores encontraron que el 90% de una serie de 30 pacientes con bacteriemia por

Campylobacter tenían algún tipo de inmunodepresión.⁵ Nielsen y col., en Dinamarca, refieren que la bacteriemia por este género es rara y tiene lugar en 2.9/1 000 000 de personas/año, la mayoría es debida a *C. jejuni* (37 casos, y *C. fetus*, 3 casos).⁶ Al comparar pacientes con enteritis y enfermos con bacteriemia establecieron que estos últimos tienen más comorbilidades (enfermedad cardiovascular, neoplasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión cerebrovascular o diabetes), inmunosupresión, alcoholismo, cirugía mayor gastrointestinal previa o infección por VIH. Prendki y col. relatan ocho casos de bacteriemia por este género en pacientes con infección de articulación protésica y hallaron que la mayoría son ancianos e inmunosuprimidos.⁷

Nuestro paciente no presentaba inmunodepresión ni tratamiento inmunosupresor pero era de edad avanzada. Nagy y Hla presentaron un caso de sepsis por *C. fetus* en un paciente inmunocompetente por complicación hematólogica y colitis ulcerosa.⁸ La diabetes es una enfermedad concomitante que ha sido observada en pacientes con bacteriemia.⁹ La edad avanzada ha sido mencionada por varios autores.^{6,7,9} De una serie de 46 casos analizada, ninguno recayó dentro de los 365 días,⁶ pero ha sido referido un caso con bacteriemia persistente.³ La bacteria suele ser sensible a meropenem, imipenem, aminoglucósidos, ampicilina, cefalotina, ampicacina, ciprofloxacina y cloranfenicol.¹⁰ Nuestro paciente era anciano, diabético y recayó con bacteriemia por la misma bacteria después de curar su primer episodio. No tenía enfermedad ni tratamiento inmunosupresor. La cura se obtuvo luego de la remoción del foco probable.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siic.salud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

CLSI, *Clinical and Laboratory Standards Institute*; VSG, velocidad de sedimentación globular; ETT, ecocardiograma transtorácico; ETE, ecocardiograma transesofágico; PET, tomografía por emisión de positrones; PET-CT, tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada.

Cómo citar este artículo

Teglia O, Borda N, García A, Notario R. Bacteriemia recurrente debida a *Campylobacter fetus* en un paciente sin inmunodepresión. *Salud i Ciencia* 20(7):761-2, Ago 2014.

How to cite this article

Teglia O, Borda N, García A, Notario R. Recurrent *Campylobacter fetus* bacteriemia in a patient without immunosuppression. *Salud i Ciencia* 20(7):761-2, Ago 2014.

Bibliografía

1. Monno R, Rendina M, Ceci G, Rizzo C, Luzzi I, Francavilla A, Rizzo G, Ierardi E. *Campylobacter fetus* bacteremia in an immunocompromised patient: case report and review of the literature. *New Microbiol* 27:281-5, 2004.
2. Borda N, Gambandé T, Notario R. Dos casos de enteritis con bacteriemia por *Campylobacter jejuni*. *Medicina* (Buenos Aires) 66:450-52, 2006.
3. Neuzil KM, Wang E, Haas DW, Blaser MJ. Persistence of *Campylobacter fetus* bacteremia associated with absence of opsonizing antibodies. *J Clin Microbiol* 32:1718-20, 1994.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for antimicrobial dilution and disk susceptibility testing

of infrequently isolated or fastidious bacteria. Approved guideline M45-A. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, 2006.

5. Font C, Cruceta A, Moreno A, Miró O, Coll Vinent B, Almela M, Mensa J. Estudio de 30 pacientes con bacteriemia debida a *Campylobacter* spp. *Med Clin (Barc)* 108:336-40, 1997.
6. Nielsen H, Hansen KK, Gradel KO, Kristensen B, Ejlertsen T, Ostergaard C, Schenheyder HC. Bacteremia as a result of *Campylobacter* species: a population-based study of epidemiology and clinical risk factors. *Clin Microbiol Infect* 16:57-61, 2010.
7. Prendki V, Marmor S, Zeller V, Lhotellier L, Mégraud F, Desplaces N. *Campylobacter* infection after prosthetic hoin surgery. *Scand J Infect Dis* 45:706-10, 2013.

8. Nagy MT, Hla SM. *Campylobacter fetus* sepsis in an immunocompetent patient with haematological complication. *BMJ Case Rep* pii: bcr2013008610. Doi: 10.1136/bcr-2013-008610, 2013.
9. Ledina D, Ivic I, Karanovic J, Karanovic N, Kuzmicic N, Ledina D, Puljiz Z. *Campylobacter fetus* infection presenting with bacteremia and cellulitis in a 72-year-old man with an implanted pacemaker: a case report. *J Med Case Rep* 6:414, 2012.
10. Fitzgerald C, Whichard J, Nachamkin I. Diagnosis and antimicrobial susceptibility of *Campylobacter* species. En Nachamkin I, Szlymski CM, Blaser MJ (ed.), *Campylobacter* 3rd ed. ASM Press, Washington, pp. 227-243, 2008.

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 Actualización Científica sin Exclusiones (ACisE), publica en esta sección de Salud(i) Ciencia entrevistas, artículos e informes territoriales o especializados de calificados profesionales comprometidos con la salud de Iberoamérica.

Cena de parto (*Escena del parto*): experiências e (y) percepções dissidentes de saúde e de bem-estar (*salud y de bienestar*)

Childbirth: experiences and varying perceptions of health and well-being

Rosamaria Carneiro

Cientista Social, Professora, Departamento de Saúde Coletiva, Universidade de Brasília, Campinas, Brasil

Acceda a este artículo en siicsalud	
	<p>Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)</p> <p> Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora, autoevaluación.</p>

Este trabalho* apresenta as percepções (*presenta las percepciones*) de parto de mulheres que, no em (*en el*) Brasil contemporâneo, têm procurado (*han buscado*) parir da (*de la*) "maneira mais natural possível". Ao fazê-lo (*Al realizar esto*), traz à tona outras leituras (*se alcanzan otras perspectivas*) sociais de dor (*dolor*), de corpo feminino e de (*y de*) parto, descolando a (*dejando a un lado*) a negatividade, bastante persistente em nosso imaginário, para uma positividade que resvala para os (*se aproxima a los campos*) da sexualidade e da espiritualidade. Nesse (*En este*) sentido, o parto aparece como experiência sexual e prazerosa (*y agradable*), assim como de uma espiritualidade imanente e vivida através do corpo. E assim, tais (*Y así, estas*) mulheres parecem colocar em jogo (*en juego*) premissas há muito tempo (*hace mucho tiempo*) consolidadas, indicando outras políticas do corpo feminino.

Para os grupos de mulheres adeptas de outros (*que adhieren a otros*) modos de parir que não a (*no son la*) cesárea e ou (*y el*) modelo tecnocrático-hospitalar, a dor do trabalho (*el dolor del proceso*) de parto parece operar em outro registro, que não o da desordem e (*que no es del desorden y*) de algo a ser evitado. Dispostas a "sentir o parto", parecem ir ao encontro das (*al encuentro de las*) contrações, das emoções e do descontrole, dando passagem para (*permitiendo*) percepções de saúde que seriam atravessadas pela (*por la*) sexualidade e pela espirituali-

dade, por noções de êxtase e (*sensaciones de éxtasis y*) de transe. Diante disso (*Frente a esto*), pretende-se explorar se e como tais (*como tales*) experiências e percepções têm desalojado a (*han separado la*) prática médica da (*de la*) "biopolítica", tematizando (*poniendo en tema*), para tanto, suas impressões e atitudes à luz da (*y actitudes frente a la*) lógica das intensidades e dos afetos (*y de los afectos*), de novos modos de subjetivação e da possibilidade de outras moralidades, que não mais a da (*no son más de la*) histeria e a da (*y de la*) fragilidade dos corpos das mulheres.

Se assim é e em (*Si así es y en*) outro sentido têm se posicionado as adeptas do "parto humanizado", quais seriam as (*cuáles serían las*) consequências de suas narrativas no que tange aos (*en lo que se refiere a los*) processos de subjetivação feminina na (*en la*) contemporaneidade? Ou então, quanto às (*O entonces, en lo que se refiere a las*) moralidades dos (*de los*) corpos, como poderíamos pensar, a partir disso (*de esto*), na (*en la*) representação do corpo grávido (*del cuerpo embarazado*), existiriam outras moralidades sexuais? Entre as adeptas do parto humanizado, existe um manejo de técnicas de cuidado de si, um mínimo esboço do (*esbozo de lo*) que entendem ser (*se entiende como*) correto e incorreto, uma relação diferente com o risco e com o medo, com as hierarquias (*con el riesgo y con el miedo, con las jerarquías*) entre médicos e pacientes, aspectos estes que parecem indicar outro imaginário de corpo e de subjetividade feminina, dissonante do ditado (*distinto del dictado*) por discursos de controle anteriores, tanto por parte da Igreja (*por parte de la Iglesia*), quanto da Medicina ou do Direito (*o de la Justicia*),



todos pensados a partir do ocidente (*de occidente*). Pelo que parece, elas tentam (*ellas intentan*) estabelecer outro diálogo com a figura materna, moldando essa subjetividade não mais como a da "mãezinha" (*no más como de la "madrecita"*), que necessariamente sofre e (*sufre y*) "padece no (*en el*) paraíso", a partir do corpo frágil

e perigoso, ou seja, a (*es peligroso, o sea*), la víctima de sua própria anatomia; bem ao contrário (*bien el opuesto*), esses grupos de mulheres parecem buscar conferir outra tonalidade a essa subjetividade, a saber, mais processual.

É certo (*Es cierto*) que, para alguns teóricos, o movimento ao redor do (*en el entorno del*) parto humanizado viria somente reforçar ou (*solamente vendría a reforzar*) reiterar mitos anteriores, como o de que a mulher está para a natureza e o homem (*y el hombre*) para a cultura e o do (*y del*) amor materno. Não obstante, em nosso entender, essas outras práticas de parto carregariam (*cargarían*), junto dessa possibilidade, também sinais da (*señales de la*) existência de outros processos de subjetivação e de outras moralidades de corpo feminino, leituras (*lecturas*) de outras corporalidades, tanto por parte das (*de las*) gestantes, parturientes e “já paridas” (*“ya paridas”*), quanto por parte de seus companheiros e, por último, de alguns dos profissionais de saúde adeptos do ideário do de las ideas del parto humanizado. Se a doença vem assim (*Si la enfermedad viene así*) caracterizada, a saúde e o bem-estar teriam seus (*tendrían sus*) contornos alargados, congregando a necessidade de uma visão para além do (*una visión más allá del*) corpo físico, que levasse em (*tendría en*) consideração a própria trajetória daquela que gesta e está (*de aquella que gesta y está*) parindo, somada a aspectos, uma vez mais, da (*del*) ordem do espírito e do sexual, linhas caracterizadoras da “partolândia”; um estado

considerado satisfatório. Poderíamos pensar aqui, na falta de um termo mais (*a falta de un término más*) original, numa noção (*en una noción*) de saúde sistêmica. Ou em uma (*O en una*) saúde atravessada e composta também pelas emoções, sentimentos e sensações, na qual a dor (*en la cual el dolor*), ocidentalmente construída, encontraria, como também já pudemos (*como también podemos*) tematizar, outras possibilidades de inscrição (*inscripción*). Essas percepções de saúde e de bem-estar teriam, por tudo isso, uma relação diferente com o risco e com o medo, pois subvertem a (*porque invierten la*) lógica ou a relação de causa-consequência entre um e outro até uo (*y otro hacia*) operantes quando o assunto é a parturição (*es el parto*).

Digo dessa maneira porque, para parir de modo saudável, as mulheres do “parto humanizado”, mesmo sentindo medo e temendo o risco, ao invés de protegerem-se (*en vez de protegerse*), resguardando-se do que, porventura, pode ocorrer, apostam e dispõem-se (*apuestan y se disponen*) a ambos, colocando-se perante o desconhecido (*frente a lo desconocido*), “com o que não se sabe onde vai dar”, ainda que isso não (“*con lo que no sabe adónde va a llegar*” *mientras eso no*) implique num rechaço (*un rechazo*) integral da tecnologia e do conhecimento médico, posto que, exageros à parte (*porque, sin exagerar*), quase todas procuram (*casi todas buscan*), minimamente, refletir (*reflejar*) sobre modelos, métodos, locais e profissionais de parto.

***Nota de la redacción:** La autora hace referencia al trabajo publicado en *Ciencia & Saúde Coletiva* 18(8):2369-2378, Ago 2013. Los lectores que precisen el artículo completo pueden solicitarlo gratuitamente a la Biblioteca Biomédica (BB) SIIC de la Fundación SIIC para la promoción de la Ciencia y la Cultura.

Cómo citar este artículo / Como citar este artigo: Carneiro R. Cena de parto (*Escena del parto*): experiências e (y) percepções dissidentes de saúde e de bem-estar (*salud y de bienestar*). *Salud i Ciencia* 20(7):763-4, Ago 2014.

How to cite this article: Carneiro R. Childbirth: experiences and varying perceptions of health and well-being. *Salud i Ciencia* 20(7):763-4, Ago 2014.



Use el Código Respuesta Rápida para acceder a siicsalud

El Código de Respuesta Rápida (CRR) permite enviar o copiar la revista completa o el artículo, caso clínico o entrevista de su elección.

Proceda de la siguiente manera:

- Enfoque la cámara de su teléfono móvil del tipo *Smartphone* (u otro dispositivo de mano con cámara y GPRS) al Código Respuesta Rápida (CRR) impreso en los informes, obtenga una foto de él o simplemente aguarde unos segundos.
- El sistema lo llevará automáticamente a la página del artículo en www.siicsalud.com.
- El CRR de *Salud(i)Ciencia* también puede ser leído, con un resultado similar, por las cámaras de su computadora portátil o la PC de escritorio.
- Para facilitar el desempeño de su equipo utilice los programas gratuitos de lectura del CRR (**QR-code**, de acuerdo con las siglas del nombre en inglés) en <http://tinyurl.com/y2lh2tc>. Para conocer otras aplicaciones sin cargo consulte <http://tinyurl.com/2bw7fn3> o <http://tinyurl.com/3ysr3me>.

Comorbilidad, estado de salud y calidad de vida en ancianos internados con demencia y sin ella

Comorbidity, health status and quality of life of institutionalized elderly with and without dementia

Carmen Rodríguez-Blázquez
Psicóloga, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Maria João Forjaz
Escuela Nacional de Salud Pública, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Acceda a este artículo en **siicsalud**



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

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

El concepto de comorbilidad se define como la coexistencia de condiciones de salud en un paciente, de tal manera que sus síntomas, evolución y tratamiento interactúan, lo que complica el manejo y la atención a estos enfermos. Las tasas de prevalencia de comorbilidad son altas en la población mayor de 65 años (del 40% al 50%, según los estudios), y se incrementan con la edad, lo que convierte su investigación en una prioridad debido a las consecuencias que tiene para los servicios sociosanitarios y para la sociedad en general.

Existen diversos estudios que han analizado la relación entre comorbilidad, estado de salud y calidad de vida en las personas mayores. En general, la comorbilidad afecta negativamente la percepción del estado de salud y la calidad de vida, aunque los distintos estudios difieren en la importancia que cada enfermedad, su progresión y sus síntomas tienen en esta relación. En este sentido, la comorbilidad se conceptualiza como un factor intermedio entre los procesos fisiológicos y los resultados de salud, principalmente el estado funcional y la calidad de vida.

La demencia, que afecta a entre el 5% y el 15% de la población mayor de 65 años, es una de las causas más importantes de discapacidad en este grupo etario, y con frecuencia cursa a la vez con distintas condiciones de salud tales como la hipertensión, la diabetes y los problemas cardiovasculares. Las personas mayores que padecen enfermedades físicas crónicas, y especialmente aquellas con demencia o que viven en una residencia, son una población de especial interés por su situación de fragilidad, que les hace precisar de cuidados y recursos sociales y sanitarios adecuados que les permitan mantener una buena calidad de vida a un costo razonable.

Es por ello que se analizó la relación entre comorbilidad y calidad de vida en personas mayores de 60 años,

internadas, con demencia y sin ella,* para identificar los factores que inciden en esta relación y las diferencias existentes entre los dos grupos. Los datos se extrajeron de dos encuestas nacionales sobre calidad de vida en personas mayores en residencias, que incluían 759 personas en total (234 residentes sin demencia y 525 con demencia).

En ambas encuestas se recogió información sociodemográfica, así como las puntuaciones de las siguientes escalas: el índice EQ-5D para medir la calidad de vida relacionada con la salud, la escala visual analógica (EQ-EVA) para el estado de salud actual, el número de condiciones crónicas mediante el *Cumulative Illness Rating Scale* para geriatría en el caso de comorbilidad, el índice de Barthel para el estado funcional y el *Short Portable Mental Status Questionnaire*, para evaluar el estado cognitivo. Aunque las escalas EQ-5D y EQ-EVA son autoadministradas, en el grupo de las personas con demencia fueron completadas por un cuidador con un buen conocimiento del residente.

La muestra estaba compuesta por un 77.3% de mujeres y presentó una media de edad de 84.2 años (desviación típica: 7.2). Se observó que el grupo de personas con demencia era de mayor edad, tenía un mayor porcentaje de mujeres y un menor nivel educativo. También mostró peores resultados en las escalas aplicadas: las personas con demencia presentaban peor estado de salud y calidad de vida y tenían mayor dependencia funcional que las personas sin demencia (pruebas de Mann-Whitney y ANOVA: $p < 0.001$).

En relación con la comorbilidad, el porcentaje de personas que presentaban dos o más condiciones crónicas de salud (excluyendo la demencia) fue del 96.8%, los problemas musculoesqueléticos, como la artrosis, y los genitourinarios, como la incontinencia urinaria, fueron los problemas más frecuentes. En el grupo de residentes sin demencia, las alteraciones musculoesqueléticas fueron la condición más frecuente, mientras que los trastornos de memoria fueron

el cuadro más prevalente en el grupo de residentes con demencia. Este grupo presentó unos porcentajes de problemas de visión, insomnio, alergias y dolores de cabeza significativamente inferiores al grupo sin demencia, aunque mostró tasas significativamente superiores de problemas genitourinarios (prueba de *chi* al cuadrado: $p < 0.008$).

Lo más relevante del estudio es que se encontró una interacción entre padecer demencia y la comorbilidad



(excluyendo los ítems relativos a problemas de memoria y demencia) (ANCOVA: $p < 0.001$). Así, en el grupo de residentes con demencia y seis o más cuadros crónicos de salud, la puntuación de la escala de estado de salud EQ-EVA fue significativamente más baja que en el grupo de residentes con demencia y menos de seis condiciones de salud. Esta interacción no apareció para el resto de las escalas ni para el grupo de residentes sin demencia. Además, las personas con demencia que presentaban problemas de visión, problemas bucodentales o genitourinarios, mostraron peor estado de salud en la escala EQ-EVA que en la muestra de personas sin demencia, independientemente de la edad y el sexo.

De este estudio se pueden extraer conclusiones e implicaciones importantes para el cuidado de personas mayores internadas con demencia y sin ella. El conocimiento de las enfermedades crónicas más prevalentes que afectan a las personas mayores que viven en residencias puede resultar de utilidad para detectar necesidades y priorizar intervenciones en este grupo de población. Los grupos de afecciones más prevalentes en nuestro estudio, los trastornos musculoesqueléticos y los genitourinarios, son considerados de riesgo para la internación y para la aparición de dependencia funcional. Además, es de interés conocer qué asociaciones entre enfermedades crónicas implican mayor deterioro en el estado de salud y la calidad de vida en las personas mayores. Por ejemplo, la

relación detectada entre la existencia de problemas de visión, bucodentales o genitourinarios y un peor estado de salud en las personas con demencia puede alertar a los profesionales de salud y cuidadores de estas personas sobre un posible deterioro de su estado de salud y calidad de vida y permitir la intervención más apropiada.

Los estudios previos han encontrado que aunque las personas con demencia tienen una alta prevalencia de síntomas físicos, suelen calificar su estado general de salud como bueno. Sin embargo, en este estudio se recurrió a los cuidadores para la valoración del estado de salud de las personas con demencia. La presencia de comorbilidad podría hacer que el cuidador valore el estado de salud del residente con demencia de forma negativa. A pesar de ello, la utilización de informantes para valorar el estado de salud o la calidad de vida de las personas con demencia es un método muy utilizado y validado en diversos estudios, ya que permite acceder a información que no es posible adquirir de otra forma.

En general, los resultados de esta investigación subrayan la necesidad de identificar las enfermedades y situaciones que influyen en la percepción del estado de salud y en la calidad de vida de las personas mayores que viven en residencias, sobre todo en aquellas que padecen demencia. Ello permitirá establecer prioridades en la atención e implementar intervenciones, programas, procedimientos y sistemas de organización que mejoren su calidad de vida.

*** Nota de la redacción:** Los autores hacen referencia al trabajo publicado en *International Psychogeriatrics* 25(7):1077-1084, Jul 2013. Los lectores que precisen el artículo completo pueden solicitarlo gratuitamente a la Biblioteca Biomédica (BB) SIIC de la Fundación SIIC para la promoción de la Ciencia y la Cultura.

Cómo citar este artículo: Rodríguez-Blázquez C, Forjaz M. Comorbilidad, estado de salud y calidad de vida en ancianos internados con demencia y sin ella. *Salud i Ciencia* 20(7):765-6, Ago 2014.

How to cite this article: Rodríguez-Blázquez C, Forjaz M. et al. Comorbidity, health status and quality of life of institutionalized elderly with and without dementia. *Salud i Ciencia* 20(7):765-6, Ago 2014.



1980 - 2014

Use el Código Respuesta Rápida para acceder a siicsalud

El Código de Respuesta Rápida (CRR) permite enviar o copiar la revista completa o el artículo, caso clínico o entrevista de su elección.

Proceda de la siguiente manera:

- Enfoque la cámara de su teléfono móvil del tipo *Smartphone* (u otro dispositivo de mano con cámara y GPRS) al Código Respuesta Rápida (CRR) impreso en los informes, obtenga una foto de él o simplemente aguarde unos segundos.
 - El sistema lo llevará automáticamente a la página del artículo en www.siicsalud.com.
 - El CRR de *Salud(i)Ciencia* también puede ser leído, con un resultado similar, por las cámaras de su computadora portátil o la PC de escritorio.
 - Para facilitar el desempeño de su equipo utilice los programas gratuitos de lectura del CRR (**QR-code**, de acuerdo con las siglas del nombre en inglés) en <http://tinyurl.com/y2lh2tc>.
- Para conocer otras aplicaciones sin cargo consulte <http://tinyurl.com/2bw7fn3> o <http://tinyurl.com/3ysr3me>.

Adesão ao (*Adhesión al*) tratamento anti-hipertensivo na (*en la*) atenção primária

Adherence to anti-hypertensive treatment in primary care

Edmarlon Giroto

Farmacêutico, Professor, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Brasil

Selma Maffei De Andrade

Enfermeira, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Brasil

Marcos Aparecido Sarria Cabrera

Médico, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Brasil

Tiem Matsuo

Médico, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Brasil

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

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

A hipertensão arterial tem se mostrado (*se muestra*) como um importante problema de saúde (*salud*) pública, sendo a (*y es el*) principal responsável pela (*por la*) morbimortalidade dos eventos cardiovasculares. Um dos (*Uno de los*) grandes desafios do tratamento anti-hipertensivo é sua adesão (*es su adhesión*), que pode ser influenciada por questões (*cuestiones*) financeiras, número de medicamentos prescritos, esquema terapêutico, efeitos (*efectos*) adversos dos medicamentos, dificuldades de acesso aos (*a los*) serviços de saúde, relação paciente-profissional de saúde, e características da doença (*de la enfermedad*) (crônica e assintomática).

Diante disso (*Frente a eso*), este trabalho* teve por objetivo determinar a adesão ao tratamento farmacológico e não-farmacológico da hipertensão arterial e identificar seus fatores (*sus factores*) associados na atenção primária em saúde. Para tal, realizou-se um levantamento dos (*relevamiento de los*) pacientes hipertensos cadastrados em uma (*registrados en una*) unidade de saúde da família de um município localizado no sul do (*en la región sur de*) Brasil, utilizando-se os dados do (*los datos del*) Sistema de Informação da Atenção Básica (SIAB), Sistema de Cadastro e Acompanhamento de Hipertensos e Diabéticos (Hiperdia) e aprazamentos (*y programaciones*) realizados na unidade de saúde. Após a (*Después de la*) determinação dos (*de los*) números de hipertensos cadastrados, realizou-se uma amostragem (*una muestra*) sistemática e estratificada por sexo e faixa etária (*y edad*), selecionando-se 385 para compor a amostra (*para la muestra*) de estudo. A estes pacientes foi aplicado um instrumento de coleta de dados (*recolección de datos*), com o qual se obteve (*con el cual se ha obtenido*) informações acerca da adesão ao

tratamento farmacológico e não-farmacológico (atividade física e dieta), além de (*más allá de*) dados socioeconômicos e demográficos, situação da saúde, tratamento da hipertensão arterial e acesso aos serviços de saúde.

Os pacientes hipertensos apresentaram média de idade de 58.9 anos, com cerca de 50% tendo estudado, no máximo, três anos. Verificou-se que 59.0% eram adeptos ao (*adherentes al*) tratamento farmacológico, 69.1% referiram mudanças na (*cambios en la*) alimentação após o diagnóstico de hipertensão arterial, e 17.7% relataram atividade física regular. Os principais motivos descritos pelos hipertensos para não-adesão foi o esquecimento (*fuleron el olvido*) (32.2%), achar que a (*pensar que la*) pressão arterial estava controlada (21.2%), efeitos adversos dos medicamentos (13.7%) e não apresentar sintomas (11.0%).

Os fatores que se mostraram associados ao tratamento farmacológico foram: idade entre 50 e 79 anos (RP [razão de prevalência] = 2.37; IC [intervalo de confiança] = 1.58-3.54), ter recebido ao menos uma (*al menos una*) consulta médica ao ano (*al año*) (RP = 1.29; IC = 1.07-1.55), não ingestão regular de bebidas alcoólicas (RP = 2.62; IC = 1.15-5.95) e infarto prévio (RP = 1.25; IC = 1.07-1.46). A realização de atividade física regular mostrou-se associada ao sexo masculino (RP = 1.52; IC = 1.01-2.29), a ter quatro anos ou mais (*con tener cuatro años de estudio o más*) (RP = 1.78; IC = 1.14-2.79), a ter recebido ao menos uma consulta médica ao ano (RP = 1.96; IC = 1.23-3.11), a diabetes mellitus (RP = 1.74; IC = 1.10-2.74) e o não relato (*y ningún antecedente*) de colesterol elevado (RP = 2.03; IC = 1.13-3.64). No caso da dieta, esta mostrou-se associada a menos de quatro anos de estudo (RP = 1.26; IC = 1.10-1.44) e a ter recebido ao menos uma consulta médica ao ano (RP = 1.21; 1.05-1.39).

O que chamou atenção nesta (*Lo destacado en esta*) investigação foi que consultas médicas mais frequentes mostraram-se associadas às três modalidades de adesão investigadas (farmacológica, atividade física e dieta), identificado em outros estudos sobre o assunto. Pode-se refletir duas (*Puede reflejar dos*) possibilidades sobre este assunto: a consulta médica pode favorecer e contribuir decisivamente para a melhora da adesão, ou seja, as (*o sea, las*) orientações emanadas das consultas podem motivar e estimular a melhor adesão; pacientes mais ade-



rentes são aqueles mais (*son los más*) preocupados com sua saúde, desta forma, acabam procurando os (*buscan los*) serviços com maior frequência, recebendo consultas médicas mais habitualmente.

Os resultados encontrados reforçam a (*refuerzan la*) importância de ações (*acciones*) interdisciplinares que podem contribuir para o manejo e controle da hipertensão arterial, as quais devem (*que deben considerar*) o hipertenso do ponto (*desde el punto*) de vista social e cultural,

valorizando seu ambiente e suas condutas individuais e coletivas (*y sus conductas individuales y colectivas*). Nesse sentido, as oficinas ou (*los talleres o*) grupos de trabalho podem ser importantes ferramentas (*instrumentos*) para complementar as ações individuais promovidas pelos serviços de saúde, possibilitando que os pacientes compartilhem (*compartan*) experiências e vivenciem saberes e práticas que facilitam a escuta (*la escucha*), o acolhimento e o vínculo com os profissionais de saúde.

* **Nota de la redacción:** Los autores hace referencia al trabajo publicado en *Ciencia & Saúde Coletiva* 18(6):1763-1772, Jun 2013. Los lectores que precisen el artículo completo pueden solicitarlo gratuitamente a la Biblioteca Biomédica (BB) SIIC de la Fundación SIIC para la promoción de la Ciencia y la Cultura.

Cómo citar este artículo / Como citar este artigo: Giroto E, Maffei De Andrade S, Sarria Cabrera MA, Matsuo T. Adesão ao (*Adhesión al*) tratamento anti-hipertensivo na (*en la*) atenção primária. *Salud i Ciencia* 20(7):767-8, Ago 2014.

How to cite this article: Giroto E, Maffei De Andrade S, Sarria Cabrera MA, Matsuo T. Adherence to anti-hypertensive treatment in primary care. *Salud i Ciencia* 20(7):767-8, Ago 2014.



Use el Código Respuesta Rápida para acceder a siicsalud

El Código de Respuesta Rápida (CRR) permite enviar o copiar la revista completa o el artículo, caso clínico o entrevista de su elección.

Proceda de la siguiente manera:

- Enfoque la cámara de su teléfono móvil del tipo *Smartphone* (u otro dispositivo de mano con cámara y GPRS) al Código Respuesta Rápida (CRR) impreso en los informes, obtenga una foto de él o simplemente aguarde unos segundos.
 - El sistema lo llevará automáticamente a la página del artículo en www.siicsalud.com.
 - El CRR de Salud(i)Ciencia también puede ser leído, con un resultado similar, por las cámaras de su computadora portátil o la PC de escritorio.
 - Para facilitar el desempeño de su equipo utilice los programas gratuitos de lectura del CRR (**QR-code**, de acuerdo con las siglas del nombre en inglés) en <http://tinyurl.com/yzlh2tc>.
- Para conocer otras aplicaciones sin cargo consulte <http://tinyurl.com/2bw7fn3> o <http://tinyurl.com/3ysr3me>.

Estudios descriptos por sus mismos autores editados en revistas biomédicas clasificadas por SIIC Data Bases.

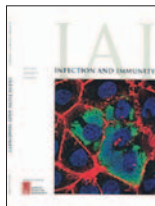
La producción científica de origen iberoamericano publicada en revistas de lengua inglesa alcanza una limitada distribución entre los profesionales de América Latina, España y Portugal. Por esta causa, la sección Crónicas de autores ofrece un puente de comunicación entre autores y lectores del mismo origen.

Las páginas de siicsalud de la sección Crónicas de autores contienen información adicional relacionada con los autores: referencias bibliográficas, citas bibliográficas de trabajos anteriores del autor, domicilio de correspondencia, teléfono, correo electrónico, dirección de la revista en Internet, citas en Medline y SIIC Data Bases, palabras clave, etc.

Salmonella enterica induce inflamación articular a través del aumento en la expresión de interleuquina 17

Mariángeles Noto Llana

Universidad de Buenos Aires, Argentina



Noto Llana describe para SIIC su artículo editado en *Infection and Immunity* 80(6):2231-2239, Jun 2012.

La colección en papel de *Infection and Immunity* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2000. Indizada en Agrícola, Biosciences Information Service of Biological Abstracts (Biosis), Current Awareness in Biological Sciences, Index Medicus/Medline, Embase/Excerpta Medica, Science Citation Index y SIIC Data Bases.



www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siicsalud.com/lmr/ppselecthtml.php

Buenos Aires, Argentina (especial para SIIC)

Salmonella enterica es un patógeno que puede generar diversas afecciones en el ser humano. Entre ellas se encuentra la enterocolitis, inflamación intestinal generada por la ingesta de la bacteria.¹ Esta condición puede inducir secuelas en tejidos distantes, como las articulaciones. Éste es el caso de la artritis reactiva (ARe), sinovitis aséptica y con posibilidades de evolucionar a la cronicidad.² La observación de estas repercusiones distantes es interesante, ya que no existe un vínculo anatómico entre estos dos órganos. En cuanto a la posible patogenia de las ARe en general, numerosos estudios han demostrado, de forma inequívoca, la persistencia de antígenos bacterianos en células de sangre periférica y en líquido sinovial en pacientes con espondiloartritis anquilosante. Dada la detección de células T reactivas a antígenos bacterianos en la articulaciones, es tentador plantear la hipótesis que los linfocitos T vírgenes son cebados por antígenos bacterianos en la mucosa intestinal inflamada. Desde allí circulan y son guiados hacia el tejido sinovial (*homing*), donde inducen inflamación articular.^{3,4}

En los países en vías de desarrollo, un tercio de las ARe están asociadas con la enterocolitis por *Salmonella*.⁵ Sin embargo, no existe un modelo animal adecuado para el estudio de esta entidad patológica. Por este motivo, el primer objetivo de nuestro trabajo fue generar un modelo murino de fácil reproducibilidad que permita estudiar la patogenia de las ARe luego de la enterocolitis por *Salmonella enterica* serovar *Enteritidis*.

De esta manera, ratones BALB/c recibieron por vía oral 20 mg de estreptomycin 24 horas antes de la inoculación intragástrica con 103 a 104 unidades formadoras de colonias (UFC) de *S. enteritidis*. Así, se genera

enterocolitis en los ratones, autolimitante, similar a la observada en seres humanos. La inflamación intestinal juega un papel crucial en la aparición de las ARe.⁶ Teniendo en cuenta esto, analizamos la expresión de moléculas inflamatorias relacionadas tanto con la lesión intestinal como con la articular. Entre ellas, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y la interleuquina 17 (IL-17) son algunas de las citoquinas más importantes relacionadas con la enterocolitis por *Salmonella*.^{7,8} a su vez, desempeñan un importante papel en la generación de artritis.⁹ Los animales con enterocolitis por *Salmonella* presentaron un aumento significativo de ambas moléculas con respecto a los ratones sin infectar, a los dos días posteriores a la infección. Cinco días después de la infección por *Salmonella*, encontramos aumentada 30 veces la expresión de IL-17 en el ganglio mesentérico, determinado por la técnica de qPCR. En este mismo momento, establecimos la existencia de cambios histológicos en la membrana sinovial (caracterizado como sinovitis moderada, entre 3 y 5 capas de hiperplasia de sinoviocitos). Sin embargo, ni la expresión de IL-17 ni de TNF-alfa estaba aumentada en ese tejido. No obstante, en la rodilla fue detectado por ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) un aumento de los valores de TNF-alfa. La aparición temprana de la lesión articular fue acompañada de un aumento en la expresión de IL-17 en los ganglios poplíteo e inguinal (ambos drenantes de la rodilla). Realizamos estudios complementarios utilizando una cepa mutante isogénica de *Salmonella*, a la cual denominamos Delta-*invG*, por tener defectuoso el sistema de secreción de tipo tres codificado en la isla de patogenidad de tipo uno. La infección con 107 UFC de Delta-*invG*, indujo enterocolitis histológicamente similar a aquella generada por la cepa silvestre. Es interesante destacar el hecho de que, a pesar de la alta dosis infectante usada, la mutante no indujo la expresión de IL-17 intestinal. Más aun, los animales con enterocolitis por Delta-*invG* no presentaron sinovitis. Por último, decidimos estudiar el efecto de la neutralización de IL-17 en ratones infectados por *S. enteritidis*. Observamos que el uso de un anticuerpo monoclonal anti-IL-17 previno tanto la sinovitis como el incremento de TNF-alfa en las articulaciones. Estos resultados en conjunto sugieren que la IL-17 participa en la generación de ARe inducida por *Salmonella* mediante la inducción de TNF-alfa articular. A su vez, el modelo de enterocolitis propuesto también será útil para el estudio de tratamientos preventivos y terapéuticos.

Tuberculosis extrapulmonar: aspectos diferenciales y papel del 16S ARNr en orina

Jesús Fortín

Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España



Fortín describe para SIIC su artículo editado en *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 18(4):478-485, Abr 2014.

La colección en papel de *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. Indizada en Index Medicus/MEDLINE, MEDLARS, EMBASE/Excerpta Medica, SciSearch, Medical Documentation Service, Current Contents/Clinical Medicine, Science Citation Index y SIIC Data Bases.



www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siicsalud.com/lmr/ppselecthtml.php

Madrid, España (especial para SIIC)

La evolución de la tuberculosis (TB) en los países industrializados ha cambiado considerablemente debido al papel menos importante de los pa-

trones de resistencia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), las comorbilidades, el envejecimiento y la inmigración. Aunque el número total de casos de TB ha disminuido, la reducción en el número de pacientes con tuberculosis extrapulmonar (TBEP) ha sido más lenta, lo que resulta en un aumento proporcional de esta variedad en comparación con la TB pulmonar (TBP). Aunque esta relación varía de acuerdo con las enfermedades asociadas, el origen étnico y la ubicación geográfica, en muchas naciones industrializadas se ha verificado un aumento en el porcentaje de TBEP. Los datos del sistema europeo de vigilancia y de la antigua red EURO-TB en el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (Estocolmo, Suecia), revelaron un total de 167 652 casos de TBEP en los 30 estados miembros, entre 2002 y 2011. El porcentaje de casos de TBEP en Europa, por lo tanto, aumentó del 16.4% en 2002 al 22.4% en 2011. Se definió TBEP a la participación extrapulmonar con compromiso pulmo-

nar concomitante o sin éste, sobre la base de las directrices de la *American Thoracic Society* y los *Centers for Disease Control and Prevention*. Se consideró TBEP en presencia de un aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis* de un foco no pulmonar (incluido el líquido pleural o una biopsia pleural), o bien fue confirmada histológicamente en los pacientes con TB demostrada por cultivo. Se excluyeron las formas de TB en el aérea otorrinolaringológica (excepto linfadenitis), ya que se considera un origen pulmonar. La TB se consideró multifocal si afectaba diferentes sitios anatómicos no contiguos. La TB miliar (diseminada) fue definida en presencia de rasgos característicos en una radiografía de tórax. Se consideraron con nivel socioeconómico bajo a los pacientes que no eran económicamente independientes y habían pasado algún tiempo durante los últimos 5 años en albergues o centros de personas sin hogar.

La curación de la TB fue establecida ante un tratamiento adecuado y la presencia de características clínicas y radiológicas que mostraban un resultado favorable a los 12 meses para casos susceptibles y a los 48 meses para casos multirresistentes. En los pacientes que habían abandonado un tratamiento previo y en aquellos que habían recibido más de un curso de terapia, sólo el último episodio fue incluido en el análisis.

Todos los diagnósticos de TB fueron confirmados microbiológicamente por cultivo. Los sujetos con baciloscopia positiva no confirmada por cultivo fueron excluidos. Las muestras clínicas se procesaron por la técnica de TaqQuett y Tison y fueron inoculadas en medio sólido (de Coletso y de Löwenstein-Jensen) y en medio líquido (Versa Sistema TREK, anteriormente Sistema cultura ESP II, Thermo Microbiología Científico, Waltham, MA, EE.UU.). Se utilizaron sondas de ADN (Gen Probe, San Diego, CA, EE.UU.) y pruebas fenotípicas. Para el estudio de sensibilidad, las pruebas se realizaron contra las drogas de primera línea por el método de

Canetti, en medio líquido con antibiótico, de acuerdo con el protocolo del fabricante. Para el diagnóstico molecular se utilizó AMTD (Gen-Probe Inc), una técnica rápida isotérmica (428°C), basada en la amplificación de 16S ARNr. La transcriptasa inversa se utiliza para copiar ARNr a un híbrido de ADNc-ARN y, a continuación, se emplea un método quimioluminiscente con ADN específico. El AMTD (anteriormente DMT) fue la primera prueba en ser aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA), en 1995, para las muestras respiratorias con baciloscopia positiva; en el año 2000 la FDA la extendió a muestras con baciloscopia negativa. Este procedimiento se aplicó directamente en muestras clínicas, incluidos esputo, lavado broncoalveolar, tejido de biopsia y orina. Todos los procedimientos microbiológicos, incluso aquellos en orina, se realizaron antes de iniciar el tratamiento antituberculoso.

A diferencia de las formas pulmonares (TBP), las formas extrapulmonares (TBEP) pueden conllevar mayor dificultad diagnóstica y asociarse con una peor evolución. El presente trabajo recoge 330 casos de TBEP del total de 814 casos de TB observados en un hospital español durante 11 años. Casi la mitad (45%) de las TBEP cursaron con compromiso pulmonar. Las formas ganglionares fueron las más frecuentes (86.26%), si bien hubo un porcentaje elevado de formas miliares (60.2%) y multifocales (43.1%). La TBEP se asoció de forma independiente con una mayor mortalidad, en comparación con la TBP; también lo hicieron la infección por VIH y la edad.

Desde un punto de vista diagnóstico, es destacable que, en los pacientes en los que se determinó los niveles de proteína C-reactiva en orina mediante amplificación de 16S ARNr (25% de los enfermos), este parámetro resultó positivo en el 70% de las TBEP y sólo en el 18% de las TBP ($p < 0.001$).

Eficacia del tratamiento de consolidación en el linfoma folicular

Mariano Provencio

Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España



Provencio describe para SIIC su artículo editado en *Leukemia & Lymphoma* 55(1):51-55, Ene 2014.

La colección en papel de *Leukemia & Lymphoma* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2005. Indizada en Science Citation Index, CML Leukemia and Lymphoma, Current Contents/Life Sciences, Current Contents/Clinical Medicine, SciSearch, Research Alert, Medical Documentation Service, Index Medicus/MEDLINE, PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, Current Awareness in Biological Sciences, Reference Update, Sheffield University of Biomedical Information Service -Subis Database, Chemical Abstracts y SIIC Data Bases.



www.siicalud.com/tip/pp_distinguidas.htm
www.siicalud.com/lmr/ppselehtml.php

Madrid, España (especial para SIIC)

La principal causa del fracaso terapéutico en el tratamiento de los linfomas foliculares es la recaída, por lo que son necesarias nuevas estrategias terapéuticas para erradicar la enfermedad mínima residual. Una de estas estrategias es la radioinmunoterapia (RIT), que mediante el uso de anticuerpos monoclonales unidos a antígenos marcados con isótopos radiactivos, combina el efecto sinérgico de la radiación directamente en el tumor junto con la inmunoterapia.

El tositumomab-I-131 se ha estudiado como consolidación tras la primera línea de tratamiento con quimioterapia basada en el esquema CHOP en pacientes con linfoma folicular, consiguiendo una respuesta global del 90% y un 67% de respuestas completas. El Y90-ibritumomab tiuxetan también ha sido estudiado como consolidación en esta misma situación, y se alcanzó un aumento de la tasa de respuesta del 25% al 87% tras la consolidación.

El empleo de fludarabina y mitoxantrona como régimen de inducción, seguido de consolidación con Y90-ibritumomab tiuxetan, produjo una tasa de conversión a respuesta completa en el 60% de los pacientes que sólo habían conseguido respuesta parcial tras la quimioterapia. Estos estudios demuestran que la consolidación de la respuesta obtenida con RIT es una estrategia prometedora, especialmente en los pacientes con factores pronósticos desfavorables o de riesgo intermedio y alto.

En 2009, el Y90-ibritumomab tiuxetan fue aprobado como tratamiento de consolidación para pacientes con linfoma folicular que alcanzan una respuesta parcial o completa tras la primera línea de quimioterapia.

Sobre la base de datos preclínicos, nuestro grupo (GOTEL, www.grupolinomas.es) llevó a cabo un ensayo clínico mediante un esquema abreviado de CHOP-R, seguido de CHOP, en pacientes diagnosticados con linfoma folicular de riesgo intermedio y alto que previamente no habían recibido tratamiento.

Aquellos pacientes que respondieron a la terapia inicial recibieron tratamiento de consolidación con Y90-ibritumomab tiuxetan. Nuestro principal objetivo fue la determinación del incremento de la tasa de respuesta clínica. Los objetivos secundarios fueron la tasa de conversión, la duración de la respuesta, la supervivencia y la toxicidad.

Se eligieron pacientes mayores de 18 años, con linfoma folicular confirmado mediante biopsia, de grado I, II o III, previamente no tratados, con enfermedad medible, CD 20 positivos, puntaje ECOG 0-1. El estudio fue registrado en ClinicalTrials.gov (NCT00722930) y por las agencias reguladoras europeas (Eudra-CT 2007-003091-19).

Los pacientes recibieron tratamiento con CHOP-R cada 21 días por cuatro ciclos, seguido de dos ciclos de CHOP, sin rituximab. Los pacientes fueron evaluados tras el cuarto ciclo de CHOP-R, y aquellos que obtuvieron al menos respuesta parcial recibieron dos ciclos adicionales de CHOP.

El tratamiento de consolidación se realizó mediante Y90-ibritumomab tiuxetan, 0.4 mCi/kg, con una dosis máxima de 32 mCi, si los pacientes presentaban un buen perfil hematológico e invasión de la médula ósea menor del 25%, o bien 0.3 mCi/kg, en caso de un recuento de plaquetas entre 100 000/l y 150 000/l.

La respuesta al tratamiento se evaluó mediante los criterios modificados *International Workshop Response Criteria Guidelines*.

Entre abril de 2008 y abril de 2010 se incluyeron 30 pacientes, 17 hombres y 13 mujeres, con una media de edad de 54.8 años (intervalo: 34-76). Todos los pacientes recibieron todas las dosis de CHOP-R, CHOP e Y90-ibritumomab tiuxetan. No hubo retrasos o reducciones de la RIT.

Respecto de la toxicidad, no se registraron muertes relacionadas con el tratamiento. La toxicidad más frecuente fue hematológica y reversible. Sólo un enfermo tuvo anemia en grado 3-4, 17 pacientes tuvieron neutropenia de grado 3-4, y 14 individuos trombopenia de grado 3-4. Tras el tratamiento de inducción, 40% de los pacientes tuvieron respuesta completa y 60% presentaron respuesta parcial.

Luego de la terapia de consolidación, la tasa de respuesta completa fue del 76.6%, y la tasa de respuesta global, del 93.3%. Con un seguimiento medio de 26 meses (13-40), la mediana de supervivencia libre de progresión o de supervivencia global no se alcanzó. Nueve pacientes recayeron, y

un paciente murió de neumonía viral. El tiempo hasta el inicio de un nuevo tratamiento fue de 19.8 meses (3-36).

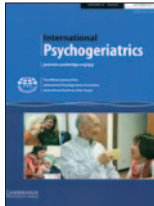
De acuerdo con otras investigaciones, concluimos que el tratamiento de consolidación con Y90-ibritumomab tiuxetan produce mejoría clínica, en comparación con la terapia de inducción, es un tratamiento efectivo y presenta una toxicidad manejable. En una situación similar, el

tratamiento de mantenimiento con rituximab tras la inducción ha demostrado mejorar la supervivencia libre de progresión, pero con un impacto en la supervivencia global no determinado. Por lo tanto, ambas estrategias pueden ser consideradas una buena opción en el tratamiento de estos pacientes y más aun para ser comparadas en un ensayo clínico en fase III.

Factores asociados con la mortalidad en personas mayores

Sergio Benabarre Ciria

Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS), Huesca, España



Benabarre Ciria describe para SIIC su artículo editado en *International Psychogeriatrics* 26(6):911-920, Jun 2014.

La colección en papel de *International Psychogeriatrics* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003.

Indizada en Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature (CINAHL) y **SIIC Data Bases**.



www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.salud.com/lmr/ppselect.htm

Huesca, España (*especial para SIIC*)

La gravedad de la enfermedad física y la edad están asociados de forma independiente con la mortalidad en las personas de edad avanzada. Por lo tanto, la gravedad de la enfermedad física parece ser un factor crucial en la asociación bidireccional entre la mortalidad y la depresión, que actúa como un factor de riesgo independiente para ambos.

Así, la relación entre la depresión y la mortalidad puede ser afectada por la gravedad de la enfermedad física, actuando esta última como variable de confusión. En este sentido, se podría plantear la hipótesis que las personas que mayores problemas físicos sufren tienden a deprimirse, pero lo que realmente influye con el riesgo de mortalidad es la problemática física. Creemos que para el futuro sería importante evaluar este tema desde una perspectiva general, ya que hay muchos factores relacionados con algo tan complejo como es la mortalidad y todo lo que en ella puede influir.

Los factores de riesgo para la mortalidad en personas mayores son de gran interés en la literatura científica. De la misma forma, la relación entre mortalidad y problemas psiquiátricos ha sido de gran interés en los últimos años. En este sentido, la relación entre depresión y mortalidad es un tema de gran interés en el que los diferentes estudios no se ponen de acuerdo.

Éste fue un estudio longitudinal y multicéntrico, con una muestra de 324 personas representativa de las personas mayores de 65 años que viven en la comunidad de Huesca (una provincia del norte de España). La muestra fue elegida de forma aleatoria y estratificada por edad, centros de salud y lugar de residencia. Se utilizó el censo de la tarjeta sanitaria. Además, se contó con la colaboración de 28 médicos de familia que se encargaron de recoger los datos de parte de la muestra.

Se obtuvo la siguiente información: datos de filiación, gravedad de los problemas físicos evaluada con el Índice Acumulativo de Enfermedad, datos psicosociales (sexo, edad, años de instrucción, relaciones sociales, eventos estresantes en el último año, red de convivencia, dependencia para las actividades de la vida diaria evaluada con el índice de Barthel), problemas médicos de la historia clínica (hipertensión arterial, arteriopatía periférica, insuficiencia venosa, hepatopatía, diabetes, hipercolesterolemia, déficit visual, déficit auditivo, tiroides, cardiopatía, polifarmacia considerada como la toma de más de seis fármacos, problemas neurológicos, traumatismo craneoencefálico, consumo de alcohol, consumo de tabaco) y sintomatología psiquiátrica y cognitiva (depresión, ansiedad, psicosis, deterioro cognitivo).

Como instrumentos se utilizaron la escala de depresión geriátrica de Yesavage, la subescala de ansiedad de Goldberg y el *Geriatric Mental State Examination* para los síntomas psicóticos. Respecto del deterioro cognitivo, éste fue evaluado con el *Mini-Mental State Examination* (MMSE), el test del reloj y la fluencia verbal categorial (animales nombrados en un minuto).

El estudio estadístico se realizó en tres fases: un análisis univariado de la distribución de frecuencias de las variables evaluadas. Se utilizó una estimación entre psicopatología y factores de riesgo, con intervalos de confianza del 95%. Un análisis bivariado para ver las relaciones entre las variables y la mortalidad. Para este último se utilizó un valor de $p < 0.05$; por último, se efectuó un análisis multivariado en el que los efectos de cada factor fueron estudiados con un modelo de regresión de Cox. Esto permite discriminar el efecto de cada factor ajustándolo por el resto de dichos componentes, para evitar el efecto de los factores de confusión.

De la muestra inicial, fueron evaluados 293 participantes; 64 personas fallecieron, lo que indica un índice de mortalidad del 5.3%. La prevalencia de sintomatología psiquiátrica fue del 46.1% de la muestra evaluada. Las personas de más edad presentan ocho veces más riesgo de mortalidad, que se incrementa exponencialmente respecto del grupo de edad. El riesgo de mortalidad es 53 veces mayor en las personas que padecen un problema físico grave.

No hay relación entre deterioro cognitivo y depresión con la mortalidad. De hecho, la condición física se correlacionó con la sintomatología depresiva. En este sentido, el porcentaje de participantes con síntomas de depresión se incrementa en función de la presencia de problemas físicos graves.

Autores prestigiosos que habitualmente escriben en idiomas no hablados en Iberoamérica describen en inglés sus estudios, recientemente publicados en revistas del mundo, y clasificados en SIIC Data Bases.

Propranolol for infant hemangiomas out of hospital

Roderick J. Phillips

Royal Children's Hospital, Victoria, Australia



Phillips describe para SIIC su artículo editado en *Journal of Paediatrics and Child Health* 48(10):902-906, Oct 2012. La colección en papel de *Journal of Paediatrics and Child Health* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2006. Indizada en CAB Abstracts, Current Contents, Embase, Medline, Science Citation Index, Scopus, Thomson Scientific ISI Web of Knowledge y SIIC Data Bases.



www.sicisalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.sicisalud.com/lmr/ppselecthtml.php

Victoria, Australia (especial para SIIC)

Infantile haemangiomas are common and can be found in 2%-10% of infants. These are the most common tumours of childhood, and usually appear shortly after birth. They typically grow for some months and then gradually shrink away. Most never require treatment.

However, some haemangiomas cause significant problems, such as obstruction of vision, blindness, distortion of facial features, airway obstruction, ulceration and permanent scarring and/or cosmetic deformity. Prior to 2008, the treatment of choice for such lesions was oral prednisolone. More recently, oral propranolol has been shown to be highly effective in stopping growth and causing more rapid disappearance of the tumour. It has now become the first line treatment for most troublesome haemangiomas.

Many centres have treated infants with propranolol in an outpatient setting with minimal monitoring, based on the long-term excellent safety record of propranolol in young children. Other major centres recommended extended hospital stays for all infants starting propranolol, including frequent monitoring and blood tests.

We now report our experience treating 200 children over a 30-month period. Almost all were treated as outpatients. The standard treatment schedule was to start with bd dosing at 0.5 mg/kg/dose for three days, followed by 1 mg/kg/dose bd from then on.

Parents had written instructions to withhold propranolol if the child was unwell for any reason. The average duration of treatment was 8 months, maximum 30 months. Patients were reviewed at 1 month and 4 months after commencement and then regularly each few months. Detailed clinical data was kept for all infants.

Professional quality photographs were taken at each visit and these formed the basis of the assessments of outcomes. All assessments were based on two parameters, the percentage reduction in size (bulk) and the percentage loss of colour. The responses were graded as follows: a) < 30% improvement - poor response; b) 30% to < 70% improvement - good response; c) 70% or more improvement - excellent response. In accordance with the expected sex distribution, 76% of infants were female. Most (136) haemangiomas were on the face, reflecting a referral

bias for more cosmetically troubling sites. Outcome assessment showed that 50% had an excellent result and 30% had a good result. In these infants, haemangiomas stopped growing and showed shrinking within days of starting propranolol. The rate of shrinking slowed after the first few weeks but shrinking continued. All large segmental facial lesions, including all patients with PHACE (Posterior fossa anomalies, Haemangioma, Arterial lesions, Cardiac abnormalities/aortic coarctation, Eye abnormalities, Sternal abnormalities) syndrome had a good or excellent result. Any infant with a large segmental facial haemangioma should be assessed for PHACE syndrome with cardiac outlet echocardiography and MRI/MRA brain and neck to assess for cerebral arterial dysplasia.

On theoretical grounds, giving propranolol might make a stroke more likely in such children. The decision as to whether to start propranolol immediately or to wait until after MRI/MRA results must take into consideration the extent of potential deformity / ulceration and the time delay to get imaging.

Surprisingly, 20% of children were assessed as having a poor result. This has not previously been reported and the reasons for this are unclear. The same doctor assessed adherence to treatment at all visits and we had no concerns that this was a factor in the poor responses. Similarly, poor bioavailability of propranolol from crushed tablets was also ruled out by chemical analysis of the solutions that the parents were making up for their children. When the haemangiomas were analysed by subgroup, we found that 25% of all patients with focal facial haemangiomas had a poor response, compared with 12% of all other types of haemangiomas combined.

Inpatient admission has many disadvantages including nosocomial infections, inconvenience, morbidity to the infant, and financial cost. Our data suggests that routine inpatient admission to start propranolol is not desirable. No significant complications were recorded in any children. One child became lethargic and another developed vomiting and drowsiness; both returned to normal when propranolol was ceased.

Minor side effects were reported in many children, the most common of which was sleep disturbance. Several children had delayed gross motor milestones, a finding thought to be within the range expected in a group of this size. Ulceration was seen in 32 patients in our group. Many healed rapidly within weeks but some took much longer and two infants required surgery for ulceration unresponsive to all treatments used, including propranolol. Our study did not provide evidence that propranolol affects the rate of healing of ulcers, either favourably or adversely.

Most infants in our study used the commercially available 10 mg tablets and crushed these at home to make the treatment doses. Families found this method cheap and simple.

In summary, treatment with oral propranolol for infantile haemangioma in an outpatient setting was shown to be safe and, in most children, effective. We could not find distinguishing factors that would enable us to predict in advance which lesions would not respond.

Interferon-beta treatment and disability progression in relapsing-remitting multiple sclerosis

Helen Tremlett

University of British Columbia, Vancouver, Canada



Tremlett describe para SIIC su artículo editado en *JAMA* 308(3):247-256, Jul 2012. La colección en papel de *JAMA* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 1996. Indizada en Biosis Previews, Current Contents/Clinical Medicine, Index Medicus, Medline, Science Citation Index y SIIC Data Bases.



www.sicisalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.sicisalud.com/lmr/ppselecthtml.php

Vancouver, Canadá (especial para SIIC)

Multiple sclerosis (MS) is a chronic progressive disorder of the central nervous system and the most common cause of non-traumatic neurological disability in young adults. The most common form of the disease, relapsing-remitting

MS, is characterized by episodes of neurological dysfunction (relapses) followed by full or partial recovery (remission). However, the majority of patients are thought to accumulate disability over time. Interferon-beta drugs are the most commonly used disease modifying drugs for relapsing-onset MS. Pivotal clinical trials of interferon-beta have reported a reduction in relapse rate and brain lesion load. However, the long-term impact of interferon-beta on MS disability progression in the "real-world" setting is not well-established.

The aim of this study was to examine the association between interferon-beta exposure and disability progression in relapsing-remitting MS patients in the real-world setting in British Columbia (BC), Canada.

This was a retrospective cohort study based on prospectively collected data from the BC MS database. The study cohort was linked to health-related administrative databases to provide accurate data on interferon-

beta prescriptions, pre-existing comorbidities, and socioeconomic status. All patients with definite relapsing-remitting MS who were registered with a BC MS clinic between April 1985 and December 2004 and reached eligibility for interferon-beta treatment during this period were considered for inclusion in this study. The definition for eligibility was adapted from the BC reimbursement scheme, and required patients to be ≥ 18 years old, have definite relapsing-onset MS, and an Expanded Disability Status Scale (EDSS) score ≤ 6.5 . EDSS 6.5 denotes that 'constant bilateral assistance is required to walk about 20 meters without resting'. From the population of eligible patients, we selected three cohorts: one treated cohort, and two untreated control cohorts (one contemporary and one historical). The treated cohort comprised patients treated with interferon-beta who first became eligible for treatment between July 1995 (when the first interferon-beta was licensed in Canada) and December 2004. The contemporary untreated control cohort included patients who were first eligible for treatment during the same time period and who did not receive treatment. The historical untreated control cohort comprised patients first eligible for treatment in an era before licensing of interferon-beta (April 1985–June 1995) who remained unexposed to treatment during the study period.

Patient follow-up was to the last EDSS assessment before the study end date (December 2008). Treatment exposure was defined as exposure to any of the following interferon-beta preparations: interferon-beta-1b (Betaseron®, 250 μ g subcutaneously on alternate days), interferon-beta-1a (Avonex®, 30 μ g intramuscularly once-weekly; and Rebif®, 22 or 44 μ g subcutaneously 3 times per week). All interferon-beta preparations were grouped as one therapeutic class. The main outcome was time from study baseline (the first clinic visit at which a patient reached eligibility for interferon-beta treatment) to a confirmed and sustained EDSS score of 6. Reaching EDSS 6 indicates that 'intermittent or unilateral constant assistance (cane, crutch, brace) was required to walk about 100 meters with or without resting'. EDSS 6 was considered 'confirmed' when a subsequent score ≤ 6 at least 150 days later was recorded, and 'sustained' when all subsequent EDSS scores were ≤ 6 . A multivariable Cox regression model with interferon-beta treatment as a time-varying predictor was used to estimate the hazard of reaching EDSS 6. The model was adjusted for the following baseline characteristics: sex, age, disease duration, EDSS, Charlson comorbidity index, and socioeconomic status. The latter two characteristics were available for the contemporary cohorts only. We also considered additional analyses, including propensity score adjustment.

A total of 2 656 patients were included: 868 treated patients, 829 contemporary controls, and 959 historical controls. Approximately three-fourths of

patients in each cohort were female. The age at MS onset was 32.3 ± 9.3 (mean \pm SD) years in the treated cohort, 33.0 ± 9.4 in the contemporary untreated cohort, and 30.7 ± 9.0 in the historical untreated cohort. The mean baseline disease duration was shorter in the treated cohort (5.8 ± 6.6 years) compared to the contemporary untreated cohort (8.3 ± 8.5 years), and the historical untreated cohort (7.7 ± 7.9 years). The mean annualized relapse rate (based on the two years before baseline) was 0.9 ± 1.1 in the treated cohort, 0.6 ± 1.0 in the contemporary untreated cohort, and 0.9 ± 1.1 in the historical untreated cohort. The median baseline EDSS score was 2 in each cohort. The mean follow-up time (first to last EDSS) was 5.2 ± 2.8 years in the treated cohort, 4.5 ± 2.9 years in the contemporary untreated cohort, and 10.5 ± 5.5 years in the historical untreated cohort. The adjusted hazard ratio for progression to EDSS 6 for interferon-beta-exposed time vs. unexposed time was 1.30 (95% CI: 0.92-1.83) when the contemporary controls were considered and 0.77 (95% CI: 0.58-1.02) with the historical controls.

Adding comorbidity and socioeconomic status to the contemporary model did not change the findings. Nor were the main findings changed when the annualized relapse rate was added to the model, or when propensity score adjustment was used.

We found no strong evidence of an association between exposure to interferon-beta and disability progression when either a contemporary or a historical control cohort were considered. However, the direction of the hazard of progression differed depending on which control group was included, tending toward a higher hazard with the contemporary controls, and a lower hazard with the historical controls. This disparity could be explained by the possibility of an 'indication bias' in the contemporary approach, whereby patients with an exacerbating disease activity may be more likely to receive treatment. Although some previous post-marketing studies have reported reduced disability progression with interferon-beta treatment, those findings should be interpreted cautiously due to methodological considerations. We selected a comparable baseline for the treated and untreated cohorts, and considered exposure to interferon-beta as a time-varying predictor. This enabled us to avoid immortal time bias. The other strength of our study was the inclusion of both pre- and post-interferon-beta era control cohorts. Our findings bring into question the routine long-term use of the interferon-beta drugs for all MS patients, and suggest more realistic expectations regarding the impact of interferon-beta treatment on MS disability progression in the "real-world" setting. Yet it remains possible that a subgroup of patients could benefit from treatment in terms of disability progression. Further investigation is required to delineate those subgroups.

A brief introduction to To be or not to be: surgery for exotropia with homonymous hemianopia

Yu-Hung Lai

Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung, Taiwan



Lai describe para SIIC su artículo editado en *Taiwan Journal of Ophthalmology* 2(3):99-102, Sep 2012. La colección en papel de *Taiwan Journal of Ophthalmology* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2010. Indizada en PubMed, Scopus y SIIC Data Bases.



www.siicalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siicalud.com/lmr/ppselec.htm

Kaohsiung, Taiwan (especial para SIIC)

Patients who acquire homonymous hemianopia early in life may develop exotropia in the ipsilateral eye, possibly as a functional compensation or adaptation to expand their visual field. Therefore, if a patient with early-onset bilateral right hemianopia develops right exotropia, surgical correction of the exotropia can cause a loss of effective visual field and is a contraindication for strabismus surgery. However, the author has found that some patients choose to undergo strabismus surgery despite their awareness of the potential functional loss. In an earlier study, Dr. Hoyt and I reported eight such cases that required a decision whether or not to perform surgery.

In that study, case 5 (28-year-old female) was a complicated case. The patient had sustained a brain injury in the parietal-occipital region when she was 2 years old. She developed exotropia gradually thereafter and had strabismus surgery at age 17 years by a local ophthalmologist. Unfortunately, although the exotropia was almost completely corrected by

surgery, she had diplopia, which could not be resolved by prism and which also prevented her from driving. Case 3 (48-year-old male) in that study was typical. The patient had infantile cerebral palsy with right exotropia (40 delta) and right hemianopia. Automated perimetry performed with both eyes open revealed a visual field expansion approximating 20 degrees. The patient declined strabismus surgery after a thorough discussion. In case 8 (9-year-old female with exotropia), I performed strabismus surgery after a detailed discussion with the patient and her parents. The surgery resulted in no apparent loss of visual field or function.

Here, I present a recent case of an 8-year-old female with a history of periventricular leukomalacia, bilateral incomplete homonymous hemianopia (left side worse than right), and left intermittent exotropia of 35 delta. No obvious mental or developmental delay was noted. Her best corrected visual acuity was 6/15 in the right eye and 6/7.5 in the left eye. She had no significant refractive error. She had gross stereopsis (Titmus fly). She failed the Bagolini test because she could not understand or properly describe what she had observed. After a thorough discussion with her and her parents, she received strabismus surgery for intermittent exotropia. The surgery corrected the diplopia with no major loss of visual field.

The recent case presented here is similar to case 8 in my previous report 2 except that the present case had intermittent exotropia, which implied a potential fusion and relatively spared stereopsis. Both patients also had a relatively minor defect in their bilateral visual fields, which may also have contributed to the good results achieved by surgical correction of exotropia. These cases raise the question of whether strabismus surgery truly compromises function in exotropic patients with early-onset homonymous hemianopia, especially in those with a relatively minor visual field

defect. In the current patient, both of these conditions, i.e., intermittent exotropia and a less severe visual field defect, could also explain the relatively good prognosis and lack of complications after the strabismus surgery. A recent study reported an interesting case of exotropia and homonymous hemianopia developed later in life (21 years old) after a traffic accident. In this case, surgical correction did not compromise the patient's functional visual field either. I presumed she had good stereopsis and binocular vision before the trauma. Apparently no anomalous retinal correspondence developed in her. Therefore, exotropia after the accident lead to her diplopia and the strabismus surgery restored her binocular vision. In another case in the study, however, a patient had hemianopia and exotropia early in her life. A binocular visual field test showed a decrease of visual field defect. Additionally, she could not tolerate the prism adap-

tation test. Strabismus surgery was not performed. The authors suggested preoperative prism correction (prism adaptation test) and binocular visual field tests to obtain the prognostic clues of the postoperative result after strabismus surgery. I believe this test should be applied before the surgery. Studies show that, in addition to cosmetic improvements, strabismus surgery provides psychological and functional improvements. Therefore, some patients may elect to undergo strabismus surgery despite the potential risk of functional loss of visual field or the risk of diplopia. Previous reports tend to emphasize the contraindication aspect of this procedure in exotropic patients with early onset hemianopia. However, this and my previous report indicate that this disease should be considered a relative, rather than an absolute, contraindication of strabismus surgery. A comprehensive discussion of contraindications with candidates for strabismus surgery is also warranted.

Characterization of the cytotoxin-associated gene A (*CagA* gene) in *Helicobacter pylori* using gastric biopsies

Elham A. Kalaf

Genetic Engineering and Biotechnology Institute for Post Graduate Studies, Bagdad, Irak



Kalaf describe para SIIC su artículo editado en *Saudi Journal of Gastroenterology* 19(2):69-74, Mar 2013.

La colección en papel de *Saudi Journal of Gastroenterology* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2013.

Indizada en Abstracts on Hygiene and Communicable Diseases, CAB Abstracts, DOAJ, EBSCO Publishing's Electronic Databases, EMR Index Medicus, Excerpta Medica / EMBASE, Expanded Academic ASAP, Genamics JournalSeek, Global Health, Google Scholar, Hinari, Index Copernicus, MEDLINE/Index Medicus, National Science Library, OpenJGate, ProQuest, Pubmed Central, Science Citation Index, Science Citation Index Expanded, Scimago Journal Ranking, SCOLOAR, SCOPUS, Ulrich's International Periodical Directory and Web of Science y **SIIC Data Bases**.



www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.salud.com/lmr/ppselect.htm

Bagdad, Irak (especial para SIIC)

Helicobacter pylori causes the most common infections worldwide and is associated with gastric disorders. Its genetic instability determines its virulence factors and induces different type of diseases. Cytotoxin associated gene A (*CagA*) product which is a major virulence factor, thought to be associated with gastric disease. Upon its injection into epithelial cells, it undergoes phosphorylation by host cell kinases, and perturbs host signaling pathways.

CagA is known for its geographical, structural, and functional diversity in the 3' region where an EPIYA (Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala) host-interacting motif is repeated. One or more *CagA* multimerization (CM) motifs were reported to play an important role in *H. pylori*-related gastroduodenal pathogenesis. The present study is an attempt to determine the *CagA* genotypes and roles of EPIYA and CM motifs in gastroduodenal pathogenesis in Iraqi patients.

A total of 210 adult patients, 113 women and 97 men, whose ages ranged from 15 to 72 years (mean age 44.4 ± 1.6 years) with dyspeptic symptoms referred to the OGD (esophago gastroduodeno scope) Unit at Al-Kadhimiya Teaching Hospital and Al-Yarmook Hospital at Baghdad for upper endoscopy between June 2010 and August 2011 were studied. According to endoscopic diagnosis, the patients were grouped into: gastritis, gastric ulcer (GU), duodenal ulcer (DU), gastric cancer (GC) and non-ulcer dyspepsia (normal).

The phenotypic analyses carried out for biopsy samples were the rapid urease test (RUT) and direct biopsy smears(modified Gram stain, Giemsa stain). Genotypic analyses were used to detect glmM (ureC) and *cagA* by PCR technique. The PCR technique has been used for molecular identification of the 3' variable region of *CagA* gene using specific primers. This methodology also allows the detection of mixed *H. pylori* strains present in the same biopsy specimen.

The PCR product of 3' variable region of *CagA* gene of *H. pylori* (double-band) was eluted and purified using QIA Quick DNA Gel Extraction kit.

Two main axes were used to determine the number and type of EPIYA and CM motifs. The first axis: PCR was used to identify the individual EPIYA motifs by using a single forward primer and multiple reverse primers.

The second axis: PCR products for the entire 3' variable region of the *CagA* gene were purified using the DNA purification kit, and were sent for DNA sequencing, and EPIYA and CM motifs were identified. RUT and direct biopsy exhibited positive results in 102 (46.2 %) of patients' biopsies. *CagA* gene was detected in 17.6% from gastritis patients, 47.6% from GU patients, 50% from DU patients and all three GC patients 100%. There were significant differences in *cagA* positive rate, among different diseases ($p \leq 0.01$). *CagA* gene was not detected among control cases.

Amplification of the entire 3' variable region of the *CagA* gene generated fragments ranging from 450 and 850 bp. There was a single-band PCR product in 32/40 (80%) cases and double-band product in 8/40 (20%) cases. The first axis used PCR to identify the individual EPIYA motifs in single and mixed strains by four different PCRs. Of the 48 strains, 13 (27.08%) had the AB, 22 (45.8%) had the ABC, 2 (4.16%) had the ABCC and 6 (12.7%) had the ABCCC, 3 (6.25%) had the BC and 2 (4.16%) had AC motif. No EPIYA D was found in the *H. pylori* studied strains. A significant association ($p \leq 0.01$) was found between increase in number of EPIYA-C motifs (> 2) and peptic ulceration compared with gastritis.

The second axis: 3' region of *CagA* was sequenced, and EPIYA and CM motifs were identified by TBlastx. The alignment of the deduced amino acid sequences confirmed that there were no East Asian type EPIYA-D sequences in Iraqi strains. The absence of the EPIYA-B motif was detected in two isolates (IRQ17-71 and IRQ8-17) derived from gastritis and DU, respectively and absence of EPIYA-A motif was detected in one isolate (IRQ18-175) derived from GU.

The sequenced regions were deposited in the National Center for Biotechnology Information (NCBI) under serial Accession Number JX164093- JX164112. *CagA* 3' variable region of different sizes due to the variable number of EPIYA motifs was detected in strains from patients. The shortest molecule composed of 510 amino acids was found in strain IRQ17-71 Acc. No. JX164109 which caused gastritis, while the longest molecule composed of 869 amino acids was found in strain IRQ20-85 Acc. No. JX164112 that causes gastric cancer. By sequence alignment, it has been found that there were sequences similar to EPIYA (EPIYT). The EPIYA-B segment displayed the change in 3 strains derived from GU and DU, while in EPIYA-A segment displayed the change in 2 strains derived from DU. CM sequences belong mainly to western type; each molecule has 2 CM sequence regions. In addition, Iraqi strains exhibited other types of CM motifs which are different from Western and East Asian CMs.

In conclusion, Iraqi strains were identical to Western strains in terms of EPIYA motifs, CM motifs of the *CagA* sequence.

Resúmenes de artículos originales recientemente aprobados que, por razones de espacio, no pudieron publicarse en la presente edición. Las versiones completas de los trabajos de Papelnet SIIC pueden consultarse libremente, hasta el 30 de noviembre de 2014, en las páginas de www.siicsalud.com que se indican a la izquierda de cada resumen.

Acceda a este artículo en [siicinfo](http://www.siicsalud.com)



Artículo completo:
www.siicsalud.com/saludiciencia/207/543.htm
Extensión aproximada:
10 páginas

Sobrecarga familiar: perfiles (de los) cuidadores e instrumentos de avaliação (evaluación)



Sabrina Barroso Martins
Universidade Federal do Triângulo Mineiro,
Uberaba, Brasil

Os (Los) familiares representam uma parcela (*una parte*) significativa dos (*de los*) cuidadores de pacientes com diversos tipos de problemas de saúde (*salud*). Os estudos têm mostrado (*han mostrado*) que realizar o papel de cuidadores pode acarretar (*acarrear*) sobrecarga para os familiares, afetar sua (*afectar su*) saúde e qualidade de vida. Contudo, as (*Sin embargo, las*) investigações sobre o impacto de ser cuidador ainda são restritas (*todavía son escasas*), dificultando uma compreensão mais ampla (*más amplia*) sobre esta temática. A presente revisão de literatura analisou artigos (*artículos*) publicados entre 2002 e 2012 sobre familiares cuidadores brasileiros de pacientes com diversas patologias, focando na (*enfocándose en la*) composição da amostra (*de la muestra*), caracterização da sobrecarga e nos (*y en los*) instrumentos utilizados para avaliar a (*evaluar la*) sobrecarga familiar. Foram localizados 51 artigos que avaliaram a sobrecarga. Todos os trabalhos relatavam presença de sobrecarga entre moderada e (*y*) elevada nos (*en los*) familiares e ressaltavam vivências de dificuldades financeiras e relacionadas ao (*al*) manejo de crises. Apresenta-se de forma mais detalhada as duas (*las dos*) principais escalas de avaliação (*evaluación*) utilizadas: ZBI e FBIS-BR. Não foram (*No fueron*) localizados trabalhos longitudinais ou (*o*) populacionais. Os resultados embasam a (*sustentan la*) discussão sobre as implicações da sobrecarga familiar para a saúde pública brasileira.

enfermedad y de los trastornos evitando la estigmatización; contribuir al desarrollo y cuidado de capacidades ligadas a la salud en cada etapa vital; promover la prevención y el cuidado en situaciones de vulnerabilidad; considerar siempre la matriz intersubjetiva en los asuntos humanos; tolerar la presencia de síntomas que orientan a la salud sin forzar categorías patológicas. Estas consideraciones son aplicables a amplios campos del trabajo médico y psicológico y con ellas se pasa de una visión reduccionista a otra de carácter integrador y de una visión patográfica a otra que parte de la salud para, desde allí, incursionar en la enfermedad.

Acceda a este artículo en [siicinfo](http://www.siicsalud.com)



Artículo completo:
www.siicsalud.com/saludiciencia/207/545.htm
Extensión aproximada:
8 páginas

Treinamento (Entrenamiento) muscular inspiratório sobre o (el) controle autônomo de indivíduos saudáveis (sanos)



Rodrigo Mêa Plentz
Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

Objetivo: Verificar o efeito (*el efecto*) agudo de diferentes sobrecargas de treinamento (*entrenamiento*) muscular inspiratório (TMI) sobre a (*la*) modulação autonômica cardiovascular em indivíduos saudáveis. **Métodos:** Ensaio (*Ensayo*) clínico randomizado cruzado. Foram (*Fueron*) incluídos voluntários saudáveis (*sanos*) entre 18 e 35 anos. A variabilidade da (*de la*) frequência cardíaca (VFC) foi analisada antes e após o (*y después del*) TMI aos (*a los*) 10 minutos, 60 minutos e 24 horas (agudo, subagudo e tardio, respectivamente). A força (*La fuerza*) muscular inspiratória foi avaliada (*fue evaluada*) através da (*de la*) medida de pressão inspiratória máxima (Plmáx) com a utilização do (*del*) manovacuômetro digital MVD 300 (Microhard System®, Globalmed, Porto Alegre, Brasil). O TMI foi realizado à 30% e 60% da pressão inspiratória máxima (Plmáx) ajustados no (*en el*) dispositivo pressórico linear Powerbreathe®. **Resultados:** Foram avaliados dezanove (*diecinueve*) indivíduos (47% homens, 25 ± 5 anos). Na (*En la*) fase aguda apenas com 60% da Plmáx houve redução (*hubo una reducción*) significativa da variabilidade dos (*de los*) intervalos RR e no (*y en el*) componente de alta frequência (HFnu), enquanto que o (*mientras que el*) componente de baixa (*baja*) frequência (LFnu) e o balanço (*y el equilibrio*) autonômico (LF/HF) aumentaram significativamente. Na (*En la*) fase subaguda, o mesmo comportamento foi observado para HFnu, LFnu, LF/HF. Quando comparadas as (*Cuando fueron comparadas las*) sobrecargas, houve (*hubo*) aumento significativo na (*en la*) magnitude do efeito a 60% Plmáx para NN50, LF/HF, LFnu, HFnu na fase aguda, bem como, para (*así como para*) RR, NN50, LFnu e HFnu na fase subaguda ($p < 0.05$). **Conclusão:** Agudamente, o efeito do TMI à 60% da Plmáx foi maior deslocando a (*fue más grande, desplazando la*) modulação autonômica do sistema cardiovascular em indivíduos saudáveis para um predomínio simpático.

Acceda a este artículo en [siicinfo](http://www.siicsalud.com)



Artículo completo:
www.siicsalud.com/saludiciencia/207/544.htm
Extensión aproximada:
8 páginas

Una percepción del diagnóstico psiquiátrico en el niño desde la salud



Irene Kremer
Universidad Católica de Córdoba, Córdoba,
Argentina

La observación de que los criterios actuales de salud y enfermedad mental se vinculan prioritariamente con la enfermedad mental grave y ya consolidada desconoce el desarrollo, la presencia y el funcionamiento de capacidades psíquicas vinculadas con la salud. Se propone un diagnóstico dimensional combinado con los diagnósticos categoriales en uso, basado en indicadores positivos de salud mental más allá de los distintos síntomas o trastornos que manifieste una persona. Se evalúan dimensiones intrínsecamente relacionadas con capacidades mentales que tienen potencialidad de desarrollo en el curso de la vida, tales como: jugar y sus transformaciones en crear, aprender, trabajar; el sentido del humor; regular las propias emociones o estados; integrar lo erótico y lo tierno; tener experiencias de intimidad. Se concluye que la evaluación positiva de la salud mental significa un avance por: limitar el impacto de la

Resúmenes de novedades seleccionadas por el Comité de Redacción y los especialistas que integran la dirección científica de SIIC. Las fuentes de los artículos forman parte de SIIC Data Bases*, cuyo repositorio se compone por alrededor de 160 000 documentos publicados en 4 000 fuentes estratégicas**, cifras éstas en constante crecimiento.

Conceptos categóricos

Transporte de fármacos

En las últimas décadas, se le ha prestado atención a la elaboración de sistemas vesiculares de transporte de fármacos. En este campo, los lípidos (moléculas hidrófobas o anfipáticas) muestran un enorme potencial [CNS Drugs 26(8):663-690].

Encefalitis herpética

Las tasas de mortalidad en la encefalitis por virus herpes simple no tratada rondan el 70%; mientras que el comienzo rápido de la terapia con aciclovir la reduce en un 20% al 30% [European Journal of Neurology 17(8):999-1009].

Miomas uterinos

Los miomas uterinos son los tumores benignos hallados con mayor frecuencia en las mujeres de edad reproductiva. Las tasas de prevalencia informadas en la literatura indican cifras que van del 20% al 50%. La prevalencia varía con la edad y se incrementa en el período reproductivo tardío [Journal of Gynecological Endoscopy and Surgery 2(1):36-42].

Cáncer de próstata

Diversos factores endógenos y exógenos contribuyen en la aparición y progresión del cáncer de próstata. La raza, el antecedente de la enfermedad en los parientes de primer grado y el nivel de andrógenos son ejemplos de factores endógenos asociados con el riesgo de este cáncer [Actas Urológicas Españolas 33(7):741-746].

Fibrilación auricular

La fibrilación auricular suele asociarse con frecuencias ventriculares rápidas e irregulares y síntomas como palpitaciones, disnea, fatiga, menor tolerancia al ejercicio, entre otros. En algunos casos, también pueden producir disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca congestiva [Canadian Journal of Cardiology 27(1):47-59].

Hipertensión arterial

Existe una asociación entre la hipertensión arterial y el deterioro cognitivo ejecutivo. Esto se vincula con índices de mortalidad e internación similares en comparación con los observados en caso de demencia [Journal of the American Geriatrics Society 61(2):194-201].

Hepatitis B

Desde la aprobación de la terapia con análogos de nucleótidos o nucleósidos, el tratamiento antiviral de la hepatitis B crónica se ha modificado, con la sustitución del interferón convencional por interferón pegilado y con la incorporación del entecavir y el tenofovir disoproxil fumarato como estrategias de primera elección [Gut 61(1):18-24].

Trastorno bipolar

Los pacientes con trastorno bipolar se caracterizan por episodios y síntomas depresivos. Esto suscitó la creación de nuevas estrategias terapéuticas. El empleo de antidepresivos en pacientes bipolares es discutido y desaconsejado por muchos profesionales debido al riesgo de manía. En cambio, su combinación con antipsicóticos y estabilizadores del estado de ánimo es una estrategia terapéutica aceptable [Journal of Affective Disorders 146(3):310-318].

Utilidad de los análisis de genes específicos para definir la susceptibilidad a la leucemia linfocítica crónica

Leukemia & Lymphoma, Jun 2013

Novara, Italia

Se presume la existencia de susceptibilidad genética para la leucemia linfocítica crónica. Entre los fundamentos para esta hipótesis, se destaca la mayor incidencia de la enfermedad entre los descendientes de europeos, en comparación con los sujetos de ascendencia asiática o africana. Asimismo, la persistencia de bajas tasas de incidencia de los estadounidenses de origen asiático permite sospechar el predominio de los factores genéticos por sobre las variables ambientales. Además, se reconoce un mayor riesgo de esta neoplasia en los familiares de los pacientes afectados.

En este sentido, la finalización del *Human Genome Project* ha permitido disponer de catálogos de millones de polimorfismos genéticos, en el contexto de plataformas de análisis de elevada eficacia. Los estudios de asociación de genoma completo (EAGC) facilitan la investigación de la presencia de polimorfismos a escala genómica, por lo cual son útiles para obtener resultados amplios y libres de sesgos. Asimismo, los EAGC no dependen de los conocimientos previos acerca de la funcionalidad o la participación de un gen en la etiología de una enfermedad. Los EAGC han permitido la identificación de algunos genes y *loci* de riesgo en los pacientes con leucemia linfocítica crónica, entre los que se señalan alteraciones como 2q13 o 2q37.1 (gen *SP140*), 2q37.3 (gen *FIR*), 6p25.3 (gen *IRF4*), 8q24.41 (gen *MYC*), 11q24.1 y 15q21.3 (gen *NEDD4*), entre otros. El riesgo asociado de esta leucemia en relación con estas mutaciones es bajo cuando estas alteraciones hereditarias se consideran de modo individual; sin embargo, la probabilidad se incrementa en aquellos individuos en los cuales se verifica un número creciente de estas mutaciones.

Se advierte que, en forma previa a la aplicación de los EAGC, la pesquisa de alelos de riesgo para la leucemia linfocítica crónica involucra la búsqueda de un gen específico, con un recuento reducido de polimorfismos, en el marco de una pequeña cantidad de pacientes y con otros sesgos metodológicos asociados. Se agrega que otra limitación relevante de esta técnica consiste en la necesidad de un conocimiento previo de la biología tumoral.

Sin embargo, en una reciente revisión sistemática con metanálisis, se fundamentó la evaluación de la predisposición hereditaria para la leucemia linfocítica crónica por medio de una pesquisa específica de mutaciones en los genes *CD38*, *LTA* y *MDR1* como determinantes de riesgo. Si bien se admitió que la posibilidad de resultados falsos positivos era elevada, la identificación de factores genéticos relacionados con el

riesgo de leucemia linfocítica crónica se vincula con repercusiones biológicas (mejor definición de la patogenia) y clínicas.

Se hace énfasis en que el análisis específico de genes aún puede considerarse una herramienta útil y complementaria de los EAGC en la determinación de la predisposición genética a esta leucemia, cuando se trata de protocolos de adecuado diseño y suficiente potencia estadística.

Información adicional en
www.siic.salud.com/dato/insic.php/137165

La cepa N7N9 del virus de la influenza aviar podría ser transmisible entre seres humanos

BMJ 347(4752), Ago 2013

Nanjing, China

En los primeros meses de 2013 se identificó un nuevo virus de influenza aviar (H7N9) en el este de China, asociado con neumonía grave y síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA). A diferencia de otros subtipos H7 de estos virus, la variante H7N9 se ha vinculado con numerosos casos de mortalidad en seres humanos. La mayor parte de los individuos afectados había mantenido contacto con aves de corral en los 7 a 10 días previos al comienzo de las manifestaciones clínicas. Por consiguiente, se ha postulado como fuente de origen de esta infección ya sea a la contaminación del entorno o la presencia del germen en los animales. En función de los datos hasta entonces disponibles, no se habían notificado casos de transmisión interhumana.

En el presente ensayo se describe el análisis de los datos epidemiológicos y bioquímicos de un grupo familiar en el cual dos miembros presentaron infección por la nueva cepa de influenza aviar H7N9.

Se evaluaron las historias clínicas para definir el momento de aparición de los síntomas y la progresión de la enfermedad. Ambos enfermos no fueron entrevistados por los investigadores, debido a que se encontraban en grave estado al momento de la realización del estudio. Todos los contactos familiares y del personal de salud que no habían empleado medidas de protección fueron tratados y observados, con obtención de muestras séricas pareadas para detectar potencial transmisión o signos de infección asintomática. Del mismo modo, se reunieron muestras ambientales obtenidas de jaulas para pollos y palomas, así como de restos fecales de estos animales y de otras aves locales.

Los casos confirmados correspondían a un hombre de 60 años, que fue internado con diagnóstico inicial de neumonía apical izquierda, sin respuesta al tratamiento con azitromicina y piperacilina-tazobactam. Como consecuencia de mayor deterioro clínico, requirió el traslado a una unidad de cuidados intensivos con SDRA,

* SIIC DB clasifica y produce información en tres idiomas (español, portugués e inglés). Es la única de origen iberoamericano citada junto a Medline, Science Citation Index, Embase y otras bases de renombre internacional.

** Consulte la Lista Maestra de Revistas de SIIC en www.siic.salud.com/lmr/listamrev.php/lmr

en la cual se inició la administración de oseltamivir ante la presunción de neumonitis viral. El enfermo murió con diagnóstico de disfunción multiorgánica. La segunda paciente era su hija de 32 años, quien había cuidado a su padre durante la hospitalización. Se comprobó fiebre y tos, con neumonía de similar localización a la del caso inicial, en asociación con leucopenia, linfopenia e hipoxia. A pesar de la administración de antibióticos de amplio espectro y de oseltamivir, la paciente murió en el contexto de SDRA y síndrome de disfunción multiorgánica.

De acuerdo con los datos epidemiológicos, el primer enfermo comenzó con síntomas hacia el quinto a sexto día del contacto con aves de corral, mientras que la segunda paciente no contaba con antecedentes de exposición a estos animales. Por el contrario, había mantenido contacto estrecho con el primer sujeto, sin protección adecuada. Las cepas virales aisladas en ambos pacientes eran idénticas desde el punto de vista genético, en función de los resultados de secuenciación del genoma. Los 43 contactos próximos identificados para ambos pacientes se caracterizaron por pruebas negativas para la detección de anticuerpos específicos contra el virus aviar H7N9.

Se presume que este ensayo constituye la primera demostración de la posible transmisión interhumana de este virus, de acuerdo con los resultados de la investigación epidemiológica, clínica y virológica. Por consiguiente, se hace énfasis en que la pesquisa de los contactos y su rápida evaluación representan elementos de gran relevancia para el reconocimiento de la potencial transmisibilidad de este virus de reciente descubrimiento.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insic.php/138091

Tratamiento local de la dermatitis atópica

Indian Journal of Paediatric Dermatology
14(1/2):4-8, Ene 2013

Kolkata, India

En los pacientes con dermatitis atópica, los tratamientos tópicos se consideran la primera línea terapéutica. En este sentido, el comienzo de estas estrategias de abordaje consiste en la limpieza adecuada de la superficie cutánea, con remoción de detritos y reducción de la probabilidad de infecciones locales. Los aceites y humectantes pueden aplicarse después del baño con el objetivo de disminuir la xerodermia y el prurito.

El uso de compresas locales (embebidas en solución fisiológica o con fármacos como nitrato de plata o permanganato de potasio) son eficaces para el tratamiento del eccema agudo. Esta modalidad permite además la aplicación de humectantes, como la glicerina o el propilenglicol.

Se destaca que los corticosteroides tópicos constituyen aún la principal herramienta terapéutica de la mayor parte de los casos de dermatitis atópica. De todos modos, estos fármacos deben prescribirse en forma intermitente para el control de esta enfermedad crónica. En la elección de la formulación se consideran variables

como la edad del paciente y ciertas características del eccema (tipo, extensión, gravedad, localización, duración esperable del proceso). Las variantes de mayor potencia incluyen el propionato de clobetasol, el dipropionato de betametasona y la mometasona.

Los preparados en forma de ungüentos, dada su consistencia oleosa, facilitan la penetración cutánea y se asocian con mayor eficacia. Se prefiere el uso de cremas de base acuosa para áreas de la piel no liquenificadas, mientras que las lociones y los geles son más apropiados para los intertrigos y las regiones pilosas.

A pesar de su reconocida eficacia, se describen variadas causas de fracaso del tratamiento con corticoides locales, entre las que se señalan la elección inadecuada del fármaco, la finalización precoz del tratamiento y la sobreinfección; sin embargo, la falta de cumplimiento terapéutico por parte de los pacientes representa el motivo de mayor prevalencia. En relación con la tolerabilidad, estos fármacos se correlacionan con efectos adversos locales (atrofia, hipertriosis, Petequias) o sistémicos.

Como alternativa al uso de esteroides, se dispone de tacrolimus de uso tópico. Este inhibidor de la calcineurina, en ungüento con una concentración de 0.1%, ha sido evaluado en un ensayo en fase III en adultos y niños con dermatitis atópica de intensidad leve a moderada. La aplicación de tacrolimus se ha vinculado con resultados promisorios, si bien se advierte su contraindicación en menores de 2 años, embarazadas y mujeres que amamantan.

Por consiguiente, los corticoides de uso local se consideran el principal recurso terapéutico en la mayor parte de los individuos con dermatitis atópica. El tacrolimus de aplicación tópica representa una potencial alternativa, mientras que los humectantes también forman parte de las estrategias de tratamiento de la afección. La elección de la terapia local de la dermatitis atópica requiere un enfoque personalizado, en función de la magnitud y la extensión del eccema y sus factores de riesgo asociados.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insic.php/139157

Repercusión del tabaquismo en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST

Atherosclerosis 233(1):145-148, Mar 2014

Novara, Italia

El tabaquismo es uno de los principales factores de riesgo para la enfermedad coronaria y se correlaciona con una elevación estadísticamente significativa de las tasas de infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMST) y de mortalidad. Sin embargo, en algunos estudios se ha informado que los índices de letalidad de los pacientes tabaquistas con IAMST son inferiores a los señalados en sujetos no fumadores, en especial cuando se efectúa terapia con fibrinolíticos.

Esta paradoja ha sido atribuida a la menor coexistencia de otros factores de alto riesgo en los individuos tabaquistas, o bien a una diferencia en la composición de las lesiones de

ateroma entre los pacientes fumadores y no fumadores. No obstante, no se dispone de datos acerca de la repercusión del consumo de tabaco en sujetos que requieren una angioplastia coronaria primaria, ya que se postula que estos individuos presentarían un mayor componente trombótico de las lesiones ateromatosas, con potencial menor reperfusión y mayor tamaño del área infartada.

En el presente análisis se incluyeron los datos de 830 individuos con IAMST que requirieron una angioplastia primaria como estrategia terapéutica y que habían formado parte de estudios clínicos en los que se evaluó la extensión del IAMST en forma diferida. Los pacientes habían sido internados dentro de las 12 horas de aparición de los síntomas y fueron tratados con aspirina y heparina por vía intravenosa, así como con betabloqueantes y nitroglicerina en ausencia de contraindicaciones. El procedimiento terapéutico consistió en la realización de una angiografía coronaria diagnóstica con identificación del vaso responsable del infarto y colocación de una prótesis endovascular (*stent*). Todos los sujetos recibieron terapia antiagregante plaquetaria combinada por al menos 4 semanas. El tamaño del área infartada se determinó posteriormente por medio de una tomografía computarizada con fotón único tras la administración de Tc^{99m}-sestamibi. Los defectos de perfusión se cuantificaron en términos del porcentaje de la pared ventricular afectada, con un umbral de captación del 60%.

La media de edad de los participantes fue de 61 años entre los fumadores (n = 401) y de 67 años entre los no fumadores (n = 429).

El tabaquismo se asoció significativamente con una menor edad de los pacientes, una mayor prevalencia en sujetos de sexo masculino, menores niveles de tiempo de isquemia o comorbilidades como diabetes e hipertensión, pero mayor proporción de eventos previos de angioplastia coronaria. No se advirtieron diferencias entre los pacientes fumadores o no fumadores en términos de otras características clínicas y angiográficas, incluido el porcentaje de procedimientos que resultaron en flujo de categoría TIMI 3. Se destaca que el antecedente de tabaquismo no generó repercusiones estadísticamente significativas en relación con el tamaño del infarto, tanto en la totalidad de la cohortes como en subgrupos definidos por la localización de la lesión, el sexo, la edad o la coexistencia de diabetes.

Estos resultados no se modificaron a pesar del ajuste estadístico por otras variables como la hipertensión, el antecedente de angioplastia coronaria, el tiempo de isquemia, la edad o la distribución por sexos.

Se destaca que la terapia de reperfusión ha contribuido a la reducción de la mortalidad en los pacientes con IAMST, en relación con la angioplastia primaria y la indicación de trombolíticos. Entre las explicaciones sugeridas para la llamada paradoja del fumador (mejor supervivencia de los individuos tabaquistas con IAMST en comparación con los no fumadores), se ha propuesto la presencia de un mayor componente trombótico en las placas de ateroma, en relación con un menor sustrato aterosclerótico.

La mayor parte de los estudios en que se obtuvieron estos resultados habían empleado trombolíticos como estrategia terapéutica. No obstante, en el presente análisis, en el cual los participantes con IAMST fueron tratados mediante un procedimiento mecánico, no fue posible identificar diferencias en el tamaño del área infartada entre los individuos fumadores o no fumadores por técnicas de medicina nuclear.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/141980

Beneficios de la terapia intensificada temprana con insulina sobre la función de las células beta

Endocrine Research, Ene 2013

Seúl, Corea del Sur

La restitución temprana de la función de las células beta y el control de la glucemia por medio del tratamiento intensificado permiten mejorar el enfoque metabólico y reducir el riesgo de complicaciones en los pacientes con diabetes tipo 2. La terapia intensificada con insulina parece optimizar la función de las células beta en individuos con diabetes de reciente diagnóstico. Se postula que esta restauración funcional y la sensibilidad a la insulina constituyen estrategias para un mejor control de la enfermedad, si bien los mecanismos asociados con este efecto beneficioso no han sido establecidos. Se especula que la distribución del tejido adiposo y de la masa magra del músculo esquelético desempeña un papel en relación con la función de las células beta. El incremento de la grasa visceral se ha vinculado con alteraciones metabólicas que predisponen a la aparición de diabetes tipo 2 (cambios proinflamatorios, resistencia a la insulina, disfunción de las células beta). Del mismo modo, la pérdida de masa muscular (sarcopenia) se ha correlacionado con resistencia a la insulina y alteraciones de la glucemia. La disminución de la resistencia a la insulina tras la terapia con esta hormona podría asociarse con repercusiones beneficiosas en términos de la distribución de la masa grasa.

En el presente estudio, participaron 42 pacientes con diagnóstico reciente de diabetes tipo 2, de entre 30 y 70 años, con niveles de hemoglobina glucosilada no menores de 8.5%. Se indicó un tratamiento intensificado durante 12 semanas (insulina lispro previa a las comidas e insulina glargina en horario nocturno). Antes de la terapia y al concluir el período de tratamiento, se realizó una prueba de tolerancia oral a la glucosa y una evaluación de la composición corporal mediante tomografía computarizada (estimación de la grasa visceral y subcutánea) y absorciometría de rayos X de energía dual (cálculo de la masa del músculo esquelético). Se obtuvieron, además, parámetros de laboratorio (glucemia, insulinemia) y se calcularon los índices de sensibilidad a la insulina y los índices HOMA-IR y HOMA-B para estimar la presencia de resistencia a la insulina y la funcionalidad de las células beta, en ese orden.

El peso y el índice de masa corporal se incrementaron en forma leve y no significativa con el tratamiento. Se verificó durante el seguimiento una mejoría significativa de la hemoglobina glucosilada y la glucemia en ayunas, con un aumento asociado de los niveles de insulinemia basal

y de concentraciones circulantes de péptido C. Del mismo modo, se comprobó la restitución funcional de las células beta, en términos de biomarcadores, como el índice HOMA-B, el índice insulínogénico y el cociente péptido C/glucemia. Se destacó, también, que la terapia intensificada con insulina se correlacionó con una reducción de la masa grasa visceral y con un incremento de la masa muscular esquelética. Esta asociación de efectos sobre la composición corporal podría actuar de modo sinérgico, con optimización del control de la glucemia en los pacientes con diagnóstico reciente de diabetes tipo 2. Dado que el músculo esquelético constituye el tejido asociado con la mayor captación de glucosa, el incremento de la masa muscular vinculado con el tratamiento podría explicar de manera parcial la reducción de la glucotoxicidad y la recuperación funcional de las células beta. Se ha informado la existencia de una interrelación entre el músculo esquelético y la masa grasa, con regulación recíproca de la expansión de estos tejidos. Así, el aumento de la masa muscular podría inducir una reducción acompañante del tejido adiposo.

Aunque se admite que no pudo descartarse la participación asociada de otros factores, como los cambios en la dieta y el estilo de vida, los resultados obtenidos permiten fundamentar la terapia intensificada temprana con insulina en las primeras etapas de la diabetes tipo 2. Se propone la realización de nuevos estudios para definir las repercusiones a largo plazo de estas variaciones en la composición corporal en relación con la progresión de la enfermedad.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/138727

Presentación clínica, diagnóstico y tratamiento de pacientes con atresia de las coanas

International Archives of Otorhinolaryngology 18(1):2-5, Ene 2014

Porto Alegre, Brasil

La atresia de las coanas se define como una malformación de la apertura nasal posterior. Esta anomalía interfiere con el flujo aéreo que se dirige desde la nariz hacia la rinofaringe. La mayor parte de los casos descritos corresponden a casuísticas sin estandarización adecuada, con las consecuentes dificultades para la comparación de los datos. En una revisión sistemática, se informó la ausencia de información concluyente para demostrar las potenciales ventajas o desventajas de las diversas técnicas quirúrgicas, por lo cual se recomendó la realización de estudios multicéntricos controlados para un mejor enfoque de estos enfermos. Se destaca que en la mayor parte de los ensayos disponibles no se ha diferenciado entre los pacientes con atresia unilateral o bilateral de las coanas.

En el presente protocolo se llevó a cabo un análisis retrospectivo de cohortes a partir de los datos de las historias clínicas de individuos derivados a un servicio de otorrinolaringología para la resolución de esta afección. La clasificación de la atresia de las coanas se completó por medio de la tomografía computarizada; la resolución quirúrgica se realizó mediante endoscopia transnasal y remoción del tabique posterior en la totalidad de los enfermos. Se incluyeron 18

pacientes, con un 50% de varones. La prevalencia de atresia bilateral fue del 66.6% (n = 12). Mientras que el 22.2% de los casos correspondía a formas óseas, el 77.8% se atribuyó a formas mixtas de la enfermedad, sin notificarse sujetos con atresia exclusivamente membranosa. En 10 de los 12 individuos con atresia bilateral se comprobaron malformaciones asociadas, incluidos tres participantes con síndrome CHARGE (por el acrónimo en inglés de coloboma, malformaciones cardíacas, atresia de coanas, restricción del crecimiento y desarrollo, anomalías genitourinarias y alteraciones otológicas). Asimismo, otros tres pacientes se caracterizaron por la presencia de encefalocele y se informó un caso de síndrome de Treacher-Collins, retraso neuropsicomotor, hipoplasia del cuerpo calloso o micropene. Los enfermos con atresia bilateral requirieron una mediana de 2.85 procedimientos de resolución quirúrgica para asegurar la permeabilidad de la vía aérea; en siete enfermos se colocaron endoprótesis (*stents*) durante una media de seis semanas. La mediana de edad al momento de la cirugía era de 25 días. En cambio, sólo dos de los seis individuos con atresia unilateral se caracterizaron por malformaciones asociadas; en estos seis participantes se requirió un único procedimiento quirúrgico que se realizó a una mediana de edad de 6 años.

Se señala que la atresia de las coanas constituye la malformación congénita nasal de mayor prevalencia. A diferencia de otras series en las cuales esta afección predomina entre las mujeres, en esta casuística no se advirtieron diferencias en la distribución por sexos. La mayor prevalencia de formas bilaterales de la enfermedad en este análisis puede atribuirse a sesgos por la derivación a un centro de alta complejidad. En la mayor parte de los pacientes se describieron lesiones mixtas, como posible consecuencia del origen en la medialización de la apófisis pterigoides y de la totalidad de la pared nasal lateral. La tomografía computarizada es el método de elección para la evaluación radiológica de estos pacientes, en especial cuando se realiza en forma previa la succión de las secreciones viscosas que obturan la cavidad nasal e impiden la visualización del espesor de la oclusión.

La atresia de las coanas ha sido asociada con otras malformaciones congénitas, en especial con el síndrome CHARGE. La ausencia de diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de malformaciones relacionadas entre los pacientes con lesiones unilaterales o bilaterales en este análisis se atribuyó al reducido número de participantes. De todos modos, los individuos con formas bilaterales de la enfermedad presentan una mayor proporción de alteraciones neurológicas. Estos pacientes se diagnostican en forma más temprana, dadas las manifestaciones clínicas graves por obstrucción nasal, mientras que en sujetos con formas unilaterales la identificación es más tardía.

De acuerdo con los autores y en función de los resultados, se propone la descripción diferenciada de los pacientes con atresia unilateral o bilateral de las coanas, en virtud de las discrepancias en la presentación clínica, las características distintivas de ambos grupos de enfermos y las diferentes tasas de recidiva de la estenosis.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/142248

Remita su carta a expertos.siic@siicsalud.com. El estilo de redacción puede consultarse en www.siicsalud.com/instrucciones_sic_web.html

Gen de la hemocromatosis y hepatitis tóxica

Sr. Editor:

La interacción entre el organismo humano y uno o más fármacos es un proceso complejo en el cual intervienen diversos mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Éstos se ven influenciados por factores genéticos y ambientales. Así, en ocasiones, un mismo medicamento administrado con igual posología, puede tener distintos efectos terapéuticos o adversos en personas diferentes. Resulta sencillo comprender esta variabilidad si se considera que la absorción intestinal, la estructura y funcionalidad hepática y renal, la producción de proteínas transportadoras plasmáticas, de receptores celulares y de segundos mensajeros, entre otros, se encuentran codificados en el ADN del individuo. Los efectos adversos no atribuibles a la acción directa del medicamento, clásicamente se consideraban idiosincráticos, al desconocerse su causa. En la actualidad, los avances en genética y biología molecular han permitido vislumbrar las bases científicas de estos fenómenos.

La hemocromatosis hereditaria es una enfermedad de sobrecarga de hierro, producida por una mayor absorción intestinal de este metal, que se deposita en diferentes órganos. Es de carácter autosómico recesivo, por lo que el paciente debe recibir dos copias o alelos mutados del gen *HFE*, uno proveniente de cada progenitor, para manifestar la enfermedad. La investigación *Predominio del Gen de la Hemocromatosis en Pacientes con Hepatitis Tóxica*¹ sugiere que los individuos portadores de un solo alelo mutado, que no presentarán hemocromatosis hereditaria, tendrían mayor susceptibilidad a padecer una hepatitis tóxica medicamentosa al incrementar la absorción intestinal de hierro, ante la exposición a un medicamento con potencial hepatotóxico. Éstas y otras investigaciones podrían estimular la aparición de terapias personalizadas en un futuro cercano.

Gabriel Ercoli

Médico Residente
Centro Nacional de Genética Médica (CNGM),
ANLIS, Ministerio de Salud de la Nación, Ciudad
de Buenos Aires
1 www.siicsalud.com/dato/arsic.php/128769.

Atención de pacientes con VIH/sida



Sr. Editor:

Desde la aparición de los primeros casos de la enfermedad, las personas que viven con VIH/sida (PVVS) han sido sometidas a diversos tipos de discriminación en el ámbito social, familiar, laboral y de salud. Esta enfermedad responde como pocas al paradigma de enfermedad-pecado, lo cual podemos resumir brevemente en: "es lo que tienes, porque

algo habrás hecho". En nuestra sociedad occidental dicho concepto se encuentra fuertemente arraigado y las escuelas de formación de profesionales, de medicina y de enfermería –como en el artículo *Actitud de los Estudiantes de Medicina y Enfermería hacia las Personas que Viven con VIH/Sida*¹–, no son la excepción. Es por lo anteriormente expuesto que no llama la atención, entre de las conclusiones de los autores con relación a quién decide si atiende a un enfermo de sida o portador de VIH, que un alto porcentaje de los estudiantes (60.4%) considere la posibilidad de rehusarse a brindar atención a las PVVS. Estos datos nos llevan a replantear nuestra aproximación al paciente desde el pregrado.

Julián Sánchez Viamonte

Médico, Especialista en Infectología
Especialista en docencia Universitaria
Coordinador, Programa de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias, Ministerio de Salud de la
Provincia de Buenos Aires, Argentina
1 *Salud i Ciencia* 20(2):146-149, Oct 2013.

Reunión de las Sociedades Europea e Internacional de Hipertensión, Atenas 2014



Sr. Editor:

En la reunión conjunta de la Sociedad Europea de Hipertensión (*European Society of Hypertension* [ESH]) y la Sociedad Internacional de Hipertensión (*International Society of Hypertension* [IHS])¹ se presentaron y discutieron los principales temas candentes en cuanto al diagnóstico, la evaluación y el tratamiento de uno de los principales problemas de salud en el mundo y también en nuestro medio: la hipertensión arterial.

Se resumen aquí las principales novedades, aunque debe reconocerse que no hubo demasiadas sorpresas. En principio, uno podría plantearse cuál es el lugar que va a ocupar en el futuro la desnervación renal en el tratamiento de la hipertensión. De un tratamiento alternativo al farmacológico, como se pensó inicialmente, a poco de andar, su papel quedó reducido al manejo de la hipertensión refractaria y ahora aun se discute en este escenario. El futuro de esta técnica no parece muy prometedor: aunque sea bastante inocua y efectiva, los costos muy elevados conspiran contra su implementación. Y es un aprendizaje para otros desarrollos de dispositivos, donde el costo de la prótesis parece desproporcionado al costo real.

Por otro lado, la medición de la rigidez arterial y la presión aórtica central parece seguir ganando terreno en la evaluación del paciente hipertenso. En este caso, para distinguir los que tienen o no enfermedad coronaria. Como contrapartida, éste es un

estudio simple, no invasivo y económico, que puede tener un lugar definitivo en la práctica clínica cotidiana. Permite calcular la edad biológica en contrapartida con la edad cronológica, de gran valor en la toma de decisiones para determinadas intervenciones (como el implante de una válvula percutánea) y para la cual podrían corresponder diferentes valores objetivo de presión arterial, como se discute en la Unidad Temática III. La adhesión al tratamiento y el concepto de unidad cardiometabólica fueron también temas comentados que siguen la línea del pensamiento actual en la hipertensión arterial.

Marcelo Trivi

Médico Cardiólogo, Jefe de Cardiología Clínica,
Instituto Cardiovascular de Buenos Aires,
Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Director Científico de Quid Novi?, Serie
Cardiología
1 *Quid Novi?* 6(2), Jul 2014.

Trasplante renal



Lo más importante de la revisión bibliográfica *Características de la Inmunosupresión del Receptor de Trasplante Renal de Donante Vivo*¹ es que existe una relación directa entre la incompatibilidad antigénica (HLA/ABO) y el riesgo inmunológico de la pareja donante-receptor, y el grado de inmunosupresión preventiva y del desensibilización necesarias para evitar el rechazo del aloinjerto renal (tabla 1, desde gemelos univitelinos hasta ABO incompatibles), con todas las consecuencia que eso implica (efectos adversos farmacológicos, presencia de infecciones oportunistas, etc.).

Para el caso de gemelos univitelinos probables, sería importante realizar los estudios genéticos de confirmación con anterioridad a la necesidad del trasplante, evitando incluso la inmunosupresión innecesaria. El estudio futuro de la influencia de la incompatibilidad de HLA menores en el rechazo de los aloinjertos renales podría generarnos nuevas categorías de pares donante-receptor, mejorando de esta manera el ajuste de las terapias inmunosupresoras y de desensibilización, con la concomitante disminución de sus efectos adversos y la mayor supervivencia de los injertos.

En todos los casos, el objetivo médico final será alcanzar el equilibrio ideal de la supervivencia, es decir, tipos, combinación y dosis de inmunosupresores lo suficientemente alta para evitar el rechazo sin poner en riesgo la salud del receptor.

Luis Ariel Billordo

Bioquímico, Inigem, UBA-Conicet
Prof. Adjunto, Hospital de Clínicas José de San
Martín, Ciudad de Buenos Aires, Argentina
1 *Salud i Ciencia* 20(4):399-403, Mar 2014.

Sistema SIIC de Edición Asistida (SSEA)

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 de ICE previsto 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**.

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 ocurriría 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, contactese 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, el/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 el/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 principal 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. Materiales y Métodos describirá la muestra (que será de tamaño variable), el origen de los datos analizados, si es retrospectivo o prospectivo, los métodos estadísticos utilizados y la consideración de la significación estadística, en caso que corresponda.

...

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 0054-11-4342-4901 o por Fax: 0054-11-4331-3305. (Versión SSEA, n0613)

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**.

Inmediatamente 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 colonista 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, comuníque-se com expertos.siic@siic.salud.com, ou por telefone 0054-11-4342-4901; Fax: 0054-11-4331-3305 (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**

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 **"Acceso 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) 4342-4901; Fax: (0054 11) 4331-3305. (SSEA version, 82814).

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).

Ironías del autodiagnóstico...

El último estornudo de un pesimista

Relato «Estornudo»; extraído de los Cuentos completos, de Mario Benedetti. Madrid, Seix Barral: 1994.

Mario Benedetti nació en Tacuarembó en 1920. Vivió en Montevideo, Buenos Aires, Barcelona (exiliado de su país) y de nuevo en la capital uruguaya. Ha escrito relatos (Montevideanos), novelas (Gracias por el fuego, La tregua), ensayo y poesía. «Al perderte yo a ti / los dos hemos perdido...» son por ejemplo dos versos mágicos que ningún lector en castellano puede olvidar, como otros equivalentes de Rubén, Bécquer o Amado Nervo. Pero quizá Benedetti sea, por sobre todo, la voz colectiva de Montevideo; esa ciudad de cafés, de bellas ramblas y de amistades interminables.



Cuando Agustín sintió un fuerte dolor en el pecho, anunció de inmediato a sus familiares: «Esto es un infarto.» Sin embargo, el médico diagnosticó aerofagia. El dolor se aplacó con una coca cola y el regüeldo correspondiente. Fue en esa ocasión que Agustín advirtió por vez primera que la forma más eficaz de exorcizar las dolencias graves era, lisa y llanamente, nombrarlas. Sólo así, agitando su nombre como la cruz ante el demonio, se conseguía que las enfermedades huyeran despavoridas.

Un año después, Agustín tuvo una intensa punzada en el riñón izquierdo y, ni corto ni perezoso, se autodiagnosticó: «Cáncer.» Pero era apenas un cálculo, sonoramente expulsado días más tarde, tras varias infusiones de *quebra pedra*.

Pasados ocho meses el ramalazo fue en el vientre y, como era previsible, Agustín no vaciló en augurarse: «Oclusión intestinal.» Era tan sólo una indigestión, provocada por una consistente y gravosa paella.

Y así fue ocurriendo, en sucesivas ocasiones, con presuntos síntomas de hemiplejía, triquinosis, peritonitis, difteria, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, meningitis, etcétera. En todos los casos, el mero hecho de nombrar la anunciada dolencia tuvo el buscado efecto de exorcismo.

No obstante, una noche invernal en que Agustín celebraba con sus amigos en un restaurante céntrico sus bodas de plata con la enseñanza (olvidé consignar que era un destacado profesor de historia), alguien abrió inadvertidamente una ventana, se produjo una fuerte corriente de aire y Agustín estornudó compulsiva y estentóreamente. Su rostro pareció congestionarse, quiso echar mano a su pañuelo e intentó decir algo, pero de pronto su cabeza se inclinó hacia adelante. Para el estupor de todos los presentes, allí quedó Agustín, muerto de toda mortandad. Y ello porque no tuvo tiempo de nombrar, exorcizándolo, su estornudo terminal.